

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVONEX 30 mcg/0.5 ml kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 0.5 ml'lik tek kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi, 30 mikrogram (6 milyon IU) interferon beta-1a içerir. Konsantrasyon 30 mikrogram/0.5 ml'dir. İnterferon için Dünya Sağlık Teşkilatı'nın (WHO) uluslararası standardı kullanılarak, 30 mikrogram AVONEX 6 milyon I.U. antiviral aktivite içerir. Diğer standartlara karşı aktivite bilinmemektedir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum asetat trihidrat.....0.79 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde enjeksiyonluk çözelti.
Enjeksiyonluk çözelti berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AVONEX, relapslar halinde seyreden multipl skleroz (MS) tanısı olan hastaların tedavisinde endikedir.

Bu durum klinik çalışmalarda, önceki üç yıllık süre içerisinde alevlenmeler (relapslar) arasında progresyona dair kanıt olmaksızın iki ya da daha fazla akut alevlenmeler ile karakterizedir. AVONEX özürlülük halinin progresyonunu yavaşlatır ve atak sıklığını azaltır.

AVONEX aynı zamanda; alternatif teşhislerin dışlandığı, klinik olarak kesin multipl skleroz gelişme riskinin yüksek olduğu belirlenen, intravenöz kortikosteroidler ile tedaviyi gerektirecek kadar ciddi aktif inflamatuvar bir sürecin eşlik ettiği tek demiyelinizan olay geçiren hastaların tedavisinde de endikedir.

AVONEX tedavisi progresif multipl skleroz gelişen hastalarda sonlandırılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi, bu hastalığın tedavisinde deneyimli uzman bir doktor gözetimi altında başlatılmalıdır.

Erişkinler: Ataklarla seyreden multipl skleroz tedavisinde önerilen AVONEX dozu haftada bir kere 30 mikrogram (0.5 ml çözelti) intramusküler (im) enjeksiyondur (bkz.Bölüm 6.6).

Haftada bir, daha yüksek dozların uygulanmasıyla (60 mikrogram) ek bir yarar gösterilmemiştir.

Enjeksiyon öncesinde ve her enjeksiyondan sonraki 24 saat boyunca, AVONEX ile ilişkili grip-benzeri semptomları azaltmak için ağrı kesici, ateş düşürücü bir ilaç kullanılması önerilir. Bu semptomlar genellikle tedavinin ilk birkaç ayı sırasında görülür.

Günümüzde, hastaların ne kadar süreyle tedavi edilmesi gerektiği bilinmemektedir. Hastalar 2 yıl tedaviden sonra klinik olarak değerlendirilmeli ve daha uzun süreli tedaviye, tedaviyi yapan hekim tarafından hastaya özgü olarak karar verilmelidir. Eğer hastada kronik progresif multipl skleroz gelişirse tedaviye son verilmelidir.

AVONEX, tek kullanımlık kullanıma hazır kalemdir ve sadece yeterli eğitim sonrasında kullanılmalıdır.

Uygulama Şekli:

AVONEX kullanımı için önerilen intramusküler uygulama yeri, üst, dış uyluk kasıdır. Enjeksiyon bölgesi her hafta değiştirilmelidir.

AVONEX uygulaması için, kullanma talimatındaki açıklamalar takip edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara AVONEX uygulanırken dikkatli olunmalı ve yakından takip edilmelidir. (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara AVONEX uygulanırken dikkatli olunmalı ve yakından takip edilmelidir. Hastalar hepatik hasar belirtileri açısından izlenmeli ve interferonlar hepatik hasar ile ilişkili diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

AVONEX' in, 12-16 yaş grubunda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Şuan mevcut olan veriler bölüm 4.8 ve 5.1'de anlatılmıştır; ancak pozolojiye yönelik herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

AVONEX' in, 12 yaş altı çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu duruma yönelik veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

AVONEX ile yapılan klinik çalışmalar, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerinin saptanmasına yönelik yeterli sayıda 65 yaş ve üstü hasta içermiyordu. Bununla birlikte, aktif

maddenin klerensi göz önünde bulundurulduğunda yaşlılarda doz ayarlamasını gerektiren teorik bir neden yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Doğal veya rekombinant interferon-beta ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalarda,
- Ciddi depresyonu olan ve/veya intihara eğilimli hastalarda AVONEX kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik:

