

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AVONEX 30 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero určené pro jedno použití obsahuje 30 mikrogramů (6 milionů m.j.) interferonum beta-1a v 0,5 ml roztoku.

Koncentrace je 30 mikrogramů na 0,5 ml.

Podle standardu Světové zdravotnické organizace (WHO) International Standard for Interferon, 30 mikrogramů přípravku AVONEX obsahuje 6 mil.m.j. antivirové aktivity. Aktivita proti ostatním standardům zatím známa není.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AVONEX je indikován k léčbě

- pacientů s diagnózou relabující sclerosis multiplex - roztroušenou sklerózou (RS). V klinických studiích to bylo charakterizováno jako dvě nebo více akutních exacerbací (relapsů) v průběhu předchozích tří let bez známek další progresse mezi relapsy. AVONEX zpomaluje progresi invalidizace a snižuje frekvenci relapsů.
- pacientů s první demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, která je natolik závažná, že k léčbě je nutné podat intravenózně kortikoidy, jiná možná diagnóza byla vyloučena a bylo u nich stanoveno vysoké riziko rozvoje klinicky nesporné roztroušené sklerózy (viz bod 5.1).

AVONEX se má vysadit u pacientů v případě rozvoje progresivní formy RS.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahajována pod dohledem lékaře, který již má s terapií tohoto onemocnění zkušenosti.

Dávkování

Dospělí pacienti: Doporučená dávka pro léčbu RS s relapsy činí 30 mikrogramů (0,5 ml roztoku) podaných i. m. jedenkrát týdně (viz bod 6.6). Podání vyšší dávky (60 mikrogramů) týdně nepřineslo další výhody.

Titrace: Ve snaze snížit u pacientů výskyt a závažnost symptomů podobných chřipce (viz část 4.8) je možno provést při zahájení léčby titrací. Pomocí předplněné stříkačky lze podávat na začátku léčby 1/4 dávky jednou týdně, přičemž plná dávka (30 mikrogramů/týden) se dosáhne ve čtvrtém týdnu.

Pro alternativní titrační rozpis lze podat na začátku léčby přibližně 1/2 dávky přípravku AVONEX jednou týdně a potom zvýšit na plnou dávku. Aby se získala přiměřená účinnost, dávka by po úvodní periodě měla dosáhnout a udržovat se na 30 mikrogramech jednou týdně. Po dosažení plné dávky by pacienti měli používat pouze AVONEX PEN.

Před aplikací injekce a po dobu dalších 24 hodin poté se doporučuje podávat antipyretická analgetika, aby se tak snížily chřipkové (flu-like) příznaky vznikající v souvislosti s podáváním přípravku AVONEX. Tyto symptomy se obvykle objevují v průběhu prvních měsíců léčby.

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku AVONEX u dospívajících ve věku od 12 do 16 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku AVONEX u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti: Klinické studie nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby se zjistilo, zdali reagují odlišně než mladší pacienti. Vzhledem k charakteru clearance léčivé látky však neexistují žádné teoretické důvody k úpravě dávkování u starších pacientů.

Způsob podání

Zatím není známo, jak dlouho by měla léčba trvat. Léčení pacienti by proto měli být po dvou letech léčby pečlivě zhodnoceni a o další léčbě musí na individuálním základě rozhodnout ošetřující lékař. Pokud se u nemocného vyvine chronická progresivní roztroušená skleróza, je nutno léčbu přerušit.

AVONEX PEN je předplněné pero určené pro jedno použití a mělo by být užíváno teprve až po adekvátním zacvičení.

Doporučeným místem vpichu intramuskulární injekce při použití přípravku AVONEX PEN je horní zevní část stehenního svalu. Místo vpichu přípravku AVONEX PEN by se mělo měnit každý týden.

Při aplikaci přípravku AVONEX prostřednictvím AVONEX PEN je třeba se řídit pokyny uvedenými v Příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

- Pacienti s anamnézou přecitlivělosti na přirozený nebo rekombinantní interferon beta, lidský albumin nebo na kteroukoliv jinou pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se stávající těžkou depresí a/nebo sebevražednými myšlenkami (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

AVONEX by měl být podáván s opatrností pacientům s dřívějšími nebo stávajícími depresivními poruchami, zejména těm, u kterých se objevily sebevražedné myšlenky (viz bod 4.3). Je známo, že se deprese a suicidální myšlenky vyskytují ve zvýšené míře u pacientů s roztroušenou sklerózou a v souvislosti s používáním interferonu. Pacienti musí být poučeni, že v případě jakékoliv známky deprese nebo sebevražedných myšlenek mají neprodleně informovat svého ošetřujícího lékaře.

