

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AVONEX
30 mikrograma/0,5 mL rastvor za injekciju
interferon beta-1a

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki napunjeni pen za jednokratnu upotrebu sadrži 30 mikrograma (6 miliona i.j.) interferona beta-1a u 0,5 mL rastvora.

Koncentracija je 30 mikrograma na 0,5 mL.

Koristeći Međunarodni Standard za Interferon Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation, WHO*), 30 mikrograma lijeka AVONEX sadrži 6 miliona i.j. antivirusne aktivnosti. Aktivnost u poređenju s drugim standardima nije poznata.

Pomoćna(e) supstanca(e) s poznatim djelovanjem
Za potpuni spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Čist i bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek AVONEX je indikovano kod odraslih za liječenje:

- Pacijenta s dijagnozom relapsne multiple skleroze (MS). U kliničkim ispitivanjima, ovo je bilo okarakterisano sa dvije ili više akutnih egzacerbacija (relapsa) u prethodne tri godine bez dokaza o kontinuiranoj progresiji između relapsa; lijek AVONEX usporava progresiju onesposobljenosti i smanjuje učestalost relapsa.
- Pacijenta s pojedinačnim demijelinizacionim događajem s akutnim inflamatornim procesom, ako je dovoljno ozbiljan da opravda terapiju intravenskim kortikosteroidima, ako su alternativne dijagnoze isključene, i ako je utvrđeno da postoji visoki rizik da se razvije klinički evidentna multipla skleroza (vidjeti dio 5.1).

Lijek AVONEX treba obustaviti kod pacijenata kod kojih se razvila progresivna MS.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u liječenju ove bolesti.

Doziranje

Odrasli: Preporučeno doziranje za liječenje relapsne MS je 30 mikrograma (0,5 mL rastvora), primijenjeno u obliku intramuskularne (i.m.) injekcije jednom sedmično (vidjeti dio 6.6). Nije pokazana dodatna korist od davanja veće doze (60 mikrograma) jednom sedmično.

Titracija: Na početku liječenja može se provesti titracija kako bi se pacijentima pomoglo smanjiti učestalost i ozbiljnost simptoma sličnih gripi (vidjeti dio 4.8). Titraciju je prilikom uvođenja terapije kod upotrebe napunjene šprice moguće postići sedmičnim povećanjem doze za ¼ doze postizući punu dozu (30 mikrograma/sedmicu) u četvrtoj sedmici.

Alternativni titracijski raspored moguće je postići započinjanjem terapije s približno ½ doze lijeka AVONEX jednom sedmično prije povećanja do pune doze. Da bi se postigla odgovarajuća djelotvornost treba doseći dozu od 30 mikrograma jednom sedmično i održavati je nakon početnog titracijskog perioda. Jednom kada je puna doza dostignuta pacijent može početi koristiti AVONEX PEN.

Prije injiciranja i tokom narednih 24 sata poslije svake injekcije, savjetuje se primjena antipiretičkog analgetika kako bi se smanjili simptomi slični gripi koji su povezani s primjenom lijeka AVONEX. Ovi simptomi su obično prisutni tokom prvih nekoliko mjeseci liječenja.

Pedijatrijska populacija:

Bezbjednost i efikasnost lijeka AVONEX kod djece i adolescenata uzrasta od 10 do 18 godina još nisu sasvim ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Bezbjednost i efikasnost lijeka AVONEX kod djece mlađe od 10 godina nisu bili ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Stariji: Kliničke studije nisu uključile dovoljan broj pacijenata od 65 godina starosti i više kako bi se utvrdilo da li oni imaju drugačiji odgovor u odnosu na mlađe pacijente. Ipak, na osnovu načina uklanjanja aktivne supstance nema teorijskih razloga za bilo kakva prilagođavanja doze kod starijih pacijenata.

Način primjene

Za sada nije poznato koliko dugo se pacijenti trebaju liječiti. Pacijente treba klinički procijeniti nakon dvije godine liječenja i odluku o produžetku liječenja treba na individualnoj osnovi da donese ljekar koji ih je do tog trenutka liječio. Liječenje treba prekinuti ako se kod pacijenta razvije hronična progresivna MS.

