

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita da 0,5 ml contiene 30 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a.

La concentrazione è pari a 30 microgrammi per 0,5 ml.

Usando lo Standard Internazionale per l'interferone dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 30 microgrammi di AVONEX contengono 6 milioni di UI di attività antivirale. L'attività riferita ad altri standard non è conosciuta.

Eccipiente(i) con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVONEX è indicato negli adulti per il trattamento di

- Pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante (SM). Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o più esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; AVONEX rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive.
- Pazienti con un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1).

AVONEX deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano SM progressiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

Adulti: la dose raccomandata per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30 microgrammi (0,5 ml di soluzione), somministrati tramite iniezione intramuscolare (i.m.) una volta alla settimana (vedere paragrafo 6.6). Nessun ulteriore beneficio è stato dimostrato somministrando una dose più elevata (60 microgrammi) una volta a settimana.

Titolazione: per aiutare i pazienti a ridurre l'incidenza e la severità dei sintomi simil-influenzali (vedere paragrafo 4.8), all'inizio della terapia può essere effettuata la titolazione.

La titolazione può essere ottenuta, con la siringa preriempita, iniziando la terapia con incrementi settimanali di $\frac{1}{4}$ di dose fino a raggiungere la dose intera (30 microgrammi/settimana) entro la quarta settimana.

Uno schema alternativo di titolazione può essere ottenuto iniziando la terapia con approssimativamente $\frac{1}{2}$ dose di AVONEX una volta a settimana prima di raggiungere la dose intera. Per ottenere un'adeguata efficacia della terapia, dopo il periodo iniziale di titolazione deve essere raggiunta e mantenuta una dose di 30 microgrammi a settimana.

Il Kit di titolazione AVOSTARTCLIP è stato realizzato per essere utilizzato solo con la siringa preriempita. Può essere usato per ottenere incrementi da $\frac{1}{4}$ di dose o $\frac{1}{2}$ dose. Ogni AVOSTARTCLIP deve essere utilizzato una volta e poi gettato assieme al contenuto di AVONEX rimasto nella siringa.

Prima dell'iniezione e per altre 24 ore dopo ciascuna iniezione, è consigliato un analgesico antipiretico per diminuire i sintomi simil-influenzali associati con la somministrazione di AVONEX. Questi sintomi sono di norma presenti durante i primi mesi di trattamento.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di AVONEX nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 18 anni non sono state ancora pienamente stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di AVONEX nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani: Gli studi clinici non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni da determinare se questi rispondano in maniera diversa rispetto ai soggetti più giovani. Tuttavia, sulla base della modalità di clearance del principio attivo, non vi è alcuna ragione teorica per cui sia necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Il sito dell'iniezione intramuscolare deve essere cambiato ogni settimana (vedere paragrafo 5.3).

Il medico può prescrivere un ago 25 gauge da 25 mm per i pazienti nei quali risulti appropriato l'uso di questo ago per la somministrazione di un'iniezione intramuscolare.

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. I pazienti devono essere valutati clinicamente dopo due anni di trattamento e la decisione per un trattamento a più lungo termine deve essere presa su base individuale dal medico curante. Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa una SM cronica progressiva.

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria in atto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi in atto o pregressi, in particolare ai pazienti con precedenti di ideazione suicidaria (vedere paragrafo 4.3). È noto che la depressione e l'ideazione suicidaria si verificano con una maggiore frequenza nei pazienti affetti da sclerosi multipla ed in associazione all'uso dell'interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualunque sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al loro medico curante.

I pazienti con segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con AVONEX deve essere presa in considerazione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con anamnesi di crisi convulsive ed in quelli trattati con farmaci antiepilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli antiepilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

È opportuno usare cautela e prendere in considerazione uno stretto monitoraggio quando si somministrano AVONEX a pazienti con severa insufficienza renale ed epatica ed a pazienti con severa mielosoppressione.

Microangiopatia trombotica (TMA): Sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di AVONEX.

Sindrome Nefrosica – Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono verificarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con AVONEX.

Dopo la commercializzazione, sono stati segnalati casi di danno epatico, inclusi elevati livelli degli enzimi epatici nel siero, epatite, epatite autoimmune ed insufficienza epatica associati all'uso di interferone beta (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, tali reazioni si sono verificate in presenza di altri medicinali che sono stati associati a danno epatico. Il potenziale di effetti aggiuntivi provocati dalla somministrazione di più medicinali o da altri agenti epatotossici (ad esempio alcol), non è stato determinato. I pazienti devono essere monitorati per segni di danno epatico ed è necessario usare cautela durante l'uso di interferoni contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico.

I pazienti con malattie cardiache quali l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia o l'aritmia devono essere monitorati strettamente per il peggioramento delle loro condizioni cliniche durante il trattamento con AVONEX. I sintomi simil-influenzali associati alla terapia con AVONEX possono risultare stressanti per i pazienti con disfunzioni cardiache sottostanti.

Anormalità nei dati di laboratorio si possono manifestare con l'uso degli interferoni. Perciò, oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con SM, durante la terapia con AVONEX si raccomanda di eseguire conte complete e differenziali di leucociti, conta piastrinica ed esami del sangue comprendenti i test di funzionalità epatica. I pazienti con mielosoppressione possono richiedere un monitoraggio più intensivo degli emocromi, con conte differenziali e conta piastrinica.

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso AVONEX. Gli anticorpi di alcuni di questi pazienti riducono l'attività dell'interferone beta-1a *in vitro* (anticorpi neutralizzanti). Gli anticorpi neutralizzanti sono associati ad una riduzione *in vivo* degli effetti biologici di AVONEX e potenzialmente possono essere associati ad una riduzione dell'efficacia clinica. È stimato che il plateau di incidenza di formazione degli anticorpi neutralizzanti venga raggiunto dopo 12 mesi di trattamento. Recenti studi clinici eseguiti su pazienti trattati fino a tre anni con AVONEX suggeriscono che approssimativamente dal 5% all'8% di essi sviluppa anticorpi neutralizzanti.

L'uso di vari metodi per determinare gli anticorpi sierici anti interferone limita la capacità di comparare l'antigenicità tra differenti prodotti.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di necrosi in sede di iniezione (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni in sede di iniezione, i pazienti devono essere avvisati di usare una tecnica di iniezione asettica e di alternare le sedi di iniezione a ogni dose.