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

AVONEX daha önceden veya halen depresif bozukluğu olan ve özellikle daha önceden intihar düşüncesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). İnterferon kullanımı ile ilişkili olarak ve multipl skleroz hastalarında, depresyon ve intihar düşüncesinin artmış sıklıkta gözlemlendiği bilinmektedir. AVONEX ile tedavi edilen hastalara, depresyon ve/veya intihar düşünceleri ortaya çıkarsa hekimlerine hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Depresyon belirtileri gösteren hastalar AVONEX tedavisi sırasında yakından takip edilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. AVONEX tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

AVONEX, nöbet öyküsü bulunan, anti-epileptik tedavi alan ve özellikle anti-epileptik kullanımına karşı epilepsisi yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve ciddi miyelosupresyonu olan hastalarda AVONEX kullanılırken dikkatli olunmalı ve sıkı takip edilmelidir. Pazarlama sonrasında interferon beta ile serum karaciğer enzim düzeylerinde yükselme, hepatit, otoimmün hepatit ve karaciğer yetmezliği dahil karaciğer hasarı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı vakalarda, bu reaksiyonlar karaciğer hasarı ile ilişkilendirilen diğer ilaçların birlikte kullanımında ortaya çıkmıştır. Birden fazla ilacın veya diğer hepatotoksik ajanların (ör; alkol) potansiyel aditif etkileri saptanmamıştır. Hastalar karaciğer hasarı belirtileri bakımından gözlenmeli ve interferonlar karaciğer hasarı ile ilişkili diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Anjina, konjestif kalp yetmezliği veya aritmi gibi kalp hastalığı bulunan hastalar AVONEX ile tedavi sırasında klinik durumlarının kötüleşmesi açısından yakın takibe alınmalıdır. AVONEX tedavisiyle ilişkili grip benzeri semptomlar altta yatan kardiyak sorunu olan hastalarda strese neden olabilir.

Laboratuvar (bulguları) anomalileri interferon kullanımı ile ilişkilidir. Bu nedenle AVONEX tedavisi sırasında multipl skleroz hastalarının takibi için gereken rutin laboratuvar testlerine ek olarak, tam ve diferansiyel lökosit sayısı, trombosit sayısı ve karaciğer fonksiyon testlerini de içeren kan biyokimyası testleri de önerilir. Miyelosupresyonu olan hastaların, diferansiyel ve trombosit sayısı ile birlikte tam kan hücre sayımının daha yakından izlenmesi gerekebilir.

Hastalarda AVONEX' e karşı antikor gelişebilir. Bazı hastalardaki bu antikorlar interferon beta-1a'nın *in vitro* aktivitesini azaltır (nötralize edici antikor). Nötralize edici antikorlar AVONEX' in *in vivo* biyolojik etkilerinde azalma ile ilişkilidir ve potansiyel olarak klinik etkinlikte azalma ile ilişkili olabilir. Nötralize edici antikor oluşumu insidansı için plato değerine, 12 aylık tedaviden sonra ulaşıldığı ön görülmektedir. AVONEX ile üç yıla kadar tedavi edilen hastalarla yapılan son klinik çalışmalar, yaklaşık %5 ila %8 arasında hastada nötralize edici antikor geliştiğini öne sürmektedir.

İnterferonlara karşı serum antikorlarını tespit etmek için farklı testlerin kullanılması, farklı ürünler arasında antijenisite kıyaslanmasını sınırlamaktadır.

Trombotik mikroanjiyopati (TMA):

İnterferon beta içeren ilaçların kullanımı ile ölümcül vakaları da içeren trombotik trombositopenik purpura (TTP) ya da hemolitik üremik sendrom (HÜS) olarak ortaya çıkan trombotik mikroanjiyopati vakaları rapor edilmiştir. Vakalar, tedavi sırasındaki çeşitli zaman dilimlerinde rapor edilmiş olup, interferon beta tedavisine başladıktan haftalar sonra veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Erken klinik bulgular, trombositopeniyi, yeni başlayan hipertansiyonu, ateşi, santral sinir sistemi semptomlarını (örn. konfüzyon, parezi) ve bozulmuş böbrek fonksiyonunu içermektedir. TMA'yı hatırlatan laboratuvar bulguları, kan yaymasında azalmış platelet sayısı, hemoliz ve şistositlerin (eritrosit fragmentasyonu) sebep olduğu artmış serum laktat dehidrogenazı (LDH)'dır. Bu sebeple, TMA'nın klinik bulguları gözlemlenirse, kan platelet düzeyleri, serum LDH düzeyi, kan yayması ve böbrek fonksiyonları için ileri testlerin yapılması önerilir. Eğer TMA tanısı konulursa tedavinin (plazma değişimi düşünülerek) derhal uygulanması gerekmektedir ve AVONEX tedavisinin hemen kesilmesi önerilmektedir.