AVONEX PEN je napunjen pen namijenjen za jednokratnu upotrebu i može se koristiti samo nakon odgovarajuće obuke.

Preporučeno intramuskularno mjesto injiciranja koristeći AVONEX PEN je gornji, vanjski butni mišić. Mjesto injiciranja treba mijenjati svake sedmice.

Za primjenu lijeka AVONEX putem AVONEX PEN-a potrebno je slijediti uputstva navedena u uputstvu za pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

- Pacijenti s istorijom preosjetljivosti na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- Pacijenti s teškom depresijom i/ili suicidalnim idejama (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Lijek AVONEX treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s prethodnim ili trenutnim depresivnim poremećajima, posebno kod onih s prethodnim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideje s povećanom učestalošću javljaju kod populacije s multiplom sklerozom te su

povezane s upotrebom interferona. Pacijente treba savjetovati da odmah prijave svom ljekaru bilo koje simptome depresije i/ili suicidalnih ideja.

Pacijente koji pokazuju depresiju treba pažljivo nadzirati tokom terapije i primjereno liječiti. Treba razmotriti i odluku o prekidu terapije lijekom AVONEX (vidjeti takođe dijelove 4.3 i 4.8).

Lijek AVONEX treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s historijom napada, kod onih koji se liječe antiepilepticima, posebno ako njihova epilepsija nije odgovarajuće kontrolisana antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Primjena lijeka AVONEX treba biti pod pažljivim nadzorom i oprežnošću kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrega i jetre i kod pacijenata s teškom mijelosupresijom.

Trombotička mikroangiopatija (TMA): Tokom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta, prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajeve. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tokom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko sedmica do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke karakteristike uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, povišenu temperaturu, simptome centralnog nervnog sistema (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjen broj trombocita, povećan nivo laktat-dehidrogenaze u serumu (LDH) zbog hemolize, i shistocite (fragmentirane eritrocite) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke karakteristike TMA, preporučuju se dodatni testovi nivoa trombocita, LDH u serumu, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje lijekom AVONEX.

Nefrotički sindrom: Slučajevi nefrotičkog sindroma s različitim temeljnim nefropatijama, uključujući kolapsnu fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS), bolest minimalnih promjena, (engl. *minimal change disease*, MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN) zabilježeni su tokom liječenja proizvodima interferona beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenima tokom liječenja, a mogu se pojaviti i nakon nekoliko godina liječenja interferonom-beta. Preporučuje se periodično praćenje ranih znakova ili simptoma, npr. edemi, proteinurija i oštećena funkcija bubrega, naročito kod pacijenata s većim rizikom od bolesti bubrega. Potrebno je brzo liječenje nefrotičkog sindroma i treba se razmotriti prestanak liječenja s lijekom AVONEX.

Oštećenje jetre uključujući povećanje nivoa serumskih hepatičkih enzima, hepatitis, autoimuni hepatitis i popuštanje jetre je bilo prijavljeno s interferonom beta u post-marketinškom periodu (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima ove reakcije su se javile u prisustvu drugih lijekova koji su bili povezani s oštećenjem jetre. Mogući dodatni efekti različitih lijekova ili drugih hepatotoksičnih supstanci (npr. alkohola) nisu utvrđeni. Pacijenti trebaju biti praćeni u slučaju znakova hepatičkog oštećenja, a oprez je potreban i kada se interferoni koriste zajedno s drugim lijekovima koji se povezuju s hepatičkim oštećenjem.

Pacijente sa srčanim oboljenjima kao što su angina, kongestivni zastoj srca ili aritmija, treba pažljivo nadzirati u slučaju pogoršanja kliničkog stanja tokom liječenja lijekom AVONEX. Simptomi slični gripi koji su povezani s terapijom lijekom AVONEX mogu biti stresni za pacijente s navedenim srčanim stanjima.

Laboratorijske abnormalnosti su povezane s upotrebom interferona. Zato, dodatno uz te laboratorijske testove normalno zahtijevane za praćenje pacijenata s MS, tokom terapije lijekom AVONEX preporučuje se određivanje ukupnog i pojedinačnog broja bijelih krvnih ćelija, broja trombocita i hemijska analiza krvi, uključujući i testove za kontrolu funkcije jetre. Pacijenti s mijelosupresijom mogu zahtijevati temeljitije praćenje kompletnog broja krvnih ćelija s diferencijacijom i broja trombocita.