La procedura per l'autosomministrazione da parte del paziente deve essere rivista periodicamente, in particolare se si sono verificate reazioni in sede di iniezione. Se si manifesta una lesione cutanea, eventualmente accompagnata da tumefazione o drenaggio di liquidi dalla sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico. La decisione di interrompere la terapia dopo un singolo episodio di necrosi dipende dall'entità della necrosi stessa. Per i pazienti che continuano la terapia con AVONEX dopo la comparsa di necrosi in sede di iniezione, evitare la somministrazione di AVONEX nella zona interessata fino alla completa guarigione. Se si verificano lesioni multiple, cambiare la sede di iniezione o interrompere la terapia fino all'avvenuta guarigione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione nell'uomo.

L'interazione di AVONEX con i corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropo (ACTH) non è stata studiata in modo sistematico. Gli studi clinici indicano che i pazienti con SM possono ricevere AVONEX e corticosteroidi o ACTH durante le recidive.

È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. L'effetto della somministrazione di alte dosi di AVONEX sul metabolismo dipendente dal P450 nelle scimmie è stato valutato e non si sono osservate variazioni nella capacità metabolizzante del fegato. Deve essere usata cautela quando AVONEX è somministrato in combinazione con medicinali che hanno un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di antiepilettici e di antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (oltre 1.000 esiti di gravidanza) dai registri e dall'esperienza post-marketing non indica alcun aumento del rischio di anomalie congenite maggiori dopo esposizione all'interferone beta pre-concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, poiché i dati sono stati raccolti quando l'uso di interferone beta era

controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente è stato interrotto quando la gravidanza è stata individuata e/o confermata. L'esperienza sull'esposizione durante il secondo e il terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un rischio potenzialmente aumentato di aborto spontaneo. Il rischio di aborti spontanei in donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere adeguatamente valutato sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, l'uso di Avonex durante la gravidanza può essere preso in considerazione.

Allattamento

Limitate informazioni disponibili relative al passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, unitamente alle caratteristiche chimico-fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/bambino allattato al seno.

Avonex può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio (vedere paragrafo 5.3).

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di AVONEX sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Le reazioni avverse riportate a carico del sistema nervoso centrale possono avere un effetto minore sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari in pazienti sensibili (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza più elevata di reazioni avverse associate con la terapia con AVONEX è correlata ai sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali più comunemente riportati sono dolori muscolari, febbre, brividi, sudorazione, astenia, mal di testa e nausea. La titolazione di AVONEX all'inizio della terapia ha dimostrato una riduzione della severità e dell'incidenza dei sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con la prosecuzione del trattamento.

Dopo l'iniezione del prodotto, possono manifestarsi sintomi neurologici transitori, che possono sembrare simili ad esacerbazioni della SM. In qualsiasi momento del trattamento possono insorgere episodi transitori di ipertonia e/o severa debolezza muscolare che impediscono movimenti volontari. Questi episodi sono di durata limitata, temporalmente correlati alle iniezioni e possono ripresentarsi dopo successive iniezioni. In alcuni casi questi sintomi sono associati ai sintomi simil-influenzali.

Le frequenze delle reazioni avverse osservate sono espresse in pazienti-anni, secondo le seguenti categorie:

- Molto comune ($\geq 1/10$ anni-paziente);
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$ anni-paziente);
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$ anni-paziente);
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ anni-paziente);
- Molto raro ($< 1/10.000$ anni-paziente);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'indice tempo-paziente rappresenta la somma delle singole unità di tempo in cui il paziente nello studio è stato esposto ad AVONEX prima di manifestare la reazione avversa. Ad esempio, 100 anni-persone può indicare 100 pazienti trattati per un anno oppure 200 pazienti trattati per metà anno.

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse rilevate tramite studi (studi clinici ed osservazionali, con un periodo di follow-up compreso fra due e sei anni) e altre reazioni avverse identificate attraverso segnalazioni spontanee degli utilizzatori, con frequenza imprecisata.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Esami diagnostici <i>comune</i> <i>non comune</i> <i>non nota</i>	 diminuzione dei valori della conta dei linfociti, dei leucociti, dei neutrofili, dell'ematocrito, aumento dei valori ematici del potassio e dell'azoto ureico diminuzione della conta delle piastrine diminuzione o aumento del peso corporeo, anomalie nei test di funzionalità epatica
Patologie cardiache <i>non nota</i>	 cardiomiopatia, insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, aritmia, tachicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>non nota</i> <i>raro</i>	 pancitopenia, trombocitopenia Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica.*
Patologie del sistema nervoso <i>molto comune</i> <i>comune</i> <i>non nota</i>	 cefalea ² spasticità muscolare, ipoestesia sintomi neurologici, sincope ³ , ipertonìa, capogiro, parestesia, convulsioni, emicrania

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	rinorrea
<i>raro</i>	dispnea
<i>non nota</i>	ipertensione arteriosa polmonare [†]
Patologie gastrointestinali	
<i>comune</i>	vomito, diarrea, nausea ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	eruzione cutanea, aumento della sudorazione, ecchimosi
<i>non comune</i>	alopecia
<i>non nota</i>	edema angioneurotico, prurito, eritema vescicolare, orticaria, peggioramento della psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	crampo muscolare, dolore cervicale, mialgia ² , artralgia, dolore alle estremità, dolore dorsale, rigidità muscolare, rigidità muscolo-scheletrica
<i>non nota</i>	lupus eritematoso sistemico, debolezza muscolare, artrite
Patologie renali e urinarie	
<i>raro</i>	sindrome nefrosica, glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4 ‘Avvertenze speciali e precauzioni di impiego’)
Patologie endocrine	
<i>non nota</i>	ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>comune</i>	anoressia
Infezioni ed infestazioni	
<i>non nota</i>	ascesso in sede di iniezione ¹

<p>Patologie vascolari</p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>vampate</p> <p>vasodilatazione</p>
<p>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</p> <p><i>molto comune</i></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>sintomi simil-influenzali, piressia², brividi², sudorazione²</p> <p>dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, livido in sede di iniezione, astenia², dolore, senso di affaticamento², malessere, sudorazione notturna</p> <p>bruciore in sede di iniezione</p> <p>reazione in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione¹, necrosi in sede di iniezione, sanguinamento in sede di iniezione, dolore toracico</p>
<p>Disturbi del sistema immunitario</p> <p><i>non nota</i></p>	<p>reazione anafilattica, shock anafilattico, reazioni d'ipersensibilità (angioedema, dispnea, orticaria, eruzione cutanea, esantema pruriginoso)</p>
<p>Patologie epatobiliari</p> <p><i>non nota</i></p>	<p>insufficienza epatica, (vedere paragrafo 4.4) epatite, epatite autoimmune</p>
<p>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</p> <p><i>non comune</i></p>	<p>metrorragia, menorragia</p>
<p>Disturbi psichiatrici</p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>depressione (vedere paragrafo 4.4), insonnia</p> <p>suicidio, psicosi, ansia, confusione, labilità emotiva</p>

*Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Ipertensione arteriosa polmonare*.