Nefrotik sendrom:

İnterferon beta içeren ilaçlar ile tedavi sırasında, kollapslı fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), minimal değişiklik hastalığı (MCD), membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) ve membranöz glomerülopati (MGN) dahil olmak üzere altta yatan nefropatilerin farklı olduğu nefrotik sendrom vakaları bildirilmiştir. Vakalar, tedavi sırasındaki çeşitli zaman dilimlerinde rapor edilmiş olup, interferon beta ile tedaviye başladıktan yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Özellikle böbrek hastalığı riski yüksek olan hastalarda örn. ödem, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi erken belirti ve semptomların periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Nefrotik sendrom derhal tedavi edilmeli ve AVONEX tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol’ den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AVONEX ile insanlarda resmi ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya kortikosteroidler ile AVONEX etkileşimi sistematik olarak çalışılmamıştır. Klinik çalışmalar, MS hastalarının ataklar sırasında AVONEX ile kortikosteroid veya ACTH’ un birlikte alınabileceğini göstermektedir.

İnterferonların, insanlarda ve hayvanlarda hepatik sitokrom P₄₅₀’ye bağımlı enzimlerin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Maymunlarda yüksek doz AVONEX uygulamasının P₄₅₀ bağımlı metabolizma üzerine etkisi değerlendirilmiş ve karaciğerin metabolize edici kapasitesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Klerens açısından çoğunlukla hepatik sitokrom P₄₅₀ sistemine bağımlı ve terapötik indeksi dar olan tıbbi ürünler ile AVONEX birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, örn. antiepileptikler ve bazı sınıf antidepresanlar.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar AVONEX kullanımı sırasında gebeliği önlemeyi seçerlerse uygun kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik Dönemi

Gebe kadınlarda AVONEX kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kayıtlardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen büyük miktarda veri (1000’den fazla hamilelik sonucu), interferon betaya doğum öncesi maruziyetten sonra ya da gebeliğin ilk üç ayında maruz kalma durumundan sonra majör konjenital anomalilerin artma riski olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, ilk trimesterde maruz kalma süresi belirsizdir, çünkü veriler hamilelik sırasında interferon beta kullanımı kontrendike olduğunda toplanmış ve hamilelik tespit edildiğinde ve/veya doğrulandığında tedavi muhtemelen kesilmiştir. İkinci ve üçüncü trimesterde maruz kalma deneyimi çok sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre spontan abortus için olası bir artış riski vardır (bkz. Bölüm 5.3). İnterferon betaya maruz kalan gebe kadınlarda spontan abortus riski şu anda mevcut olan verilere dayanarak yeterince değerlendirilememektedir, ancak veriler şu ana kadar artan bir risk göstermemektedir.

Klinik olarak gerekirse, AVONEX kullanımı gebelik sırasında düşünülebilir. İlacın kullanımına karar verirken anne ve çocuk üzerindeki olası riskin yararı dikkate alınmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnterferon beta-1a'nın anne sütüne aktarılması ile ilgili sınırlı bilgi, interferon betanın kimyasal/fizyolojik özellikleri ile birlikte, insan sütüne geçen interferon beta-1a seviyelerinin ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir. Emzirilen yenidoğan/infant üzerinde zararlı bir etki beklenmemektedir.

AVONEX emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme Yeteneği/Fertilite

Rhesus maymunlarında fertilite ve gelişme çalışmaları, interferon beta-1a'nın ilgili bir formu ile yürütülmüştür. Yüksek dozlarda test hayvanlarında anovülatuvar ve düşük yapıcı etkiler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Erkek fertilitesi üzerine interferon beta-1a'nın etkisi ile ilgili bilgi mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AVONEX' in araç ve makine kullanım becerisi üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma yoktur. Merkezi sinir sistemi ile ilgili yan etkiler, duyarlı kişilerde araç ve makine kullanım yeteneği üzerine düşük oranda etkili olabilirler (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

AVONEX tedavisi ile ilişkili en yüksek sıklıkta görülen advers reaksiyonlar, grip benzeri semptomlardır. En sık bildirilen grip benzeri semptomlar; miyalji, ateş, titreme, terleme, asteni, baş ağrısı ve bulantıdır. Grip benzeri semptomlar tedavinin başlangıcında daha belirgindir ve tedaviye devam edildiğinde semptomların sıklığı azalır.