Pacijenti mogu razviti antitijela na lijek AVONEX. Antitijela kod nekih od tih pacijenata smanjuju aktivnost interferona beta-1a *in vitro* (neutrališuća antitijela). Neutrališuća antitijela su povezana sa smanjenjem bioloških *in vivo* efekata lijeka AVONEX i mogu biti potencijalno povezana sa smanjenjem kliničke efikasnosti. Procijenjeno je da se plato incidence stvaranja neutrališućih antitijela dostigne nakon 12 mjeseci liječenja. Novije kliničke studije s pacijentima liječenim do tri godine lijekom AVONEX ukazuju da približno 5% do 8% pacijenata razvije neutrališuća antitijela.

Korištenje različitih metoda za određivanje antitijela na interferone u serumu ograničava mogućnost upoređivanja antigenosti među različitim preparatima.

U periodu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi nekroze na mjestu primjene injekcije (vidjeti dio 4.8).

Da bi se minimalizirao rizik od reakcija na mjestu primjene injekcije, pacijentima treba savjetovati da koriste aseptičnu tehniku ubrizgavanja i svaku dozu primijene na drugo mjesto.

Periodički treba provjeravati pacijentov postupak samostalne primjene injekcije, naročito ako su se javile reakcije na mjestu primjene injekcije. U slučaju bilo kakvog oštećenja kože, koje može biti praćeno oticanjem ili isticanjem tečnosti s mjesta primjene injekcije, pacijentu treba savjetovati da se obrati ljekaru. Odluka o tome treba li prekinuti terapiju nakon pojave nekroze na jednom mjestu zavisi od obima nekroze. Kod pacijenata koji nakon pojave nekroze na mjestu primjene injekcije nastave s terapijom lijekom AVONEX, treba izbjegavati primjenu lijeka AVONEX u zahvaćeno područje sve dok ono potpuno ne zacijeli. Ako se pojave višestruke lezije, treba promijeniti mjesto primjene injekcije ili prekinuti terapiju dok lezije ne zacijele.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nije bilo formalno sprovedenih studija o interakcijama kod ljudi.

Interakcija lijeka AVONEX s kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije bila sistematski ispitivana. Kliničke studije pokazuju da pacijenti s MS mogu primati lijek AVONEX i kortikosteroide ili ACTH tokom relapsa.

Prijavljeno je da interferoni smanjuju aktivnost enzima zavisnih od hepatičkog citohroma P450 kod ljudi i životinja. Ocijenjen je efekat primjene visoke doze lijeka AVONEX na metabolizam zavisan od P450 kod majmuna i nisu primijećene promjene metaboličkih mogućnosti jetre. Oprez je potreban kada se lijek AVONEX primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks i jako su zavisni od hepatičkog P450 sistema za klirens, npr. neke grupe antiepileptika i antidepresiva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Velika količina podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) iz registara i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuje na to da ne postoji povećani rizik od velikih urođenih anomalija nakon izloženosti interferonu beta prije začeća ili takve izloženosti tokom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tokom prvog tromjesečja je nepouzđano jer su podaci prikupljeni kada je interferon beta bio kontraindikovano tokom trudnoće, a liječenje vjerovatno prekidano čim bi se otkrila i/ili potvrdila trudnoća. Iskustva s izloženošću tokom drugog i trećeg tromjesečja vrlo su ograničena.

Na osnovu ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3) postoji mogućnost povećanog rizika za spontani pobačaj. Rizik za spontani pobačaj kod trudnica izloženih interferonu beta ne može se adekvatno procijeniti na osnovu postojećih podataka, ali oni za sada ne upućuju na povećani rizik.

U slučaju kliničke potrebe primjena lijeka AVONEX može se uzeti u obzir tokom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni dostupni podaci o prijenosu interferona beta-1a u majčino mlijeko zajedno s hemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta upućuju na to da su nivoi interferona beta-1a izlučeni u ljudsko mlijeko zanemarivi. Ne očekuju se nikakvi štetni efekti na novorođenče/dojenče na majčinom mlijeku.