Tito pacienti pak musí být v průběhu léčby pečlivě sledováni a odpovídajícím způsobem léčeni. Je třeba též zvážit i přerušeni léčby přípravkem AVONEX (viz rovněž body 4.3 a 4.8).

Přípravek AVONEX je zapotřebí podávat s opatrností u pacientů se záchvaty v anamnéze, těm, kteří jsou léčeni antiepileptiky, zejména pokud není jejich epilepsie pod adekvátní kontrolou antiepileptiky (viz body 4.5 a 4.8).

S opatrností a za pečlivého monitorování stavu pacienta je nutno podávat AVONEX nemocným se závažným renálním a jaterním selháním a nemocným se závažnou myelosupresí.

Trombotická mikroangiopatie (TMA): V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Avonex.

Nefrotický syndrom: Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Avonex.

Postižení jater včetně zvýšených sérových jaterních enzymů, autoimunitní hepatitidy, hepatitidy a jaterního selhání bylo zaznamenáno v souvislosti s podáváním interferonu beta při postmarketingovém sledování (viz bod 4.8). V některých případech se tyto reakce projeví při současném podávání jiných léčivých přípravků, kde je souvislost s jaterním postižením. Možnost současného vlivu více léčivých přípravků nebo jiných hepatotoxických látek (například alkoholu) nebyl stanoven. Pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky jaterního postižení a je nutná opatrnost při současném podávání interferonů s jinými léčivými přípravky, kde je možnost postižení jaterní funkce.

Nemocní se srdečním onemocněním, jako je angina pectoris, chronické srdeční selhání nebo arytmie, musejí být při léčbě přípravkem AVONEX pečlivě sledováni z hlediska možného zhoršení uvedených klinických stavů. Chřipkové (flu-like) symptomy, spojené s léčbou, mohou u pacientů se skrytým srdečním onemocněním vést ke zhoršení jejich stavu.

S podáváním interferonů jsou spojeny změny hodnot některých laboratorních vyšetření. Vzhledem k tomu se při léčbě přípravkem AVONEX doporučuje provádět vedle obvyklých vyšetření vyžadovaných u pacientů se sclerosis multiplex také celkový a diferenciální bílý

krevní obraz, vyšetření počtu krevních destiček a biochemické vyšetření krve, včetně jaterních testů. U pacientů s myelosupresí je vhodné častěji vyšetřovat celkový a diferenciální bílý krevní obraz a počet krevních destiček.

Pacienti mohou tvořit protilátky proti přípravku AVONEX. Protilátky u některých pacientů mohou redukovat aktivitu interferonu beta-1a *in vitro* (neutralizující protilátky). Neutralizující protilátky mohou způsobit *in vivo* redukcii biologických účinků přípravku AVONEX s potenciální redukcí klinické účinnosti. Bylo zjištěno, že vrcholu incidence tvorby neutralizujících protilátek je dosaženo po 12 měsících léčby. Údaje od pacientů léčených po dobu tří let přípravkem AVONEX naznačují, že přibližně 5 až 8 % z nich vyvinulo neutralizující protilátky.

Použití různých testů ke stanovení sérových protilátek proti interferonům limituje možnost porovnání antigenicity mezi různými přípravky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí u člověka.

Interakce přípravku AVONEX s kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky sledovány. Z provedených klinických studií vyplývá, že pacientům s RS lze při relapsech podávat přípravek AVONEX spolu s kortikosteroidy nebo ACTH.

Je známo, že interferony redukují u zvířat i u člověka aktivitu jaterních enzymů závisících na cytochromu P450. Účinek vysokých dávek přípravku AVONEX na metabolismus závislý na P450 byl studován u opic a nebyly pozorovány žádné změny metabolické kapacity jater. Se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání přípravku AVONEX v kombinaci s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450 jako např. s některými skupinami antiepileptik a antidepresiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Avonex v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými / fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojenec.

Přípravek Avonex lze v období kojení podávat.

Fertilita

Studie fertility a vývojové studie u makaků rhesus byly provedeny s podobnou formou interferonu beta-1a. Ve velmi vysokých dávkách byly pozorovány anovulační a abortivní účinky u testovaných zvířat (viz bod 5.3).