Enjeksiyon sonrasında multipl skleroz alevlenmelerini taklit eden geçici nörolojik semptomlar oluşabilir. Tedavi sırasında herhangi bir anda, geçici hipertoni epizodları ve/veya istemli hareketleri engelleyen ciddi kas zayıflığı oluşabilir. Bu epizodlar kısa sürelidir, enjeksiyonlara geçici olarak bağlıdır ve daha sonraki enjeksiyonlardan sonra yeniden oluşabilir. Bazı vakalarda bu semptomlar grip benzeri semptomlar ile ilişkilidir.

Yan etki sıklığı, hasta-yılı olarak aşağıdaki kategorilere göre ifade edilmiştir:

Çok yaygın	: $\geq 1/10$
Yaygın	: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Yaygın olmayan	: $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$
Seyrek	: $\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$
Çok seyrek	: $< 1/10000$
Bilinmiyor	: Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Hasta-süresi, çalışmadaki hastanın advers reaksiyondan önce AVONEX'e maruz bırakıldığı ayrı zaman birimlerinin toplamıdır. Örneğin, bir yıl boyunca tedavi gören 100 hastada veya yarım yıl boyunca tedavi gören 200 hastada 100 kişi-yılı gözlenebilir.

Bilinmeyen sıklıktaki, çalışmalardan bildirilen yan etkiler (iki yıl ile altı yıl aralığına kadar izleme periyotlu klinik çalışmaları ve gözlem çalışmaları) ve pazarlama sonrası, spontan bildirim ile tanımlanan diğer advers etkiler aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Her sıklık grubundaki yan etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre gösterilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Bilinmiyor	Enjeksiyon bölgesinde abse ¹
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Seyrek Bilinmiyor	Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendromu içeren trombotik mikroanjiopati* Pansitopeni, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok, aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjiyoödem, dispne, ürtiker, döküntü ve kaşıntılı döküntü)
Endokrin hastalıkları Bilinmiyor	Hipotiroidizm, hipertiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Yaygın	Anoreksi
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın Bilinmiyor	Depresyon (bkz. Bölüm 4.4), uykusuzluk İntihar, psikoz, anksiyete, konfüzyon, duygusal dalgalanma
Sinir sistemi hastalıkları Çok yaygın Yaygın Bilinmiyor	Baş ağrısı ² Kas spastisitesi, hipoestezi Nörolojik semptomlar, senkop ³ , hipertoni, baş dönmesi, parestezi, nöbetler, migren
Kardiyak hastalıklar Bilinmiyor	Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4), palpasyonlar, aritmi, taşikardi
Vasküler hastalıklar Yaygın Bilinmiyor	Albarması (flushing) Vazodilatasyon

Solunum ve mediastinal hastalıklar Yaygın Seyrek Bilinmiyor	Rinore Dispne Pulmoner arteriyel hipertansiyon [†]
Gastrointestinal hastalıklar Yaygın	Kusma, diyare, bulantı ²
Hepato-bilier hastalıklar Bilinmiyor	Karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4) hepatit, otoimmün hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları Yaygın Yaygın olmayan Bilinmiyor	Döküntü, terlemede artış, çürük Alopesi Anjiyonörotik ödem, kaşıntı, veziküler döküntü, ürtiker, psoriasis alevlenmesi
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları Yaygın Bilinmiyor	Kas krampı, boyun ağrısı, miyalji ² , artralji, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kas sertliği, kas-iskelet sertliği Sistemik lupus eritematozus, kas zayıflığı, artrit
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Seyrek	Nefrotik sendrom, glomerüloskleroz (bkz. Bölüm 4.4)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları Yaygın olmayan	Metroraji, menoraji
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Çok yaygın Yaygın Yaygın olmayan Bilinmiyor	Grip-benzeri semptomlar, pireksi ² , titreme ² , terleme ² Enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde morluk, asteni ² , ağrı, yorgunluk ² , halsizlik, gece terlemesi Enjeksiyon bölgesinde yanma Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, enjeksiyon bölgesinde selülit ¹ , enjeksiyon bölgesinde nekroz, enjeksiyon bölgesinde kanama, göğüs ağrısı
Araştırmalar Yaygın Yaygın olmayan	Lenfosit sayısında azalma, beyaz küre sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma, hematokrit azalması, kan potasyum seviyesinde artış, kan üre nitrojeninde artış Platelet sayısında azalma

Bilinmiyor	Kilo kaybı, kilo artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri
------------	---

*Interferon beta ürünleri için sınıf etkisi (bkz. Bölüm 4.4).