Lijek AVONEX se može koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Provedena su ispitivanja plodnosti i razvoja na rhesus majmunima sa srodnim oblicima interferona beta-1a. Davanje vrlo visokih doza lijeka testiranim životinjama pokazalo je anovulatore i abortivne učinke (vidjeti dio 5.3).

Nema dostupnih informacija o učincima interferona beta-1a na mušku plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedene studije o efektima lijeka AVONEX na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Neželjene reakcije vezane za centralni nervni sistem mogu imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama kod osjetljivih pacijenata (vidjeti dio 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjene reakcije vezane za terapiju lijekom AVONEX su povezane sa simptomima sličnim gripi. Najčešće prijavljeni simptomi slični gripi su mijalgija, temperatura, groznica, znojenje, astenija, glavobolja i mučnina. Titriranje lijeka AVONEX na početku terapije pokazalo je smanjenje ozbiljnosti i učestalosti simptoma sličnih gripi. Simptomi slični gripi su najizraženiji na početku terapije i učestalost im opada s nastavkom liječenja.

Prolazni neurološki simptomi koji mogu biti slični pogoršanju MS mogu se javiti nakon injiciranja. Prolazne epizode hipertoničnosti i/ili teške mišićne slabosti koje sprečavaju voljne pokrete mogu se javiti bilo kada tokom liječenja. Ove epizode su ograničenog trajanja, povremeno povezane s injiciranjem i mogu se ponoviti nakon kasnijih injiciranja. U nekim slučajevima ovi simptomi su povezani sa simptomima sličnim gripi.

Učestalost neželjenih reakcija izražena je u pacijent-godinama prema sljedećim kategorijama:

Vrlo često ($\geq 1/10$ pacijent-godina);
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$ pacijent-godina);
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$ pacijent-godina);
Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ pacijent-godina);
Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$ pacijent-godina);
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Pacijent-vrijeme je zbir individualnih jedinica vremena kada je pacijent tokom studije bio izložen lijeku AVONEX prije nego što je nastupila neželjena reakcija. Na primjer, 100 osoba-godina može biti posmatrano kod 100 pacijenata koji su bili liječeni tokom jedne godine ili 200 pacijenata koji su bili liječeni tokom pola godine.

Neželjene reakcije otkrivene u studijama (klinička ispitivanja i opservacione studije, sistematski dopunjavane u periodu od dvije do šest godina) i ostale neželjene reakcije otkrivene kroz spontano prijavljivanje na tržištu, s nepoznatom učestalošću, prikazane su u donjoj tabeli.

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su predstavljena u skladu sa smanjenjem ozbiljnosti.

Pretrage	
<i>česta</i>	smanjenje broja limfocita, smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca, smanjenje broja neutrofila, snižen hematokrit, povećanje kalija u krvi, povećanje azota ureje u krvi
<i>manje česta</i>	smanjenje broja trombocita
<i>nepoznata</i>	smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, abnormalni testovi funkcije jetre
Srčani poremećaji	
<i>nepoznata</i>	kardiomiopatija, kongestivno popuštanje srca

	(vidjeti dio 4.4), palpitacije, aritmija, tahikardija
Poremećaji krvi i limfnog sistema <i>nepoznata</i> <i>rijetka</i>	pancitopenija, trombocitopenija trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom*
Poremećaji nervnog sistema <i>vrlo česta</i> <i>česta</i> <i>nepoznata</i>	glavobolja ² mišićni spazam, hipoastezija neurološki simptomi, sinkopa ³ , hipertonija, vrtoglavica, parestezija, napadi, migrena
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji <i>česta</i> <i>rijetka</i> <i>nepoznata</i>	rinoreja dispneja plućna arterijska hipertenzija [†]
Poremećaji probavnog sistema <i>česta</i>	povraćanje, dijareja, mučnina ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>česta</i> <i>manje česta</i> <i>nepoznata</i>	osip, pojačano znojenje, kontuzija alopecija angioneurotski edem, svrab, vezikularni osip, urtikarija, pogoršanje psorijaze
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva <i>česta</i> <i>nepoznata</i>	grč mišića, bol u vratu, mialgija ² , artralgija, bol u ekstremitetima, bol u leđima, ukočenost mišića, mišićno-skeletna ukočenost sistemski erimatoidni lupus, mišićna slabost, artritis
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema <i>rijetka</i>	nefrotički sindrom, glomeruloskleroza (vidjeti dio 4.4 'Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi')
Endokrini poremećaji <i>nepoznata</i>	hipotireoidizam, hipertireoidizam

