

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVONEX PEN 30 mcg/0.5 mL IM Kullanıma Hazır Dolu Enjeksiyon Kalemı İçinde Enjeksiyonluk Çözelti

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 PEN 6 milyon I.U. antiviral aktivite içerir. Diğer standartlara karşı aktivite bilinmemektedir.

Yardımcı madde(ler): 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 PEN, 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 PEN özürülük halinin progresyonunu yavaşlatır ve atak sıklığını azaltır.

AVONEX PEN 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 PEN tedavisi progresif multipl skleroz gelişen hastalarda sonlandırılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

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

Erişkinler: Ataklarla seyreden multipl skleroz tedavisinde önerilen AVONEX PEN dozu haftada bir kere 30 mikrogram (0.5 ml çözelti) intramuskuler (im) enjeksiyondur (6.6. Kullanım, hazırlama ve elden çıkarma kısmına bakınız).

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

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

Geriatrik popülasyon: AVONEX PEN 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.

Enjeksiyon öncesinde ve her enjeksiyondan sonraki 24 saat boyunca, AVONEX PEN 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 PEN, tek kullanımlık kullanıma hazır kalemdir ve sadece yeterli eğitim sonrasında kullanılmalıdır.

Uygulama Şekli:

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

AVONEX PEN uygulaması için, kullanma talimatındaki açıklamalar takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelerde (4.6. gebelik ve laktasyon bölümüne bakınız).
- 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 (bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız) AVONEX-PEN kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Depresyon belirtileri gösteren hastalar AVONEX PEN tedavisi sırasında yakından takip edilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. AVONEX PEN tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.(ayrıca 4.3 ve 4.8 bölümlerine bakınız).

AVONEX PEN, nöbet öyküsü bulunan, anti-epileptik tedavi alan ve özellikle anti-epileptik kullanımına karşın epilepsisi yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (4.5 ve 4.8 bölümlerine bakınız).

Ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve ciddi miyelosupresyonu olan hastalarda AVONEX PEN kullanılırken dikkatli olunmalı ve sıkı takip edilmelidir.

Pazarlama sonrasında İnterferon beta ile serum karaciğer enzim düzeylerinde yükselme, hepatit, otoimmün hepatit ve karaciğer yetmezliği dahil karaciğer hasarı bildirilmiştir (bakınız 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 PEN ile tedavi sırasında klinik durumlarının kötüleşmesi açısından yakın takibe alınmalıdır. AVONEX PEN tedavisiyle ilişkili grip benzeri semptomlar altta yatan kardiyak sorunu olan hastalarda strese neden olabilir.

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

Hastalarda AVONEX PEN'e karşı antikor gelişebilir. Bazı hastalardaki bu antikorlar interferon beta-1a'nın *in vitro* aktivitesini azaltır (nötralize edici antikor). Nötralize edici antikorlar AVONEX PEN' 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 PEN 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AVONEX PEN ile insanlarda resmi ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya kortikosteroidler ile AVONEX PEN etkileşimi sistematik olarak çalışılmamıştır. Klinik çalışmalar, MS hastalarının ataklar sırasında AVONEX PEN 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 PEN 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 PEN birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, ör; antiepileptikler ve bazı sınıf antidepresanlar.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi : C

Gebelik Dönemi

AVONEX PEN' in gebelikte kullanımıyla ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır. Mevcut veriler, kendiliğinden düşük riskinde artış olabileceğini göstermektedir. Gebelik sırasında tedavi başlanması kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uygun kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır. AVONEX PEN kullanımı sırasında hasta hamile kalırsa veya hamile kalmayı planlarsa, potansiyel tehlikeler bakımından bilgilendirilmeli ve tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bakınız bölüm 5.3). AVONEX PEN tedavisi başlanmadan önce atak sayısı çok olan hastalarda, gebelikte tedavinin kesilmesi durumunda, olası bir artmış kendiliğinden düşük yapma riskine karşın ciddi bir atak geçirme riski değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

AVONEX PEN'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen infantlarda ciddi yan etkilerin gelişme potansiyeli nedeniyle emzirmenin kesilmesi ya da AVONEX PEN tedavisinin kesilmesi yönünde karar verilmelidir.