Údaje o účincích interferonu beta-1a na fertilitu mužů nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků přípravku AVONEX na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly prováděny. Nežádoucí účinky související s centrálním nervovým systémem mohou u náchylných pacientů mírně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejvyšší incidenci mezi nežádoucími účinky spojenými s terapií přípravkem AVONEX mají tzv. chřipkové (flu-like) symptomy. Mezi jejich nejčastější příznaky patří bolesti ve svalech, zvýšená teplota, pocity mrazení, pocení, astenie, bolesti hlavy a nevolnost. Titrace přípravku AVONEX při zahájení léčby prokázala snížení závažnosti a frekvence výskytu příznaků podobných chřipce. Tyto příznaky bývají nejvýraznější při zahájení léčby a jejich frekvence s pokračující terapií klesá.

Po aplikaci se mohou projevit přechodné neurologické symptomy podobné exacerbaci RS. Kdykoli během léčby mohou vzniknout přechodné epizody hypertonie a/nebo těžké svalové ochablosti znemožňující pohyby ovládané vůlí. Tyto epizody mají omezené trvání, vyskytují se v časové souvislosti s podáním injekcí a mohou se objevit i během následných podání. V některých případech jsou tyto symptomy spojeny s chřipkovými příznaky (flu-like symptomy).

Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny v pacientorocích podle následujících kategorií:

- Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientoroků);
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientoroků);
- Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$ pacientoroků);
- Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ pacientoroků);
- Velmi vzácné ($< 1/10000$ pacientoroků);
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Pacient-čas je součtem jednotlivých časových jednotek, kdy pacient ve studii byl vystaven přípravku AVONEX předtím, než se projevil nežádoucí účinek. Například 100 osoboroků znamená projev u 100 pacientů, kteří byli léčeni v průběhu jednoho roku nebo 200 pacientů, kteří byli léčeni půl roku.

Nežádoucí účinky zjištěné ve studiích (klinických a observačních s dobou následného sledování od dvou do šesti let) a další nežádoucí účinky zjištěné na základě spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh s neznámou frekvencí jsou uvedeny v následující tabulce.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<p>Vyšetření</p> <p><i>časté</i></p> <p><i>méně časté</i></p> <p><i>není známo</i></p>	<p>snížený počet lymfocytů, snížený počet bílých krvinek, snížený počet neutrofilů, snížený hematokrit, zvýšený draslík v krvi, zvýšený močovinový dusík v krvi</p> <p>snížený počet trombocytů</p> <p>snížená tělesná hmotnost, zvýšená tělesná hmotnost abnormální hodnoty jaterních testů</p>
<p>Srdeční poruchy</p> <p><i>není známo</i></p>	<p>kardiomyopatie, městnavé srdeční selhání (viz bod 4.4), palpitace, arytmie, tachykardie</p>
<p>Poruchy krve a lymfatického systému</p> <p><i>není známo</i></p> <p><i>vzácné</i></p>	<p>pancytopenie, trombocytopenie</p> <p>trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu.*</p>
<p>Poruchy nervového systému</p> <p><i>velmi časté</i></p> <p><i>časté</i></p> <p><i>není známo</i></p>	<p>bolest hlavy²</p> <p>svalová spasticita, hypestezie</p> <p>neurologické symptomy, synkopa³, hypertonie, závrať, parestezie, záchvaty, migréna</p>
<p>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</p> <p><i>časté</i></p> <p><i>vzácné</i></p> <p><i>není známo</i></p>	<p>rinorea</p> <p>dušnost</p> <p>plicní arteriální hypertenze[†]</p>
<p>Gastrointestinální poruchy</p> <p><i>časté</i></p>	<p>zvracení, průjem, nausea²</p>
<p>Poruchy kůže a podkožní tkáň</p> <p><i>časté</i></p> <p><i>méně časté</i></p> <p><i>není známo</i></p>	<p>vyrážka, zvýšené pocení, kontuze</p> <p>alopecie</p> <p>angioneurotický edém, pruritus, vezikulární exantém, kopřivka, zhoršení psoriázy</p>