¹ Sono state segnalate reazioni a carico del sito d'iniezione, che comprendono dolore, infiammazione e casi molto rari di ascesso o di cellulite che possono richiedere un intervento chirurgico.

² La frequenza della manifestazione è più elevata all'inizio della terapia.

³ Dopo un'iniezione di AVONEX è possibile che si verifichi un episodio di sincope, ma generalmente si tratta di un episodio isolato che di norma si presenta all'inizio della terapia e non si ripete con le iniezioni successive.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Popolazione pediatrica

I pochi dati derivati dalla letteratura, dalle sperimentazioni cliniche e dall'esperienza post-marketing suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e meno di 18 anni, che ricevono AVONEX 30 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana, è coerente con quello osservato negli adulti.

Le informazioni sulla sicurezza ottenute dall'uso di AVONEX come principio attivo di confronto in uno studio randomizzato in aperto, della durata di 96 settimane, in pazienti pediatrici con sclerosi multipla recidivante-remittente di età compresa tra 10 e meno di 18 anni (con solo il 10% della popolazione totale in studio < 13 anni) mostrano che nel gruppo AVONEX (n = 72) sono stati segnalati i seguenti eventi avversi, che sono comuni nella popolazione adulta, con frequenza molto comune nella popolazione pediatrica: mialgia, dolore a un arto, stanchezza e artralgia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia in caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato per osservazione e sottoposto ad adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferoni, codice ATC: L03 AB07.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariote in risposta all'infezione virale e ad altri induttori biologici. Gli interferoni sono citochine che mediano le attività antivirali, antiproliferative ed immunomodulanti. Sono state distinte tre forme principali di interferone: alfa, beta e gamma. Gli interferoni alfa e beta sono classificati come interferoni di Tipo I e l'interferone gamma come un interferone di Tipo II. Questi interferoni possiedono attività biologiche sovrapponibili

ma chiaramente distinguibili. Essi possono anche differire per quanto riguarda il sito cellulare di sintesi.

L'interferone beta è prodotto da vari tipi di cellule inclusi i fibroblasti e i macrofagi. L'interferone beta naturale e AVONEX (interferone beta-1a) sono glicosilati e hanno una singola molecola di carboidrato complesso legato all'azoto. Per altre proteine è noto che la glicosilazione ha effetto sulla stabilità, attività, distribuzione biologica ed emivita nel sangue. Tuttavia gli effetti dell'interferone beta che sono dipendenti dalla glicosilazione non sono completamente definiti.

Meccanismo d'azione

AVONEX esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici e marcatori indotti dall'interferone. Questi includono MHC di Classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la β 2 microglobulina e la neopterina. Alcuni di questi prodotti sono stati misurati nel siero e nelle frazioni cellulari del sangue raccolto da pazienti trattati con AVONEX. Dopo una dose singola intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di questi prodotti rimangono elevati per almeno quattro giorni e fino a una settimana.

Non è noto se il meccanismo d'azione di AVONEX nella sclerosi multipla sia mediato dalla stessa sequenza di eventi come per gli effetti biologici sopra descritti, perché la patofisiologia della sclerosi multipla non è ben stabilita.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento della SM con AVONEX liofilizzato sono stati dimostrati in uno studio controllato verso placebo in 301 pazienti (AVONEX n=158, placebo n=143) con SM recidivante caratterizzata da almeno 2 esacerbazioni nei 3 anni precedenti o almeno una esacerbazione all'anno prima di entrare nello studio, quando la durata della malattia era inferiore a 3 anni. Vennero inseriti nello studio i pazienti con un EDSS all'entrata da 1 a 3,5. A causa del disegno dello studio, i pazienti furono seguiti per periodi di tempo variabili. 150 pazienti trattati con AVONEX completarono 1 anno di studio e 85 completarono due anni di studio. Nello studio, la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato una progressione della disabilità (analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier) alla fine dei due anni era del 35% per pazienti trattati con placebo e del 22% per pazienti trattati con AVONEX. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1.0 punto nella Scala Espansa per lo Stato di Disabilità (EDSS), della durata di almeno sei mesi. È stata inoltre dimostrata una riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali. Questo ultimo effetto clinico è stato osservato dopo più di un anno di trattamento.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di confronto tra dosi di 802 pazienti con SM recidivante (AVONEX 30 microgrammi n=402, AVONEX 60 microgrammi n=400) non ha dimostrato alcuna differenza statisticamente significativa o un trend di differenza tra le dosi da 30 microgrammi e 60 microgrammi di AVONEX relativamente a parametri clinici e generali di Risonanza Magnetica per Immagini (RM).

Gli effetti di AVONEX nel trattamento della SM sono stati dimostrati anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 383 pazienti (AVONEX n = 193, placebo n = 190) con un singolo evento demielinizzante associato ad almeno due lesioni cerebrali compatibili rilevate alla RM. Una riduzione del rischio di sviluppare un secondo evento è stata osservata nel gruppo in trattamento con AVONEX. È stato anche riscontrato un effetto sui parametri RM. Il rischio stimato di un secondo evento era del 50% in tre anni e del 39% in due anni nel gruppo placebo, e del 35% (tre anni) e del 21% (due anni) in quello trattato con AVONEX. In un'analisi post-hoc, nei pazienti che alla RM basale avevano almeno una lesione captante il gadolinio e nove lesioni T2, il rischio di un secondo evento entro due anni era del 56% nel gruppo placebo e del 21% nel gruppo in trattamento con AVONEX. Tuttavia, l'impatto di un trattamento precoce con AVONEX non è noto nemmeno in questo sottogruppo ad alto rischio, poiché lo studio era stato disegnato principalmente per valutare l'intervallo di tempo tra primo e secondo evento, piuttosto che l'evoluzione a lungo termine della malattia. Inoltre,

al momento non esiste una definizione ben stabilita dei pazienti ad alto rischio, sebbene un approccio più conservativo consista nell'accettare almeno nove lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione captante il gadolinio in una scansione successiva eseguita ad almeno tre mesi dalla prima. In ogni caso, il trattamento deve essere preso in considerazione solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Popolazione pediatrica

I pochi dati sull'efficacia/sicurezza di AVONEX ottenuti somministrando 15 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana (n=8) in confronto ad un gruppo non trattato (n=8), con follow-up di 4 anni, hanno mostrato risultati in linea con quelli osservati negli adulti. Tuttavia i punteggi EDSS (Expanded Disability Status Scale, Scala Espansa per lo Stato di Disabilità) sono aumentati nel gruppo trattato nel corso del follow-up di 4 anni, indicando quindi la progressione della malattia. Non è disponibile un confronto diretto con la dose attualmente raccomandata negli adulti.