Poremećaji metabolizma i prehrane <i>česta</i>	anoreksija
Infekcije i infestacije <i>nepoznata</i>	apsces na mjestu injiciranja ¹
Vaskularni poremećaji <i>česta</i> <i>nepoznata</i>	crvenilo vazodilatacija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>vrlo česta</i> <i>česta</i> <i>manje česta</i> <i>nepoznata</i>	simptomi slični gripi, temperatura ² , groznica ² , znojenje ² bol na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, modrica na mjestu injiciranja, astenija ² , bol, umor ² , opšta slabost, noćno znojenje "vruće" mjesto injiciranja reakcija na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja, celulitis na mjestu injiciranja ¹ , nekroza na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, bol u grudima
Poremećaji imunog sistema <i>nepoznata</i>	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok, reakcije preosjetljivosti (angioedem, dispneja, urtikarija, osip i osip uz svrab)
Poremećaji jetre i žuči <i>nepoznata</i>	oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4), hepatitis, autoimuni hepatitis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki <i>manje česta</i>	metroragija, menoragija
Psihijatrijski poremećaji <i>česta</i> <i>nepoznata</i>	depresija (vidjeti dio 4.4), nesаница suicidnost, psihoza, anksioznost, konfuzija, emocionalna nestabilnost

¹Karakteristika klase lijekova koji sadrže interferon beta (vidjeti dio 4.4).

[†]Karakteristika klase lijekova koji sadrže interferon beta, vidjeti u nastavku teksta *Plućna arterijska hipertenzija*.

¹Reakcije na mjestu injiciranja uključujući bol, upalu i vrlo rijetke slučajeve apscesa ili celulitisa što može zahtijevati hiruršku intervenciju su bile prijavljene.

²Učestalost javljanja je veća na početku liječenja.

³Epizoda sinkope se može pojaviti nakon injiciranja lijeka AVONEX, normalno je to pojedinačna epizoda koja se obično pojavi na početku liječenja i ne ponavlja se kod kasnijih injiciranja.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) su prijavljeni kod lijekova koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim tačkama uključujući do nekoliko godina nakon početka liječenja sa interferonom beta.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci iz literature, kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju da je bezbjednosni profil kod djece i adolescenata uzrasta od 10 do manje od 18 godina koji primaju lijek AVONEX 30 mikrograma IM jednom sedmično podudaran s onim kod odraslih.

Podaci o bezbjednosti dobiveni tokom primjene lijeka AVONEX kao usporednog lijeka u 96-sedmičnom otvorenom, randomiziranom ispitivanju provedenom kod pedijatrijskih pacijenata s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom uzrasta od 10 do manje od 18 godina (sa samo 10% od ukupne ispitivane populacije < 13 godina), pokazuju da su u grupi koja je primala lijek AVONEX (n=72) sljedeći štetni događaji, koji su kod odrasle populacije zabilježeni kao česti, u pedijatrijskoj populaciji zabilježeni kao vrlo česti: mialgija, bol u ekstremitetima, umor i artralgija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nije bilo prijavljenog slučaja predoziranja. Ipak, u slučaju predoziranja, pacijente treba hospitalizovati zbog posmatranja i davanja odgovarajućeg potpornog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Interferoni

ATK oznaka: L03 AB07

Lijek AVONEX je biološki lijek.

