

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Avonex[®]; 30 mikrograma/0,5 mL; rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric od 0,5 mL sadrži 30 mikrograma (6 miliona i.j.) interferona beta-1a.

Koncentracija je 30 mikrograma u 0,5 mL rastvora za injekciju.

Koristeći Internacionalni Standard za Interferon Svetske zdravstvene organizacije (SZO), 30 mikrograma leka Avonex sadrži 6 miliona i.j. antivirusne aktivnosti. Nije poznata aktivnost pri upotrebi drugih standarda.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar i bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Avonex je indikovano kod odraslih za lečenje:

- Pacijenta sa dijagnozom relapsne multiple skleroze (MS). U kliničkim ispitivanjima, ovo je bilo okarakterisano sa dve ili više akutnih egzacerbacija (relapsa) u prethodne tri godine bez dokaza o kontinuiranoj progresiji između relapsa; lek Avonex usporava progresiju invaliditeta i smanjuje učestalost relapsa.
- Pacijenta sa jednim demijelinizacionim događajem sa aktivnim inflamatornim procesom, ukoliko je dovoljno težak da zahteva lečenje intravenskim kortikosteroidima, ako su alternativne dijagnoze isključene, i ako je definisano da su pod visokim rizikom da razviju klinički potvrđenu multiplu sklerozu (videti odeljak 5.1).

Primena leka Avonex se mora obustaviti kod pacijenata kod kojih se razvila progresivna MS.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju ove bolesti.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza u terapiji relapsne MS je 30 mikrograma (0,5 mL rastvora za injekciju), u obliku intramuskularne (i.m.) injekcije, jednom nedeljno (videti odeljak 6.6). Primena veće doze (60 mikrograma) jednom nedeljno, nije pokazala dodatnu korist.

Titracija

Kako bi se kod pacijenata smanjila učestalost i težina simptoma sličnih gripu (videti odeljak 4.8), na početku lečenja se može sprovesti titracija doze. Titraciju doze je moguće postići primenom početne doze koja predstavlja $\frac{1}{4}$ pune doze, a zatim nedeljnim povećanjem doze za $\frac{1}{4}$ pune doze, dok se ne dostigne puna doza (30 mikrograma nedeljno) u četvrtoj nedelji.

Alternativna shema titracije doze može se postići započinjanjem terapije sa približno $\frac{1}{2}$ doze leka Avonex jednom nedeljno pre povećanja do pune doze. Kako bi se postigla odgovarajuća efikasnost terapije, nakon početnog perioda titracije doze, potrebno je postići i održavati primenu pune doze od 30 mikrograma jednom nedeljno.

AVOSTARTCLIP pribor za titraciju namenjen je samo za upotrebu sa napunjenim injekcionim špricom. Može se upotrebiti za postizanje povećanja doze za $\frac{1}{4}$ ili $\frac{1}{2}$. Svaki AVOSTARTCLIP treba upotrebiti samo jednom, nakon čega ga treba baciti zajedno sa neiskorišćenom količinom leka Avonex u špricu.

Za ublažavanje simptoma sličnih gripu povezanih sa primenom leka Avonex savetuje se primena antipiretičkog analgetika pre primene injekcije, kao i sledećih 24 sata nakon primene svake injekcije. Ti simptomi su obično prisutni tokom prvih nekoliko meseci lečenja.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Avonex kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 18 godina još uvek nije u potpunosti ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8 i 5.1, međutim ne može se dati preporuka o doziranju.

Bezbednost i efikasnost leka Avonex kod dece uzrasta ispod 10 godina, još uvek nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Stariji pacijenti

Kliničke studije nisu uključile dovoljan broj pacijenata od 65 godina starosti i više kako bi se utvrdilo da li oni drugačije reaguju nego mlađi pacijenti. Ipak, na osnovu klirensa aktivne supstance nema teorijskih razloga za bilo kakva prilagođavanja doze kod starijih pacijenata.

Način primene

Mesto primene intramuskularne injekcije treba menjati svake nedelje (videti odeljak 5.3).

Lekari mogu propisati 25G iglu od 25 mm promera, pacijentima kojima je ovakva igla pogodnija za primenu intramuskularne injekcije.

Trenutno nije poznato koliko dugo treba da traje terapija. Dve godine nakon započinjanja terapije, potrebno je uraditi kliničku evaluaciju pacijenta, i na osnovu individualne procene nadležnog lekara, razmotriti nastavak terapije. Terapiju treba prekinuti ako se kod pacijenta razvije hronična progresivna MS.

4.3. Kontraindikacije

- Pacijenti koji u anamnezi imaju preosetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti koji trenutno imaju tešku depresiju i/ili suicidalne ideacije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati.