AVONEX 30 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile è stato studiato come principio attivo di confronto in 2 sperimentazioni cliniche controllate, in pazienti pediatriche di età compresa tra 10 e meno di 18 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio randomizzato, in aperto, controllato con principio attivo, 150 partecipanti sono stati assegnati in modo causale in rapporto 1:1 al trattamento con dimetilfumarato, somministrato per via orale a una dose di 240 mg due volte al giorno, o AVONEX, somministrato a una dose di 30 µg una volta alla settimana per iniezione intramuscolare (i.m.), per 96 settimane.

Nella popolazione ITT, il trattamento con dimetilfumarato ha determinato una percentuale più elevata di pazienti senza lesioni T2 iperintense nuove o recentemente ingranditesi alla settimana 96 rispetto al basale in confronto ad AVONEX [12,8% rispetto a 2,8%rispettivamente].

In uno studio in doppio cieco, doppio placebo, controllato con principio attivo, 215 partecipanti sono stati assegnati in modo causale alla somministrazione di fingolimod per via orale (0,5 mg una volta al giorno o 0,25 mg una volta al giorno per i pazienti con peso ≤ 40 kg) oppure AVONEX 30 µg i.m. una volta alla settimana per un periodo fino a 24 mesi.

L'endpoint primario, il tasso di recidive annualizzato (ARR) aggiustato alla settimana 96, è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con fingolimod (0,122) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto AVONEX (0,675), determinando una riduzione relativa dell'ARR pari all'81,9% (p < 0,001).

Nel complesso, il profilo di sicurezza nei pazienti trattati con AVONEX nelle due sperimentazioni cliniche è risultato qualitativamente coerente con quello precedentemente osservato nei pazienti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di AVONEX è stato valutato indirettamente con un metodo che misura l'attività antivirale dell'interferone. Questo metodo di analisi è limitato dal fatto che è sensibile per l'interferone ma manca di specificità per l'interferone beta. Tecniche di analisi alternative non sono sufficientemente sensibili.

A seguito di somministrazione intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di attività antivirale raggiungono un massimo tra le 5 e le 15 ore dopo il trattamento e diminuiscono con una emivita di approssimativamente 10 ore. Con un'appropriata correzione per la velocità di assorbimento dal sito di iniezione, la biodisponibilità calcolata è circa del 40%. La biodisponibilità calcolata è più grande senza tali correzioni. La somministrazione sottocutanea non può essere sostituita da quella intramuscolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi: non sono disponibili dati di carcinogenesi per l'interferone beta-1a negli animali e nell'uomo.

Tossicità cronica: in uno studio di tossicità ripetuta a 26 settimane nelle scimmie rhesus somministrando, per via intramuscolare una volta alla settimana, in combinazione con un altro agente immunomodulatore, un anticorpo monoclonale anti ligando del CD40, non è stata dimostrata alcuna risposta immunitaria né alcun segno di tossicità verso interferone beta-1a.

Tollerabilità locale: l'irritazione a livello intramuscolare non è stata valutata negli animali dopo somministrazione ripetuta nello stesso sito di iniezione.

Mutagenesi: sono stati condotti limitati ma rilevanti studi di mutagenesi. I risultati sono stati negativi.

Alterazione della fertilità: sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio. Simili effetti sull'attività riproduttiva correlati alla dose sono stati osservati anche con altre forme di interferoni alfa e beta. Non si sono osservati effetti teratogeni o sullo sviluppo fetale, ma le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nei periodi peri- e post-natale sono limitate.

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Arginina cloridrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

NON CONGELARE.

AVONEX può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un tempo fino ad una settimana.

Conservare nella confezione originale (vaschetta di plastica sigillata) per proteggere il medicinale dalla luce (vedere paragrafo 6.5).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa da 1 ml preriempita di vetro (Tipo I) con tappo a prova di manomissione e tappo del pistone (bromobutile) contenente 0,5 ml di soluzione.

Confezione: scatola contenente quattro o dodici siringhe preriempite da 0,5 ml. Ogni siringa è confezionata in una vaschetta di plastica sigillata che contiene anche un ago per iniezione per uso intramuscolare.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

AVONEX viene fornito come soluzione iniettabile pronta all'uso in siringa preriempita.

Una volta tolto dal frigorifero, AVONEX in siringa preriempita deve essere lasciato scaldare a temperatura ambiente (15°C - 30°C) per circa 30 minuti.

Non usare fonti esterne di calore come acqua calda per scaldare AVONEX 30 microgrammi soluzione iniettabile.

Se la soluzione iniettabile contiene delle particelle o non è limpida e incolore, la siringa preriempita non deve essere usata. Viene fornito l'ago da iniezione per l'iniezione intramuscolare. La formulazione non contiene conservanti. Ogni siringa preriempita di AVONEX contiene solo una dose singola. Scartare la porzione non utilizzata di ciascuna siringa preriempita.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 1997
Data del rinnovo più recente: 13 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX 30 microgrammi/0,5 ml soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita monouso contiene 30 microgrammi (6 milioni UI) di interferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione.

La concentrazione è pari a 30 microgrammi per 0,5 ml.

Usando lo Standard Internazionale per l'interferone dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 30 microgrammi di AVONEX contengono 6 milioni di UI di attività antivirale. L'attività riferita ad altri standard non è conosciuta.

Eccipiente(i) con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVONEX è indicato negli adulti per il trattamento di

- Pazienti con diagnosi di sclerosi multipla recidivante (SM). Negli studi clinici questa era caratterizzata da due o più esacerbazioni acute (recidive) nei tre anni precedenti senza evidenza di una continua progressione tra le recidive; AVONEX rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive.
- Pazienti con un singolo evento demielinizzante con un processo infiammatorio in fase attiva, se tale evento è di gravità tale da rendere necessario il trattamento con corticosteroidi per via endovenosa, se sono state escluse altre diagnosi e se è stato accertato che i pazienti sono ad alto rischio di sviluppare una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1).