Üreme Yeteneği / Fertilite

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 periyotlardaki interferon beta-1a etkileri üzerine mevcut bilgiler sınırlıdır. Erkek fertilitesi üzerine interferon beta-1a'nın etkisi ile ilgili bilgi mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AVONEX PEN'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. (bakınız bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

AVONEX PEN 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

Bilinmeyen sıklıktaki, çalışmalardan bildirilen yan etkiler (iki yıl ile altı yıl aralığına kadar izleme periyodlu 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.

Kardiyak bozukluklar	
Bilinmiyor	Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği (kısım 4.4'e bakınız), palpasyonlar, aritmi, taşikardi
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	
Bilinmiyor	Pansitopeni, trombositopeni
Sinir sistemi bozuklukları	
Çok yaygın	Baş ağrısı ²
Yaygın	Kas spastisitesi, hipoestezi
Bilinmiyor	Nörolojik semptomlar, senkop ³ , hipertoni, baş dönmesi, parestezi, nöbetler, migren
Solunum ve mediastinal bozukluklar	
Yaygın	Rinore
Seyrek	Dispne
Gastrointestinal bozukluklar	
Yaygın	Kusma, diyare, bulantı ²
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Yaygın	Döküntü, terlemede artış, çürük
Yaygın olmayan	Alopesi
Bilinmiyor	Anjiyonörotik ödem, kaşıntı, veziküler döküntü, ürtiker,

	psoriazis alevlenmesi
Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları	
Yaygın	Kas krampı, boyun ağrısı, miyalji ² , artralji, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kas sertliği, kas-iskelet sertliği
Bilinmiyor	Sistemik lupus eritematozus, kas zayıflığı, artrit
Endokrin bozuklukları	
Bilinmiyor	Hipotiroidizm, hipertroidizm
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Yaygın	Anoreksi
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Bilinmiyor	Enjeksiyon bölgesinde abse ¹
Vasküler bozukluklar	
Yaygın	Albarması (flushing)
Bilinmiyor	Vazodilatasyon
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	
Çok yaygın	Grip-benzeri semptomlar, pireksi ² , titreme ² , terleme ²
Yaygın	Enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde morluk, asteni ² , ağrı, yorgunluk ² , halsizlik, gece terlemesi
Yaygın olmayan	Enjeksiyon bölgesinde yanma
Bilinmiyor	Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, enjeksiyon bölgesinde selülit ¹ , enjeksiyon bölgesinde nekroz, enjeksiyon bölgesinde kanama, göğüs ağrısı
Bağışıklık sistemi bozuklukları	
Bilinmiyor	Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok, aşırı duyarlılık

	reaksiyonları (anjyooğem, dispne, őrtiker, dőkuntü ve kaşintılı dőkuntü)
Hepato-bilier bozukluklar	
Bilinmiyor	Karaciğer yetmezliği (kısım 4.4'e bakınız), hepatit ,otoimmün hepatit
Őreme sistemi ve meme bozuklukları	
Yaygın olmayan	Metroraji, menoraji
Psikiyatrik bozukluklar	
Yaygın	Depresyon (kısım 4.4'e bakınız), uykusuzluk
Bilinmiyor	İntihar, psikoz, anksiyete, konfüzyon, duygusal dalgalanma
Arařtırmalar	
Yaygın	Lenfosit sayısında azalma, beyaz küre sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma, hematokrit azalması, kan potasyum seviyesinde artış, kan üre nitrojeninde artış
Yaygın olmayan	Platelet sayısında azalma
Bilinmiyor	Kilo kaybı, kilo artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri

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

²Oluřum sıklıkları tedavi başlangıcında daha yüksektir.