Interferoni pripadaju grupi prirodnih proteina koje proizvode eukariotske ćelije kao odgovor na virusnu infekciju i druge biološke uzročnike. Interferoni su citokini koji posreduju u antivirusnim, antiproliferativnim i imunomodulatornim aktivnostima. Razlikuju se tri glavna oblika interferona: alfa,

beta i gama. Interferoni alfa i beta se svrstavaju u grupu interferona tipa I, a interferon gama je interferon tipa II. Ovi interferoni imaju neke sličnosti, ali jasno različite biološke aktivnosti. Oni se takođe mogu razlikovati prema svojim mjestima gdje nastaju u ćeliji.

Interferon beta proizvode različite vrste ćelija uključujući fibroblaste i makrofage. Prirodni interferon beta i lijek AVONEX (interferon beta-1a) su glikozilirani i preko azota imaju vezan ugljikohidratni kompleks. Poznato je da glikozilacija drugih proteina utiče na njihovu stabilnost, aktivnost, bioraspoloživost i poluvrijeme eliminacije u krvi. Ipak, efekti interferona beta koji su zavisni od glikolizacije nisu u potpunosti određeni.

Mehanizam djelovanja

Lijek AVONEX postiže svoje biološke efekte vezivanjem za specifične receptore na površini humanih ćelija. Ovo vezivanje dovodi do kompleksnog niza intracelularnih događaja koji vode do izražavanja brojnih, interferonom-uzrokovanih genskih produkata i markera. Ti uključuju MHC klase I, Mx protein, 2'/5'-oligoadenilat sintetazu, β_2 -mikroglobulin i neopterin. Neki od ovih produkata su mjereni u serumu i ćelijskim frakcijama krvi pacijenata liječenih lijekom AVONEX. Nakon jedne intramuskularne doze lijeka AVONEX, nivoi ovih produkata u serumu ostaju povišeni za najmanje četiri dana do jedne sedmice.

Nije poznato da li se mehanizam djelovanja lijeka AVONEX kod MS odvija na jednak način kao biološki efekti opisani iznad jer patofiziologija MS nije dobro utvrđena.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efekti liofilizovanog lijeka AVONEX u liječenju MS bili su prikazani u placebo kontrolisanoj studiji na 301 pacijentu (AVONEX n=158; placebo n=143) s relapsnom MS okarakterisanom s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 3 godine ili najmanje jednom egzacerbacijom u godini prije ulaska u studiju kada je trajanje bolesti bilo manje od 3 godine. U kliničko ispitivanje su bili uključeni pacijenti koji su prilikom ulaska u studiju imali *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) od 1,0 do 3,5. U skladu s planom studije, pacijenti su bili praćeni tokom različitog vremenskog perioda. 150 pacijenata liječenih lijekom AVONEX završilo je jednu godinu studije i 85 pacijenata završilo je dvije godine studije. U studiji je ukupni procenat pacijenata kod kojih je došlo do progresije nesposobnosti (prema Kaplan-Meier tabličnoj analizi života), po završetku dvije godine, iznosio 35% kod pacijenata liječenih placebo i 22% kod pacijenata liječenih lijekom AVONEX. Progresija nesposobnosti je mjerena kao povećanje na EDSS skali za 1,0 bod, a održala se tokom najmanje šest mjeseci. Takođe je pokazano smanjenje godišnjeg broja relapsa za trećinu. Taj kasniji klinički efekat primijećen je nakon više od jedne godine liječenja.

Dvostruko slijepa, randomizirana studija upoređivanja doza kod 802 pacijenta s relapsnom MS (lijek AVONEX 30 mikrograma n=402, lijek AVONEX 60 mikrograma n=400) nije pokazala statistički značajne razlike ili trendove između doza lijeka AVONEX od 30 mikrograma i 60 mikrograma u kliničkim i opštim MRI parametrima.