AVONEX deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano SM progressiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

Posologia

Adulti: la dose raccomandata per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30 microgrammi (0,5 ml di soluzione), somministrati tramite iniezione intramuscolare (i.m.) una volta alla settimana (vedere paragrafo 6.6). Nessun ulteriore beneficio è stato dimostrato somministrando una dose più elevata (60 microgrammi) una volta a settimana.

Titolazione: per aiutare i pazienti a ridurre l'incidenza e la severità dei sintomi simil-influenzali (vedere paragrafo 4.8), all'inizio della terapia può essere effettuata la titolazione.

La titolazione può essere ottenuta, con la siringa preriempita, iniziando la terapia con incrementi settimanali di ¼ di dose fino a raggiungere la dose intera (30 microgrammi/settimana) entro la quarta settimana.

Uno schema alternativo di titolazione può essere ottenuto iniziando la terapia con approssimativamente ½ dose di AVONEX una volta a settimana prima di raggiungere la dose intera. Per ottenere un'adeguata efficacia della terapia, dopo il periodo iniziale di titolazione deve essere raggiunta e mantenuta una dose di 30 microgrammi a settimana.

Una volta che la dose intera è stata raggiunta, i pazienti possono iniziare ad utilizzare AVONEX PEN.

Prima dell'iniezione e per altre 24 ore dopo ciascuna iniezione, è consigliato un analgesico antipiretico per diminuire i sintomi simil-influenzali associati con la somministrazione di AVONEX. Questi sintomi sono di norma presenti durante i primi mesi di trattamento.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di AVONEX nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 18 anni non sono state ancora pienamente stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di AVONEX nei bambini di età inferiore ai 10 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani: Gli studi clinici non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari o superiore a 65 anni da determinare se questi rispondano in maniera diversa rispetto ai soggetti più giovani. Tuttavia, sulla base della modalità di clearance del principio attivo, non vi è alcuna ragione teorica per cui sia necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. I pazienti devono essere valutati clinicamente dopo due anni di trattamento e la decisione per un trattamento a più lungo termine deve essere presa su base individuale dal medico curante. Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa una SM cronica progressiva.

AVONEX PEN è una penna preriempita, monouso, che deve essere utilizzata soltanto dopo che il paziente è stato adeguatamente formato.

Il sito raccomandato per l'iniezione intramuscolare, quando si utilizza AVONEX PEN, è il muscolo esterno della parte superiore della coscia. Il sito dell'iniezione deve essere cambiato ogni settimana.

Per la somministrazione di AVONEX con AVONEX PEN, attenersi alle istruzioni fornite nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria in atto (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi in atto o pregressi, in particolare ai pazienti con precedenti di ideazione suicidaria (vedere paragrafo 4.3). È noto che la depressione e l'ideazione suicidaria si verificano con una maggiore frequenza nei pazienti affetti da sclerosi multipla ed in associazione all'uso dell'interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualunque sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al loro medico curante.

I pazienti con segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con AVONEX deve essere presa in considerazione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.8).

AVONEX deve essere somministrato con cautela ai pazienti con anamnesi di crisi convulsive ed in quelli trattati con farmaci antiepilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli antiepilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Deve essere usata cautela e va preso in considerazione uno stretto monitoraggio quando si somministri AVONEX a pazienti con severa insufficienza renale ed epatica ed a pazienti con severa mielosoppressione.

Microangiopatia trombotica (TMA): Sono stati segnalati casi di microangiopatia trombotica, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di AVONEX.

Sindrome Nefrosica – Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatiesottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con AVONEX.

Dopo la commercializzazione, sono stati segnalati casi di danno epatico, inclusi elevati livelli degli enzimi epatici nel siero, epatite, epatite autoimmune ed insufficienza epatica associati all'uso di interferone beta (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, tali reazioni si sono verificate in presenza di altri medicinali che sono stati associati a danno epatico. Il potenziale di effetti aggiuntivi provocati dalla somministrazione di più medicinali o da altri agenti epatotossici (ad esempio alcol), non è stato determinato. I pazienti devono essere monitorati per segni di danno epatico ed è necessario usare cautela durante l'uso di interferoni contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico.

I pazienti con malattie cardiache quali l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia o l'aritmia devono essere monitorati strettamente per il peggioramento delle loro condizioni cliniche durante il

trattamento con AVONEX. I sintomi simil-influenzali associati alla terapia con AVONEX possono risultare stressanti per i pazienti con disfunzioni cardiache sottostanti.

Anormalità nei dati di laboratorio si possono manifestare con l'uso degli interferoni. Perciò, oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con SM, durante la terapia con AVONEX si raccomanda di eseguire conte complete e differenziali di leucociti, conta piastrinica ed esami del sangue comprendenti i test di funzionalità epatica. I pazienti con mielosoppressione possono richiedere un monitoraggio più intensivo degli emocromi, con conte differenziali e conta piastrinica.

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso AVONEX. Gli anticorpi di alcuni di questi pazienti riducono l'attività dell'interferone beta-1a *in vitro* (anticorpi neutralizzanti). Gli anticorpi neutralizzanti sono associati ad una riduzione *in vivo* degli effetti biologici di AVONEX e potenzialmente possono essere associati ad una riduzione dell'efficacia clinica. È stimato che il plateau di incidenza di formazione degli anticorpi neutralizzanti venga raggiunto dopo 12 mesi di trattamento. Recenti studi clinici eseguiti su pazienti trattati fino a tre anni con AVONEX suggeriscono che approssimativamente dal 5% all'8% di essi sviluppa anticorpi neutralizzanti.

L'uso di vari metodi per determinare gli anticorpi sierici anti interferone limita la capacità di comparare l'antigenicità tra differenti prodotti.

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di necrosi in sede di iniezione (vedere paragrafo 4.8).

Per ridurre al minimo il rischio di reazioni in sede di iniezione, i pazienti devono essere avvisati di usare una tecnica di iniezione asettica e di alternare le sedi di iniezione a ogni dose.

La procedura per l'autosomministrazione da parte del paziente deve essere rivista periodicamente, in particolare se si sono verificate reazioni in sede di iniezione. Se si manifesta una lesione cutanea, eventualmente accompagnata da tumefazione o drenaggio di liquidi dalla sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico. La decisione di interrompere la terapia dopo un singolo episodio di necrosi dipende dall'entità della necrosi stessa. Per i pazienti che continuano la terapia con AVONEX dopo la comparsa di necrosi in sede di iniezione, evitare la somministrazione di AVONEX nella zona interessata fino alla completa guarigione. Se si verificano lesioni multiple, cambiare la sede di iniezione o interrompere la terapia fino all'avvenuta guarigione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione nell'uomo.