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

Pediyatrik Popölasyon: Limitli yayınlanmış veriler, haftada bir IM 30 mikrogram AVONEX PEN alan 12-16 yaş arası adolesanlarda, güvenlik profilinin yetişkinlerle benzer olduğunu göstermektedir.

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: L03 AB07

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.

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, 2³/5³-oligoadenilat sentetaz, β₂-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.

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 tasarımından dolayı hastalar farklı zaman sürelerince izlenmiştir. 150 AVONEX ile tedavi gören hasta çalışmayı 1 yılda tamamlarken, 85'i 2 yılda tamamlamıştır. Çalışmada, ikinci yılın sonunda özürülük 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. Özürülük progresyonu, en az altı ay devam eden, genişletilmiş özürülük durum skalasında (EDSS) 1.0 puan artış ile ölçülmüştür. Aynı zamanda yıllık atak hızında da 1/3 oranında azalma gösterilmiştir. Bu sonuncu 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 µg n=402, AVONEX 60 µg n=400) genel MRG parametreleri ile klinikte AVONEX'in 60 µg ile 30 µg 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 demiyelenizan 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 başlanmasının bu yüksek riskli alt gruptaki hastalarda bile etkisi bilinmemektedir çünkü çalışma hastalığın uzun dönem ilerlemesinden ziyade, ikinci atağa kadar olan zamanı değerlendirmek için tasarlanmıştır.

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 itibariyle yüksek riskli hasta için yapılmış bir tanımlama yoktur. Her halükarda tedavi sadece yüksek risk sınıftaki 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 intramuskuler uygulanmasını takiben serum antiviral aktivite seviyeleri doz sonrası 5 ila 15. saatler arasında pik yapar.

Metabolizasyon:

AVONEX’in metabolizasyonuna yönelik klinik 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. İntramuskuler biyoyararlanım, subkütan biyoyararlanımdan üç kat daha yüksektir. Subkütan uygulama, intramuskuler uygulamanın yerine uygulanamaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 periyotlardaki 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

Glasiyel asetik asit

Arjinin hidroklorür

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

AVONEX PEN ile ilgili bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

AVONEX PEN'i buzdolabında, 2-8⁰C arasında saklayınız. Dondurmayınız.

AVONEX kullanıma hazır şırınga içeren AVONEX PEN, buzdolabında saklanmalıdır.

Buzdolabı mevcut olmadığında, AVONEX PEN'i oda sıcaklığında (15-30⁰C) 1 haftaya kadar muhafaza edebilirsiniz.

Işıktan koruyarak orijinal ambalajı içinde saklayınız (6.5. Ambalajın niteliği ve içeriğine bakınız).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AVONEX kullanıma hazır şırınga, AVONEX PEN olarak isimlendirilen tek kullanımlık, kullanım sonrası atılabilen, kalem enjektör içinde yer almaktadır. Kalem içindeki şırınga, 0.5

mL çözelti içeren bromobütül tıpalı, güvenlik kapaklı, Tip 1 cam, 1 mL'lik önceden doldurulmuş kullanıma hazır şırıngadır.

Ambalaj büyüklüğü: Her tek kullanımlık AVONEX PEN, kalem kapağı ve bir enjeksiyon iğnesiyle birlikte ayrı karton içinde ambalajlanmıştır. AVONEX PEN 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 PEN içinde yer alır.

Buzdolabından çıkartıldıktan sonra, AVONEX PEN'in yaklaşık 30 dakika boyunca oda sıcaklığına kadar ısınmasına izin verilir (15-30⁰C).

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 PEN üzerindeki oval gösterge alanından gözlemlenebilir. Eğer enjeksiyonluk çözelti partiküllü madde içeriyorsa veya rengi berrak renksizden başka bir renkse, AVONEX PEN 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