†Interferon beta ürünlerinde sınıf etkisi için, aşağıdaki *Pulmoner arteriyel hipertansiyon* bölümüne bakınız.

¹Ağrı, inflamasyon dahil enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve cerrahi müdahale gerektirebilen çok nadir abse veya selülit vakaları bildirilmiştir.

²Oluşum sıklıkları tedavi başlangıcında daha yüksektir.

³AVONEX enjeksiyonu sonrası senkop epizodu oluşabilir; bu normalde tek bir epizod olup, genellikle tedavinin başlangıcında gözlenir ve daha sonraki enjeksiyonlarda yeniden olmaz.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

İnterferon beta ürünleri ile pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vakaları bildirilmiştir. Vakalar, interferon beta ile tedaviye başladıktan sonra birkaç yıl içerisinde çeşitli zaman noktalarında bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yayınlanmış sınırlı veriler, haftada bir IM 30 mikrogram AVONEX alan 12-16 yaş arası adolesanlarda, güvenlik profilinin yetişkinlerle benzer olduğunu göstermektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz vakaları bildirilmemiştir. Fakat aşırı doz durumunda hastalar gözlem için hastaneye yatırılmalı ve uygun destekleyici tedavi verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler:

Farmakoterapötik Grup: İnterferonlar

ATC Kodu: L03AB07

İnterferonlar doğal olarak oluşan proteinler ailesinden olup, viral infeksiyon ve diğer biyolojik uyarıcılara karşı yanıt olarak ökaryotik hücreler tarafından üretilir. İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör aktiviteye aracılık eden sitokinlerdir. Üç ana interferon formu tanımlanmıştır: alfa, beta ve gama. İnterferon alfa ve beta Tip I interferonlar olarak sınıflandırılırken, interferon gama bir Tip II interferondur. Bu interferonlar, birbiri ile örtüşen ancak açık bir şekilde ayırt edilebilen biyolojik aktivitelere sahiptir. Ayrıca, hücrel sentez bölgelerine göre de farklılık gösterebilirler.

İnterferon beta, fibroblastlar ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Doğal interferon beta ve AVONEX (interferon beta-1a) glikozillenmiştir ve tek bir N-bağlı kompleks karbonhidrat kısmı vardır. Diğer proteinlerin glikolizasyonunun stabilite, aktivite, biyo-dağılım ve kandaki yarılanma ömürlerini etkilediği bilinmektedir. Fakat interferon betanın glikolizasyona bağımlı bu etkileri tam olarak tanımlanmamıştır.

Etki mekanizması:

AVONEX, biyolojik etkilerini insan hücrelerinin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir. Bu bağlanma, çok sayıda interferon ile uyarılmış gen ürünleri ve belirteçlerin ekspresyonuna yol açan kompleks bir intraselüler olaylar dizisini başlatır. Bu gen ürünleri ve belirteçler arasında MHC sınıf 1, Mx protein, 2³/5'-oligoadenilat sentetaz, β_2 -mikroglobulin ve neopterin bulunur. AVONEX ile tedavi gören hastalardan toplanan kandaki hücrel fraksiyonlarda ve serumda bu ürünlerden bazılarının seviyeleri ölçülmüştür. Tek bir doz AVONEX'in intramuskuler uygulanması sonrasında bu ürünlerin serum düzeylerinin en az 4 günden 1 haftaya kadar yükselmiş olarak kaldığı görülmüştür.