L'interazione di AVONEX con i corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropo (ACTH) non è stata studiata in modo sistematico. Gli studi clinici indicano che i pazienti con SM possono ricevere AVONEX e corticosteroidi o ACTH durante le recidive.

È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. L'effetto della somministrazione di alte dosi di AVONEX sul metabolismo dipendente dal P450 nelle scimmie è stato valutato e non si sono osservate variazioni nella capacità metabolizzante del fegato. Deve essere usata cautela quando AVONEX è somministrato in combinazione con medicinali che hanno un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di antiepilettici e di antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (oltre 1.000 esiti di gravidanza) dai registri e dall'esperienza post-marketing non indica alcun aumento del rischio di anomalie congenite maggiori dopo esposizione all'interferone

beta pre-concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, poiché i dati sono stati raccolti quando l'uso di interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente è stato interrotto quando la gravidanza è stata individuata e/o confermata. L'esperienza sull'esposizione durante il secondo e il terzo trimestre è molto limitata.

Sulla base dei dati sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un rischio potenzialmente aumentato di aborto spontaneo. Il rischio di aborti spontanei in donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere adeguatamente valutato sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio.

Se clinicamente necessario, l'uso di Avonex durante la gravidanza può essere preso in considerazione.

Allattamento

Limitate informazioni disponibili relative al passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, unitamente alle caratteristiche chimico-fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non sono previsti effetti dannosi sul neonato/bambino allattato al seno.

Avonex può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio (vedere paragrafo 5.3).

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di AVONEX sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Le reazioni avverse riportate a carico del sistema nervoso centrale possono avere un effetto minore sulla capacità di guidare veicoli e azionare macchinari in pazienti sensibili (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza più elevata di reazioni avverse associate con la terapia con AVONEX è correlata ai sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali più comunemente riportati sono dolori muscolari, febbre, brividi, sudorazione, astenia, mal di testa e nausea. La titolazione di AVONEX all'inizio della terapia ha dimostrato una riduzione nella severità e nell'incidenza dei sintomi simil-influenzali. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con la prosecuzione del trattamento.

Dopo l'iniezione del prodotto, possono manifestarsi sintomi neurologici transitori, che possono sembrare simili ad esacerbazioni della SM. In qualsiasi momento del trattamento possono insorgere episodi transitori di ipertonia e/o severa debolezza muscolare che impediscono movimenti volontari. Questi episodi sono di durata limitata, temporalmente correlati alle iniezioni e possono ripresentarsi dopo successive iniezioni. In alcuni casi questi sintomi sono associati ai sintomi simil-influenzali.

Le frequenze delle reazioni avverse osservate sono espresse in pazienti-anni, secondo le seguenti categorie:

- Molto comune ($\geq 1/10$ anni-paziente);
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$ anni-paziente);
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$ anni-paziente);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ anni-paziente);

Molto raro ($< 1/10.000$ anni-paziente);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'indice tempo-paziente rappresenta la somma delle singole unità di tempo in cui il paziente nello studio è stato esposto ad AVONEX prima di manifestare la reazione avversa. Ad esempio, 100 anni-persona può indicare 100 pazienti trattati per un anno oppure 200 pazienti trattati per metà anno.

Nella seguente tabella sono riportate le reazioni avverse rilevate tramite studi (studi clinici ed osservazionali, con un periodo di follow-up compreso fra due e sei anni) e altre reazioni avverse identificate attraverso segnalazioni spontanee degli utilizzatori, con frequenza imprecisata.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Esami diagnostici <i>comune</i> <i>non comune</i> <i>non nota</i>	 diminuzione dei valori della conta dei linfociti, dei leucociti, dei neutrofilii, dell'ematocrito, aumento dei valori ematici del potassio e dell'azoto ureico diminuzione della conta delle piastrine diminuzione o aumento del peso corporeo, anomalie nei test di funzionalità epatica
Patologie cardiache <i>non nota</i>	 cardiomiopatia, insufficienza cardiaca congestizia (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, aritmia, tachicardia
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>non nota</i> <i>raro</i>	 pancitopenia, trombocitopenia microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica.*
Patologie del sistema nervoso <i>molto comune</i> <i>comune</i> <i>non nota</i>	 cefalea ² spasticità muscolare, ipoestesia, sintomi neurologici, sincope ³ , ipertonia, capogiro, parestesia, convulsioni, emicrania

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>comune</i>	rinorrea
<i>raro</i>	dispnea
<i>non nota</i>	ipertensione arteriosa polmonare [†]
Patologie gastrointestinali	
<i>comune</i>	vomito, diarrea, nausea ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>comune</i>	eruzione cutanea, aumento della sudorazione, ecchimosi
<i>non comune</i>	alopecia
<i>non nota</i>	edema angioneurotico, prurito, eritema vescicolare, orticaria, peggioramento della psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>comune</i>	crampo muscolare, dolore cervicale, mialgia ² , artralgia, dolore alle estremità, dolore dorsale, rigidità muscolare, rigidità muscolo-scheletrica
<i>non nota</i>	lupus eritematoso sistemico, debolezza muscolare, artrite
Patologie renali e urinarie	
<i>raro</i>	sindrome nefrosica, glomerulosclerosi (vedere paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego')
Patologie endocrine	
<i>non nota</i>	ipotiroidismo, ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>comune</i>	anoressia
Infezioni ed infestazioni	
<i>non nota</i>	ascesso in sede di iniezione ¹

<p>Patologie vascolari</p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>vampate</p> <p>vasodilatazione</p>
<p>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</p> <p><i>molto comune</i></p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>sintomi simil-influenzali, piressia², brividi², sudorazione²</p> <p>dolore in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, livido in sede di iniezione, astenia², dolore, senso di affaticamento², malessere, sudorazione notturna</p> <p>bruciore in sede di iniezione</p> <p>reazione in sede di iniezione, infiammazione in sede di iniezione, cellulite in sede di iniezione¹, necrosi in sede di iniezione, sanguinamento in sede di iniezione, dolore toracico</p>
<p>Disturbi del sistema immunitario</p> <p><i>non nota</i></p>	<p>reazione anafilattica, shock anafilattico, reazioni d'ipersensibilità (angioedema, dispnea, orticaria, eruzione cutanea, esantema pruriginoso)</p>
<p>Patologie epatobiliari</p> <p><i>non nota</i></p>	<p>insufficienza epatica, (vedere paragrafo 4.4) epatite, epatite autoimmune</p>
<p>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</p> <p><i>non comune</i></p>	<p>metrorragia, menorragia</p>
<p>Disturbi psichiatrici</p> <p><i>comune</i></p> <p><i>non nota</i></p>	<p>depressione (vedere paragrafo 4.4), insonnia</p> <p>suicidio, psicosi, ansia, confusione, labilità emotiva</p>

*Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Ipertensione arteriosa polmonare*.