<p>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</p> <p><i>časté</i></p> <p><i>není známo</i></p>	<p>svalová křeč, bolest šíje, myalgie², artralgie, bolest v končetině, bolest zad, svalová ztuhlost, muskuloskeletální ztuhlost</p> <p>systémový lupus erythematosus, svalová slabost, artritida</p>
<p>Poruchy ledvin a močových cest</p> <p><i>vzácné</i></p>	<p>nefrotický syndrom, glomeruloskleróza (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití)</p>
<p>Endokrinní poruchy</p> <p><i>není známo</i></p>	<p>hypotyreóza, hypertyreóza</p>
<p>Poruchy metabolismu a výživy</p> <p><i>časté</i></p>	<p>anorexie</p>
<p>Infekce a infestace</p> <p><i>není známo</i></p>	<p>absces v místě injekce¹</p>
<p>Cévní poruchy</p> <p><i>časté</i></p> <p><i>není známo</i></p>	<p>zrudnutí</p> <p>vazodilatace</p>
<p>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</p> <p><i>velmi časté</i></p> <p><i>časté</i></p> <p><i>méně časté</i></p> <p><i>není známo</i></p>	<p>chřipce se podobající symptomy, pyrexie², zimnice², pocení²</p> <p>bolest v místě injekce, erytém v místě injekce, zhmožděnina v místě injekce, astenie², bolest, únava², nevolnost, noční pocení</p> <p>pálení v místě injekce</p> <p>reakce v místě injekce, zanícení v místě injekce celulitida¹ v místě injekce, nekróza v místě injekce, krvácení v místě injekce, bolest na hrudi</p>

Poruchy imunitního systému <i>není známo</i>	anafylaktická reakce, anafylaktický šok, reakce přecitlivělosti, (angioedém, dyspnoe, urtikarie a vyrážka, svědivá vyrážka)
Poruchy jater a žlučových cest <i>není známo</i>	jaterní selhání (viz bod 4.4), hepatitida autoimunní hepatitida
Poruchy reprodukčního systému a prsu <i>méně časté</i>	metroragie, menoragie
Psychiatrické poruchy <i>časté</i> <i>není známo</i>	deprese (viz bod 4.4), nespavost sebevražda, psychóza, úzkostnost, zmatenost, emoční labilita

* Tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta (viz bod 4.4).

† Znění textu pro skupinu přípravků obsahujících interferon, viz dále *Plicní arteriální hypertenze*.

¹Byly hlášeny reakce v místě injekce včetně bolesti – zanícení a ve velmi vzácných případech absces nebo celulitida vyžadující i chirurgické ošetření.

²Frekvence výskytu je vyšší na počátku léčby.

³Po aplikaci injekce přípravku AVONEX může dojít k epizodě synkopy, za normálních okolností to je jediná epizoda, která se objeví na počátku léčby a neobjeví se při následujících aplikacích.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Pediatrická populace

Omezený počet v literatuře publikovaných údajů naznačuje, že bezpečnostní profil dospívajících ve věku od 12 do 16 let, kterým je intramuskulárně podáván přípravek AVONEX v dávce 30 mikrogramů jednou týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Pokud by k předávkování došlo, je nutno pacienta hospitalizovat, aby mohl být pečlivě sledován a v případě potřeby přiměřeně léčen.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Interferony, ATC kód: L03AB07.

Interferony tvoří rodinu přirozeně vznikajících proteinů, které produkují eukaryotické buňky v reakci na virovou infekci nebo jiné biologické induktory. Interferony jsou cytokiny zprostředkovávající antivirovou, antiproliferativní a imunomodulační aktivitu. Dosud byly rozlišeny tři hlavní formy interferonů: alfa, beta a gama. Interferony alfa a beta jsou klasifikovány jako interferony typu I, interferon gama je označován jako typ II. Tyto interferony mají částečně se překrývající, avšak jasně odlišitelné biologické aktivity. Liší se pravděpodobně i místem své syntézy uvnitř buňky.

Interferon beta je produkován různými typy buněk, včetně fibroblastů a makrofágů. Přirozený interferon beta i AVONEX (interferon beta-1a) jsou glykosylované proteiny, tvořící komplex s jednoduchým sacharidovým podílem vázaným na dusíkový atom. Je známo, že glykosylace mění stabilitu, aktivitu, biodistribuci a poločas vylučování různých účinných látek. Jak mění glykosylace účinky interferonu beta, není zatím plně známo.