Efekti lijeka AVONEX u liječenju MS bili su takođe dokazani u randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji izvedenoj s 383 pacijenta (lijek AVONEX n=193; placebo n=190) koji su imali jedan demijelinizacioni događaj povezan s najmanje dvije kompatibilne MRI lezije mozga. Smanjenje rizika za nastup drugog događaja primijećen je u grupi liječenoj lijekom AVONEX. Efekat na MRI parametre je takođe viđen. Procijenjeni rizik drugog događaja bio je 50% za tri godine i 39% za dvije godine u placebo grupi te 35% (tri godine) i 21% (dvije godine) u grupi lijeka AVONEX. U post-hoc analizi, oni pacijenti s početnim MRI s najmanje jednom Gd-napredujućom lezijom i devet T2 lezija imali su dvogodišnji rizik pojave drugog događaja od 56% u placebo grupi i 21% u grupi liječenoj lijekom AVONEX. Ipak je uticaj ranog liječenja lijekom AVONEX nepoznat čak i u toj visoko-rizičnoj podgrupi jer je studija većim dijelom planirana da procijeni vrijeme do drugog događaja i ne zbog dugotrajnog razvoja bolesti. Nadalje, trenutno nema dobro utvrđene definicije visoko rizičnog pacijenta, iako konzervativniji pristup prihvata najmanje devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnom snimku i najmanje jedan novi T2 ili jednu novu Gd-napredujuću leziju na sljedećem snimku urađenom najmanje tri mjeseca nakon početnog snimka. U svakom slučaju, liječenje treba uzeti u obzir samo za pacijente koji su klasifikovani kao visoko rizični.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci o efikasnosti/bezbjednosti lijeka AVONEX 15 mikrograma IM jednom sedmično (n=8) upoređeno s pacijentima bez terapije (n=8) sa 4-godišnjim posmatranjem su pokazali rezultate koji su u skladu s onima kod odraslih, iako se je stepen na EDSS skali u liječenoj grupi tokom 4 godine posmatranja povećao, što ukazuje na pogoršanje bolesti. Direktno poređenje s trenutno preporučenom dozom za odrasle nije dostupno.

Lijek AVONEX 30 mikrograma/0,5 mL rastvor za injekciju ispitan je kao usporedni lijek u 2 kontrolisana klinička ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 do manje od 18 godina s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (vidjeti dio 4.2).

U otvorenom, randomiziranom ispitivanju kontrolisanom usporednim lijekom, 150 ispitanika randomizirano je u omjeru 1:1 u grupu liječenu dimetil fumaratom, primjenjivanim oralno u dozi od 240 mg dva puta dnevno, ili u grupu koja je primala lijek AVONEX, primjenjivan intramuskularnom (i.m.) injekcijom u dozi od 30 mikrograma jednom sedmično tokom 96 sedmica.

U ITT populaciji liječenje dimetil fumaratom rezultiralo je većim udjelom pacijenata bez novih ili novopuširenih T2 hiperintenzivnih lezija u 96. sedmici u odnosu na osnovne vrijednosti, u poređenju s onima koji su primali lijek AVONEX [12,8% u odnosu na 2,8%].

U dvostruko slijepom, aktivno kontrolisanom ispitivanju s dvostrukim placebo, 215 ispitanika randomizirano je u grupu koja je primala oralni fingolimod (0,5 mg jednom dnevno ili 0,25 mg jednom dnevno kod pacijenata tjelesne težine ≤ 40 kg) ili u grupu koja je primala lijek AVONEX 30 mikrograma i.m. jednom sedmično do 24 mjeseca.

Mjera primarnog ishoda, prilagođena anualizirana stopa relapsa (engl. *Annualized Relapse Rate*, ARR) u 96. sedmici, bila je značajno niža kod pacijenata liječenih fingolimodom (0,122) nego kod pacijenata koji su primali lijek AVONEX (0,675), što iznosi relativno smanjenje ARR-a od 81,9% ($p < 0,001$).

Ukupno gledano, bezbjednosni profil kod pacijenata koji su primali lijek AVONEX u dva klinička ispitivanja kvalitativno se podudarao s onim prethodno zabilježenim kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Farmakokinetički profil lijeka AVONEX je izučavan indirektno analizom koja mjeri antivirusnu aktivnost interferona. Ova analiza je ograničena time da je osjetljiva na interferon, ali nije dovoljno specifična za interferon beta. Alternativne tehnike analize nisu dovoljno osjetljive.