Multipl sklerozun patofizyolojisi tam olarak tanımlanmadığından, AVONEX'in multipl sklerozdaki etki mekanizmasının yukarıda tanımlanan biyolojik etkiler üzerinden olup olmadığı bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Liyofilize AVONEX'in multipl skleroz tedavisindeki etkileri, geçmiş 3 yılda en az 2 alevlenme veya hastalığın süresi 3 yıldan az ise başlangıçtan önce yılda en az 1 alevlenme ile karakterize relapslar halinde seyreden multipl sklerozlu 301 hastadaki plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir (AVONEX n=158; plasebo n=143). EDSS değeri başlangıçta 1.0-3.5 arası olan hastalar klinik çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın tasarımı nedeniyle hastalar farklı zaman sürelerince izlenmiştir. 150 AVONEX ile tedavi gören hasta çalışmayı 1 yılda tamamlarken, 85'i 2 yılda tamamlamıştır. Çalışmada, ikinci yılın sonunda özürlülük progresyonu gözlenen hastaların kümülatif yüzdesi (Kaplan-Meier hayat tablo analizi) plasebo ile tedavi gören hastalar için %35 ve AVONEX ile tedavi gören hastalarda % 22 idi. Özürlülük progresyonu, en az altı ay devam eden, genişletilmiş özürlülük durum skalasında (EDSS) 1.0 puan artış ile ölçülmüştür. Aynı zamanda yıllık atak hızında da 1/3 oranında azalma gösterilmiştir. Bu sonucu klinik etki, bir yıldan fazla tedavi sonrasında gözlenmiştir.

802 adet relapslar ile seyreden multipl sklerozlu hastanın dahil edildiği çift kör randomize doz karşılaştırma çalışmasında (AVONEX 30 mikrogram n=402, AVONEX 60 mikrogram n=400) genel MRG parametreleri ile klinikte AVONEX' in 60 mikrogram ile 30 mikrogram dozları arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık veya eğilim görülmemiştir.

AVONEX' in MS tedavisindeki etkileri ayrıca, birbiri ile uyumlu en az iki beyin MRG lezyon ile ilişkili tek bir demiyelizan atağı olan 383 hasta (AVONEX n=193, plasebo n=190) ile yürütülen randomize çift kör çalışmada da gösterilmiştir. AVONEX tedavi grubunda ikinci atağın gelişme riskinde bir azalma kaydedilmiştir. MRG parametreleri üzerinde de bir etki görülmüştür. Plasebo grubunda ikinci atak gelişim riski üç yılda %50, iki yılda %39 iken,

AVONEX tedavi grubunda bu oran üç yıl için %35 ve iki yıl için %21 idi. Post-hoc analizde, başlangıç MRG'sinde en az bir Gd tutan lezyon ve dokuz adet T2 lezyonu olan hastalar için iki yılda ikinci atak gelişme riski plasebo grubunda %56 iken, AVONEX tedavi grubunda %21 idi. Bununla birlikte; AVONEX tedavisinin erken başlanması bu yüksek riskli alt gruptaki hastalarda bile etkisi bilinmemektedir çünkü çalışma hastalığın uzun dönem ilerlemesinden ziyade, ikinci atağa kadar olan zamanı değerlendirmek için tasarlanmıştı. Ayrıca, ilk MRG'de en az dokuz T2 hiperintens lezyon ve ilk MRG'den en az üç ay sonra çekilmiş takip MRG'sinde en az bir yeni T2 veya bir yeni Gd tutan lezyon tespiti daha konservatif bir yaklaşım olarak kabul edilmekle birlikte, şu an itibarıyla yüksek riskli hasta için yapılmış bir tanımlama yoktur. Her halükarda tedavi sadece yüksek risk sınıfındaki hastalar için düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Her ne kadar tedavi grubunda EDSS skorları, hastalık progresyonunu gösterir biçimde dört yılın üzerindeki takip periyodunda artmışsa da; haftada bir IM 15 mikrogram AVONEX (n=8)'in sınırlı etkinlik/güvenlilik verileri, tedavisiz 4 yıla kadar takip edilen hasta verileriyle kıyaslandığında (n=8), yetişkinlerde görülenler ile benzer sonuçlar göstermiştir. Yetişkinlerde mevcut önerilen dozla direkt kıyaslama mevcut değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

AVONEX' in farmakokinetik profili, interferon antiviral aktivitesini ölçen bir testle indirekt olarak araştırılmıştır. Bu test sınırlı olup, interferon için duyarlıdır ancak, interferon beta için spesifitesi eksiktir. Alternatif test teknikleri yeterli seviyede duyarlı değildir.

Dağılım:

AVONEX' in intramusküler uygulanmasını takiben serum antiviral aktivite seviyeleri doz sonrası 5 ila 15. saatler arasında pik yapar.

Biyotransformasyon:

AVONEX' in metabolizasyonuna yönelik bir çalışma yürütülmemiştir.