Mechanismus účinku

AVONEX uplatňuje své působení prostřednictvím své vazby na specifické receptory na povrchu buněk lidského organismu. Tato vazba iniciuje složitou kaskádu intracelulárních dějů, které pak vedou k expresi celé řady interferonem indukovaných genových produktů a markerů. Patří k nim Mx protein (třída 1 hlavního histokompatibilního systému, MHC), 2'5'-oligoadenylát syntetáza, β_2 -mikroglobulin a neopterin. Hladina některých z uvedených produktů byla měřena v séru a buněčných frakcích krve odebrané pacientům léčeným přípravkem AVONEX. Po intramuskulárním podání jediné dávky přípravku AVONEX zůstaly sérové koncentrace těchto produktů zvýšeny po dobu nejméně čtyř dnů a nejvýše jednoho týdne.

Zda je mechanismus účinku přípravku AVONEX v léčbě RS zprostředkováván týmiž drahami jako biologické účinky popsané výše, není dosud vzhledem k ne zcela poznané patofyziologii roztroušené sklerózy známo.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost lyofilizovaného přípravku AVONEX v léčbě sclerosis multiplex byla demonstrována v placebem kontrolované studii, do níž bylo zahrnuto 301 pacientů (AVONEX, n=158; placebo, n=143) s relabující formou onemocnění charakterizovanou nejméně dvěma exacerbacemi v průběhu předchozích 3 let nebo nejméně jednou exacerbací ročně před začleněním do studie, pokud trvání onemocnění bylo kratší než 3 roky. Pacienti s EDSS 1,0 až 3,5 při vstupu byli zařazeni do klinické studie. Vzhledem k uspořádání studie byli jednotliví pacienti sledováni různě dlouhou dobu. Z pacientů léčených přípravkem AVONEX jich 150 ukončilo jeden rok a 85 dva roky studie. Kumulativní procento pacientů, u nichž došlo na konci druhého roku k progresi invalidizace (podle Kaplan-Meierovy analýzy životních tabulek) činilo 35 % u nemocných, jimž bylo podáváno placebo, a 22 % u těch, kteří byli léčeni přípravkem AVONEX. Progrese invalidizace byla hodnocena jako vzestup na škále EDSS (Expanded Disability Status Scale) o 1 bod, pokud trval minimálně šest měsíců. Bylo též prokázáno roční snížení relapsů o jednu třetinu. Tento klinický efekt byl sledován až po více než jednom roce léčby.

Dvojitě zaslepená randomizovaná studie srovnávající dávkování u 802 pacientů s recidivující roztroušenou sklerosou (AVONEX 30 mikrogramů n=402, AVONEX 60 mikrogramů n=400) neprokázala statisticky významný rozdíl ani trend v klinických nebo běžných MRI parametrech při dávce 30 mikrogramů a 60 mikrogramů.

Účinek přípravku AVONEX byl také prokázán v randomizované dvojité zaslepené studii s 383 pacienty s diagnózou RS (AVONEX n= 193, placebo n=190) u těch, kde proběhla první demyelinizační příhoda spojená s nejméně dvěma kompatibilními MRI lézemi. Bylo sledováno snížení rizika vzniku druhé ataky ve skupině léčené přípravkem AVONEX. Byl zaznamenán i účinek na MRI parametry. Předpokládané riziko vývoje další příhody bylo 50 % v průběhu tří let a 39 % v průběhu dvou let ve skupině s placebem a 35 % (tři roky), 21 % (dva roky) ve skupině dostávající AVONEX. V následné analýze měli pacienti s basální MRI s nejméně jednou Gd-enhancující lézí a devíti T2 lézemi dvouleté riziko vzniku druhé příhody 56 % v placebové skupině a 21 % ve skupině léčené přípravkem AVONEX. Přesto i v této vysoce rizikové podskupině je dopad rané léčby přípravkem AVONEX neznámý, protože cílem studie bylo zjištění doby do vzniku další příhody, spíše než sledování dlouhodobého vývoje onemocnění. V současnosti navíc není jasně stanovena definice vysoce rizikového pacienta a je akceptován spíše konzervativní přístup, nejméně devět T2 hyperintenzních lézí na počátečním záznamu a nejméně jedna nová T2 nebo jedna nová Gd-enhancující léze na následujícím záznamu, nejméně tři měsíce po počátečním. V každém případě o léčbě se má uvažovat pouze u těch pacientů, kteří jsou klasifikováni jako vysoce riziková.