Nakon intramuskularne primjene lijeka AVONEX, serumska antivirusna aktivnost dostiže maksimum između 5 i 15 sati nakon doze i opada s poluvremenom eliminacije od približno 10 sati. Uz odgovarajuće usklađivanje brzine apsorpcije s mjesta injiciranja, izračunata bioraspodloživost iznosi približno 40%. Izračunata bioraspodloživost je veća bez tih usklađivanja. Subkutana primjena ne može biti zamjena za intramuskularnu primjenu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza: Nema dostupnih podataka o kancerogenosti interferona beta-1a na životinje ili ljude.

Hronična toksičnost: U studiji toksičnosti s ponovljenim dozama koja je trajala 26 sedmica i u kojoj se jednom sedmično rhesus majmunima intramuskularno davao interferon beta-1a u kombinaciji s drugom imunomodulatornom supstancom, anti CD40 ligand monoklonskim antitijelom, nije bilo imunološkog odgovora na interferon beta-1a niti su se pokazali znaci toksičnosti.

Lokalna podnošljivost: Intramuskularna iritacija nije bila procijenjena kod životinja nakon ponovljene primjene u isto mjesto injiciranja.

Mutageneza: Ograničeni ali odgovarajući testovi mutageneze su bili provedeni. Rezultati su bili negativni.

Smanjenje plodnosti: Studije plodnosti i razvoja su bile provedene na rhesus majmunima sa srodnim oblikom interferona beta-1a. Kod vrlo visokih doza su kod testiranih životinja primijećeni anovulatorni i abortivni efekti. Slični, od doze zavisni efekti na reproduktivnost su takođe bili primijećeni kod drugih oblika alfa i beta interferona. Nisu bili primijećeni teratogeni efekti ili efekti na razvoj ploda, ali dostupne informacije o efektima interferona beta-1a za vrijeme i poslije trudnoće su ograničene.

Nema dostupnih informacija o efektima interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum acetat, trihidrat
Acetatna kiselina, glacijalna
Arginin hidrohlorid
Polisorbat 20
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2 °C - 8 °C).

NE ZAMRZAVATI.

AVONEX PEN sadrži napunjenu špricu lijeka AVONEX i mora se čuvati u frižideru.

Ako frižider nije dostupan, AVONEX PEN se može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15 °C i 30 °C) do jedne sedmice.

Čuvati AVONEX PEN u unutrašnjoj kutiji zbog zaštite od svjetlosti (vidjeti dio 6.5).

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Napunjena šprica lijeka AVONEX je ugrađena u injekcioni pen za jednokratnu upotrebu s federom, koji se nakon upotrebe baci, a naziva se AVONEX PEN. Šprica unutar pena je 1 mL napunjena šprica napravljena od stakla (tip I) sa zaštitnom kapičicom i potisnim čepom (bromobutil) koja sadrži 0,5 mL rastvora.

Veličina pakovanja: Svaki AVONEX PEN za jednokratnu upotrebu pakovan je u posebnu kutiju s jednom injekcionom iglom i poklopcem za pen. AVONEX PEN je dostupan u veličini pakovanja od 4 napunjena pena.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Samo za jednokratnu upotrebu: Rastvor za injekciju u napunjenoj šprici je ugrađen u AVONEX PEN.

Jednom izvađen iz frižidera, AVONEX PEN treba ostaviti da se zagrije do sobne temperature (15 °C do 30 °C) za oko 30 minuta.

Ne koristite vanjske izvore toplote poput vruće vode za zagrijavanje lijeka AVONEX 30 mikrograma/0,5 mL rastvor za injekciju.

Svaki napunjeni pen za jednokratnu upotrebu koji nakon upotrebe bacite sadrži jednu dozu lijeka AVONEX. Rastvor za injekciju može se posmatrati kroz ovalni prozorčić za posmatranje lijeka na AVONEX PEN-u.

Ako rastvor za injekciju sadrži vidljive čestice ili ako tečnost nije bistra i bezbojna, napunjeni pen se ne smije koristiti. Injekciona igla je priložena. Lijek ne sadrži konzervanse.

Bilo koji neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Biogen International GmbH, Neuhofstrasse 30, 6340 Baar, Švajcarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

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

i

Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Nizozemska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

„MEDIS INTERNATIONAL“ d.o.o. Sarajevo, Ahmeta Muratbegovića 2, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj: 04-07.3-2-8642/19 od 10.06.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

25. oktobar 2023.