Eliminasyon:

AVONEX' in serum antiviral aktivite seviyeleri pik yaptıktan sonra yaklaşık olarak 10 saatlik bir yarılanma ömrü ile azalır.

Enjeksiyon bölgesinden absorpsiyon hızı için uygun ayarlama ile hesaplanan biyoyararlanım yaklaşık olarak %40'tır. Bu ayarlamalar olmadan hesaplanan biyoyararlanım daha yüksektir. Subkütan uygulama, intramusküler uygulamanın yerine uygulanamaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenezis: Hayvanlarda veya insanlarda interferon beta-1a için karsinojenite verileri mevcut değildir.

Kronik toksisite: Diğer bir immün modüle edici ajan olan, anti CD40 ligand monoklonal antikor ile kombinasyon uygulamasında, haftada bir kere IM yolla rhesus maymunlarındaki 26 haftalık tekrarlanan doz toksisite çalışmasında, interferon beta-1a'ya karşı immün yanıt alınmamıştır ve toksisite belirtisi görülmemiştir.

Lokal tolerans: Aynı enjeksiyon bölgesine tekrarlanan uygulamayı takiben, hayvanlarda IM iritasyon değerlendirilmemiştir.

Mutajenezis: Sınırlıdır, fakat ilgili mutajenezis testleri gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar negatif bulunmuştur.

Fertilite hasarı: Rhesus maymunlarında fertilite ve gelişme çalışmaları, interferon beta-1a'nın ilgili bir formu ile yürütülmüştür. Yüksek dozlarda test hayvanlarında anovülatuar ve düşük yapıcı etkiler gözlenmiştir. Benzer üreme dozuna bağlı etkiler, alfa ve beta interferonların diğer formları ile de gözlenmiştir. Teratojenik etkiler veya fetal gelişim üzerine etkiler gözlenmemiştir, fakat perinatal ve postnatal periyodlardaki interferon beta-1a etkileri üzerine mevcut bilgiler sınırlıdır. Erkek fertilitesi üzerine interferon beta-1a'nın etkisi ile ilgili bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat
Glasiyal asetik asit
Arjinin hidroklorür
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

AVONEX ile ilgili bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

AVONEX' i buzdolabında, 2-8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız.

Buzdolabı mevcut olmadığında, AVONEX' i 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 1 haftaya kadar muhafaza edebilirsiniz.

Işıktan koruyarak orijinal ambalajı içinde saklayınız (bkz. Bölüm 6.5).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AVONEX kullanıma hazır şırınga, AVONEX olarak isimlendirilen tek kullanımlık, kullanım sonrası atılabilen, kalem enjektör içinde yer almaktadır. Kalem içindeki şırınga, 0.5 ml çözelti içeren bromobütıl tıpalı, güvenlik kapaklı, Tip 1 cam, 1 ml' lik önceden doldurulmuş kullanıma hazır şırıngadır.

Ambalaj büyüklüğü: Her tek kullanımlık AVONEX, kalem kapağı ve bir enjeksiyon iğnesiyle birlikte ayrı karton içinde ambalajlanmıştır. AVONEX 4'lük ambalaj büyüklüklerinde sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sadece tek bir kullanım içindir. Kullanıma hazır şırınga içindeki enjeksiyonluk çözelti, AVONEX içinde yer alır.

Buzdolabından çıkartıldıktan sonra, AVONEX' in yaklaşık 30 dakika boyunca 25°C'nin altındaki oda sıcaklığına kadar ısınmasına izin verilir.

Isıtmak için sıcak su gibi harici ısı kaynakları kullanmayınız.

Her tek kullanımlık, kullanım sonrası atılabilen önceden doldurulmuş kalem tek bir doz AVONEX içerir. Enjeksiyonluk çözelti, AVONEX üzerindeki oval gösterge alanından gözlelenebilir. Eğer enjeksiyonluk çözelti partiküllü madde içeriyorsa veya rengi berrak renksizden başka bir renkse, AVONEX kullanılmamalıdır. IM enjeksiyon için enjeksiyon iğnesi yanında sağlanır. Formülasyon koruyucu içermez.

Kullanılmamış her bir çözelti atılmalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.

Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3, D:2-3,

06520, Çankaya-Ankara- Türkiye.

Tel: 0 312 219 62 19

Fax: 0 312 219 60 10

web: www.genilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

123/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ

22.10.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