Pediatrická populace

Omezený počet údajů o účinnosti/bezpečnosti přípravku AVONEX podávaného intramuskulárně v dávce 15 mikrogramů jednou týdně (n=8) ve srovnání s placebem (n=8) u pacientů sledovaných po dobu 4 let prokázal podobné výsledky, jako u dospělých, přestože se skóre EDSS za sledované 4 roky zvýšilo, což naznačuje progresi choroby. Není dostupné žádné přímé srovnání s dávkami doporučenými v současnosti pro dospělé.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil přípravku AVONEX (interferonu beta-1a) byl studován nepřímo pomocí metod umožňujících měřit antivirovou aktivitu interferonu. Tato metoda je limitována tím, že je sice citlivá vůči interferonům obecně, ale postrádá specifitu vůči interferonu beta. Alternativní analytické metody nejsou dostatečně citlivé.

Po intramuskulárním podání přípravku AVONEX dosahuje jeho sérová antivirová aktivita vrcholu za 5 až 15 hodin a poté klesá s poločasem cca 10 hodin. Po standardizaci vzhledem k rychlosti absorpce z místa injekce lze biologickou dostupnost stanovit přibližně na 40 %. Bez zmíněné standardizace je biologická dostupnost vyšší. Intramuskulární podání nelze nahradit podáním subkutánním.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita: Žádné údaje o kancerogenitě interferonu beta-1a u zvířat ani u člověka nejsou dostupné.

Chronická toxicita: Ve 26-ti týdenní studii toxicity u makaků rhesus opakované intramuskulární dávky podávané jednou týdně v kombinaci s jiným imunomodulačním přípravkem, monoklonální protilátkou proti CD40 ligandu, se neprojevila žádná imunologická odpověď na interferon beta-1a ani žádné známky toxicity.

Lokální snášenlivost: Intramuskulární podráždění po opakovaném podání do stejného místa aplikace u zvířat nebylo hodnoceno.

Mutagenní účinky: Byly provedeny relevantní, byť omezené testy na mutagenitu. Výsledky byly negativní.

Zhoršení fertility: Studie fertility a vývoje u makaků rhesus byly prováděny s příbuznou formou interferonu beta-1a. Při podávání velmi vysokých dávek byly u pokusných zvířat zjištěny

negativní vlivy na ovulaci a zvýšená incidence abortů. Obdobné, na velikosti dávky závislé účinky na reprodukční schopnosti byly pozorovány rovněž u dalších forem alfa- a beta-interferonů. Nebyly zjištěny žádné teratogenní účinky nebo vliv na vývoj plodu, je však třeba poznamenat, že dostupné informace, týkající se vlivu interferonu beta-1a na peri- a postnatální vývoj jsou omezené.

Nejsou známy žádné informace o ovlivnění mužské fertility interferonem beta-1a.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová ledová
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 20
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

CHRAŇTE PŘED MRAZEM.

AVONEX PEN obsahuje předplněnou injekční stříkačku přípravku AVONEX a musí být uchováván v chladničce.

Pokud není chladnička k dispozici, může být AVONEX PEN uchováván po dobu až jednoho týdne při pokojové teplotě (15 °C až 30 °C).

Uchovávejte AVONEX PEN ve vnitřní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem (viz bod 6.5).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Součástí jednorázového pružinového injekčního pera s názvem AVONEX PEN je předplněná injekční stříkačka přípravku AVONEX. Uvnitř pera je 1 ml předplněná injekční stříkačka, vyrobená ze skla (Typ I), s bezpečnostním krytem a pístovým uzávěrem (bromobutyl) obsahující 0,5 ml roztoku.

Velikost balení: Každé předplněné pero AVONEX PEN určené pro jedno použití je uloženo v samostatné krabičce s jednou injekční jehlou a krytem pera. AVONEX PEN je dodáván v baleních obsahujících čtyři nebo dvanáct předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jedno použití: Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je obsažen uvnitř AVONEX PEN.

Po vyjmutí z chladničky je třeba nechat pero AVONEX PEN ohřát na pokojovou teplotu (15 °C – 30 °C) po dobu asi 30 minut.

K zahřátí přípravku AVONEX 30 mikrogramů injekční roztok nepoužívejte vnějších zdrojů tepla, jako je horká voda.

Jedno předplněné pero určené na jedno použití obsahuje jednu dávku přípravku AVONEX. Injekční roztok je viditelný oválným okénkem na předplněném peru AVONEX PEN. Jestliže injekční roztok obsahuje částice nebo je jiný než čirý a bezbarvý, předplněné pero nesmí být použito. Součástí je injekční jehla. Roztok neobsahuje konzervační přísadu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. března 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 13. března 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.