¹ Sono state segnalate reazioni a carico del sito d'iniezione, che comprendono dolore, infiammazione e casi molto rari di ascesso o di cellulite che possono richiedere un intervento chirurgico.

² La frequenza della manifestazione è più elevata all'inizio della terapia.

³ Dopo un'iniezione di AVONEX è possibile che si verifichi un episodio di sincope, ma generalmente si tratta di un episodio isolato che di norma si presenta all'inizio della terapia e non si ripete con le iniezioni successive.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Popolazione pediatrica

I pochi dati derivati dalla letteratura, dalle sperimentazioni cliniche e dall'esperienza post-marketing suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e meno di 18 anni, che ricevono AVONEX 30 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana, è coerente con quello osservato negli adulti.

Le informazioni sulla sicurezza ottenute dall'uso di AVONEX come principio attivo di confronto in uno studio randomizzato in aperto, della durata di 96 settimane, in pazienti pediatrici con sclerosi multipla recidivante-remittente di età compresa tra 10 e meno di 18 anni (con solo il 10% della popolazione totale in studio < 13 anni) mostrano che nel gruppo AVONEX (n = 72), sono stati segnalati i seguenti eventi avversi, che sono comuni nella popolazione adulta, con frequenza molto comune nella popolazione pediatrica: mialgia, dolore a un arto, stanchezza e artralgia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia in caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato per osservazione e sottoposto ad adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferoni, codice ATC: L03 AB07.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariote in risposta all'infezione virale e ad altri induttori biologici. Gli interferoni sono citochine che mediano le attività antivirali, antiproliferative ed immunomodulanti. Sono state distinte tre forme principali di interferone: alfa, beta e gamma. Gli interferoni alfa e beta sono classificati come interferoni di Tipo I e l'interferone gamma come un interferone di Tipo II. Questi interferoni possiedono attività biologiche sovrapponibili ma chiaramente distinguibili. Essi possono anche differire per quanto riguarda il sito cellulare di sintesi.

L'interferone beta è prodotto da vari tipi di cellule inclusi i fibroblasti e i macrofagi. L'interferone beta naturale e AVONEX (interferone beta-1a) sono glicosilati e hanno una singola molecola di carboidrato complesso legato all'azoto. Per altre proteine è noto che la glicosilazione ha effetto sulla stabilità, attività, distribuzione biologica ed emivita nel sangue. Tuttavia gli effetti dell'interferone beta che sono dipendenti dalla glicosilazione non sono completamente definiti.

Meccanismo d'azione

AVONEX esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici e marcatori indotti dall'interferone. Questi includono MHC di Classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la β 2 microglobulina e la neopterina. Alcuni di questi prodotti sono stati misurati nel siero e nelle frazioni cellulari del sangue raccolto da pazienti trattati con AVONEX. Dopo una dose singola intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di questi prodotti rimangono elevati per almeno quattro giorni e fino a una settimana.

Non è noto se il meccanismo d'azione di AVONEX nella sclerosi multipla sia mediato dalla stessa sequenza di eventi come per gli effetti biologici sopra descritti, perché la patofisiologia della sclerosi multipla non è ben stabilita.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti del trattamento della SM con AVONEX liofilizzato sono stati dimostrati in uno studio singolo controllato verso placebo in 301 pazienti (AVONEX n=158, placebo n=143) con SM recidivante caratterizzata da almeno 2 esacerbazioni nei 3 anni precedenti o almeno una esacerbazione all'anno prima di entrare nello studio, quando la durata della malattia era inferiore a 3 anni. Vennero inseriti nello studio i pazienti con un EDSS all'entrata da 1 a 3,5. A causa del disegno dello studio, i pazienti furono seguiti per periodi di tempo variabili. 150 pazienti trattati con AVONEX completarono 1 anno di studio e 85 completarono due anni di studio. Nello studio, la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato una progressione della disabilità (analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier) alla fine dei due anni era del 35% per pazienti trattati con placebo e del 22% per pazienti trattati con AVONEX. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1.0 punto nella Scala Espansa per lo Stato di Disabilità (EDSS), della durata di almeno sei mesi. È stata inoltre dimostrata una riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali. Questo ultimo effetto clinico è stato osservato dopo più di un anno di trattamento.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, di confronto tra dosi, di 802 pazienti con SM recidivante (AVONEX 30 microgrammi n=402, AVONEX 60 microgrammi n=400) non ha dimostrato alcuna differenza statisticamente significativa o trend di differenza tra le dosi da 30 microgrammi e 60 microgrammi di AVONEX relativamente a parametri clinici e generali di Risonanza Magnetica per Immagini (RM).

Gli effetti di AVONEX nel trattamento della SM sono stati dimostrati anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, condotto su 383 pazienti (AVONEX n = 193, placebo n = 190) con un singolo evento demielinizzante associato ad almeno due lesioni cerebrali compatibili rilevate alla RM. Una riduzione del rischio di sviluppare un secondo evento è stata osservata nel gruppo in trattamento con AVONEX. È stato anche riscontrato un effetto sui parametri RM. Il rischio stimato di un secondo evento era del 50% in tre anni e del 39% in due anni nel gruppo placebo, e del 35% (tre anni) e del 21% (due anni) in quello trattato con AVONEX. In un'analisi post-hoc, nei pazienti che alla RM basale avevano almeno una lesione captante il gadolinio e nove lesioni T2, il rischio di un secondo evento entro due anni era del 56% nel gruppo placebo e del 21% nel gruppo in trattamento con AVONEX. Tuttavia, l'impatto di un trattamento precoce con AVONEX non è noto nemmeno in questo sottogruppo ad alto rischio, poiché lo studio era stato disegnato principalmente per valutare l'intervallo di tempo tra primo e secondo evento, piuttosto che l'evoluzione a lungo termine della malattia. Inoltre, al momento non esiste una definizione ben stabilita dei pazienti ad alto rischio, sebbene un approccio più conservativo consista nell'accettare almeno nove lesioni T2 iperintense alla scansione iniziale e

almeno una nuova lesione T2 o una nuova lesione captante il gadolinio in una scansione successiva eseguita ad almeno tre mesi dalla prima. In ogni caso, il trattamento deve essere preso in considerazione solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Popolazione pediatrica

I pochi dati sull'efficacia/sicurezza di AVONEX ottenuti somministrando 15 microgrammi per via intramuscolare (IM) una volta alla settimana (n=8) in confronto ad un gruppo non trattato (n=8), con follow-up di 4 anni, hanno mostrato risultati in linea con quelli osservati negli adulti. Tuttavia i punteggi EDSS (Expanded Disability Status Scale, Scala Espansa per lo Stato di Disabilità) sono aumentati nel gruppo trattato nel corso del follow-up di 4 anni, indicando quindi la progressione della malattia. Non è disponibile un confronto diretto con la dose attualmente raccomandata negli adulti.

AVONEX 30 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile è stato studiato come principio attivo di confronto in 2 sperimentazioni cliniche controllate in pazienti pediatriche di età compresa tra 10 e meno di 18 anni con sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio randomizzato, in aperto, controllato con principio attivo, 150 partecipanti sono stati assegnati in modo causale in rapporto 1:1 al trattamento con dimetilfumarato, somministrato per via orale a una dose di 240 mg due volte al giorno, o AVONEX, somministrato a una dose di 30 µg una volta alla settimana per iniezione intramuscolare (i.m.) per 96 settimane.

Nella popolazione ITT, il trattamento con dimetilfumarato ha determinato una percentuale più elevata di pazienti senza lesioni T2 iperintense nuove o recentemente ingranditesi alla settimana 96 rispetto al basale in confronto ad AVONEX [12,8% rispetto a 2,8%rispettivamente].

In uno studio in doppio cieco, doppio placebo, controllato con principio attivo, 215 partecipanti sono stati assegnati in modo causale alla somministrazione di fingolimod per via orale (0,5 mg una volta al giorno o 0,25 mg una volta al giorno per i pazienti con peso ≤ 40 kg) oppure AVONEX 30 µg i.m. una volta alla settimana per un periodo fino a 24 mesi.

L'endpoint primario, il tasso di recidive annualizzato (ARR) aggiustato alla settimana 96, è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con fingolimod (0,122) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto AVONEX (0,675), determinando una riduzione relativa dell'ARR pari all'81,9% ($p < 0,001$).

Nel complesso, il profilo di sicurezza nei pazienti trattati con AVONEX nelle due sperimentazioni cliniche è risultato qualitativamente coerente con quello precedentemente osservato nei pazienti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di AVONEX è stato valutato indirettamente con un metodo che misura l'attività antivirale dell'interferone. Questo metodo di analisi è limitato dal fatto che è sensibile per l'interferone ma manca di specificità per l'interferone beta. Tecniche di analisi alternative non sono sufficientemente sensibili.

A seguito di somministrazione intramuscolare di AVONEX, i livelli sierici di attività antivirale raggiungono un massimo tra le 5 e le 15 ore dopo il trattamento e diminuiscono con una emivita di approssimativamente 10 ore. Con un'appropriata correzione per la velocità di assorbimento dal sito di iniezione, la biodisponibilità calcolata è circa del 40%. La biodisponibilità calcolata è più grande senza tali correzioni. La somministrazione sottocutanea non può essere sostituita da quella intramuscolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi: non sono disponibili dati di carcinogenesi per l'interferone beta-1a negli animali e nell'uomo.

Tossicità cronica: in uno studio di tossicità ripetuta a 26 settimane nelle scimmie rhesus somministrando, per via intramuscolare una volta alla settimana, in combinazione con un altro agente immunomodulatore, un anticorpo monoclonale anti ligando del CD40, non è stata dimostrata alcuna risposta immunitaria né alcun segno di tossicità verso interferone beta-1a.

Tollerabilità locale: l'irritazione a livello intramuscolare non è stata valutata negli animali dopo somministrazione ripetuta nello stesso sito di iniezione.

Mutagenesi: sono stati condotti limitati ma rilevanti studi di mutagenesi. I risultati sono stati negativi.

Alterazione della fertilità: sono stati condotti studi, con una forma correlata di interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio. Simili effetti sull'attività riproduttiva correlati alla dose sono stati osservati anche con altre forme di interferoni alfa e beta. Non si sono osservati effetti teratogeni o sullo sviluppo fetale, ma le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nei periodi peri- e post-natale sono limitate.

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Arginina cloridrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

NON CONGELARE.

AVONEX PEN contiene una siringa preriempita di AVONEX e deve essere conservata in frigorifero.

Qualora non fosse disponibile un frigorifero, AVONEX PEN può essere conservato a temperatura ambiente (tra 15°C e 30°C) per un massimo di una settimana.

Conservare AVONEX PEN nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce (vedere paragrafo 6.5).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita di AVONEX è contenuta in un iniettore a penna monouso, usa e getta, azionato a molla, chiamato AVONEX PEN. La siringa all'interno della penna è una siringa preriempita

di vetro (tipo I) da 1 ml, dotata di tappo a prova di manomissione e ferma-stantuffo (bromobutile), contenente 0,5 ml di soluzione.

Dimensioni della confezione: Ogni AVONEX PEN monouso è confezionato in una singola scatola, con un ago per l'iniezione e un tappo della penna. AVONEX PEN è disponibile in confezioni da quattro o da dodici unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso: La soluzione iniettabile in siringa preriempita è contenuta all'interno di AVONEX PEN.

Una volta tolto dal frigorifero, lasciare che AVONEX PEN si riscaldi a temperatura ambiente (da 15°C a 30°C) per 30 minuti circa.

Non usare fonti esterne di calore come acqua calda per scaldare AVONEX 30 microgrammi soluzione iniettabile.

Ciascuna penna preriempita monouso, usa e getta, contiene una singola dose di AVONEX. La soluzione iniettabile può essere osservata attraverso una finestrella ovale di visualizzazione sulla AVONEX PEN. Se la soluzione iniettabile contiene delle particelle o se è di qualsiasi altro colore e non è limpida e incolore, la penna preriempita non deve essere utilizzata. L'ago per l'iniezione è fornito nella confezione. La formulazione non contiene conservanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 marzo 1997
Data del rinnovo più recente: 13 marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen Inc., 250 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, Stati Uniti.

Biogen Inc., 5000 Davis Drive, POB 14627, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, Stati Uniti.

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.