Lek Avonex treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa prethodnim ili trenutnim depresivnim poremećajima, posebno kod onih sa prethodnim suicidalnim ideacijama (videti odeljak 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideacije sa povećanom učestalošću javljaju kod populacije sa multiplom sklerozom, kao i da su povezane sa primenom interferona. Pacijente treba savetovati da odmah prijave svom lekaru bilo koje simptome depresije i/ili suicidalnih ideacija.

Pacijente koji pokazuju simptome depresije tokom terapije treba pažljivo pratiti i adekvatno lečiti. Treba razmotriti i odluku o prekidu terapije lekom Avonex (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Lek Avonex treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa epileptičnim napadima u anamnezi, pacijenata na terapiji antiepilepticima, posebno ukoliko epilepsija nije odgovarajuće kontrolisana antiepilepticima (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Primenu leka Avonex treba sprovoditi pod pažljivim nadzorom i oprežnošću kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega i jetre i kod pacijenata sa teškom mijelosupresijom.

Trombotička mikroangiopatija (TMA): Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta, zabeleženi su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se manifestuje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom. Događaji su zabeleženi u različitim fazama lečenja i mogu se pojaviti u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko godina nakon početka primene interferona beta. Rana klinička slika uključuje trombocitopeniju, pojavu hipertenzije, povišenu telesnu temperaturu, CNS simptome (npr. konfuzija, pareza) i poremećaj funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjen broj trombocita, povišenu koncentraciju laktat-dehidrogenaze (LDH) u serumu zbog hemolize i shistocite (fragmenti eritrocita) u krvnom razmazu. Stoga, ako se uoče klinički simptomi TMA, preporuka je da se urade dodatni testovi za određivanje broja trombocita, vrednosti LDH u serumu, razmaz krvi i ispitivanje funkcije bubrega. Ukoliko se dijagnostikuje TMA, potrebno je bez odlaganja započeti lečenje (razmotriti plazmaferezu) i preporuka je da se odmah prekine terapija lekom Avonex.

Nefrotski sindrom: Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta, zabeleženi su slučajevi nefrotskog sindroma sa različitim oblicima prisutnih nefropatija, uključujući fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS), lipidnu nefrozu (engl. *minimal change disease*, MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membranoznu glomerulopatiju (MGN). Događaji su zabeleženi u različitim vremenskim trenucima u toku terapije i mogu se javiti i nakon nekoliko godina primene interferona beta. Preporučuje se periodično praćenje ranih znakova ili simptoma (npr. edem, proteinurija, oštećenje funkcije bubrega) naročito kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom za nastanak bubrežnih oboljenja. Neophodno je odmah započeti terapiju nefrotskog sindroma i razmotriti prekid terapije lekom Avonex.

U postmarkentiškom periodu, pri primeni interferona beta prijavljeni su hepatičko oštećenje uključujući povećanje vrednosti hepatičkih enzima u serumu, hepatitis, autoimunski hepatitis i insuficijencija jetre (videti odeljak 4.8). U nekim slučajevima ove reakcije su se javile pri istovremenoj primeni drugih lekova koji mogu biti povezani sa hepatičkim oštećenjem. Mogućnost aditivnog dejstva istovremene primene više različitih lekova ili drugih hepatotoksičnih supstanci (npr. alkohola) nije bila utvrđena. Kod pacijenata je potrebno pratiti znake hepatičkog oštećenja, a oprez je potreban i kada se interferoni koriste istovremeno sa drugim lekovima povezanim sa hepatičkim oštećenjem.

Pacijente sa srčanim oboljenjima kao što su angina pectoris, kongestivna srčana insuficijencija ili aritmija, treba pažljivo nadzirati u slučaju pogoršanja njihovog kliničkog stanja tokom terapije lekom Avonex. Simptomi slični gripu povezani sa terapijom lekom Avonex mogu biti stresni za pacijente sa navedenim srčanim oboljenjima.

Promene vrednosti laboratorijskih testova mogu se dovesti u vezu sa upotrebom interferona. Zato, dodatno uz laboratorijske testove koji se redovno sprovode prilikom praćenja pacijenata sa MS, za vreme terapije lekom Avonex preporučuje se određivanje ukupnog i pojedinačnog broja belih krvnih ćelija, broja trombocita i biohemijska analiza krvi, uključujući testove za kontrolu funkcije jetre. Kod pacijenata sa

mijelosupresijom može biti potrebno temeljnije praćenje kompletne krvne slike, uz određivanje diferencijalne krvne slike i broja trombocita.

Kod pacijenata se mogu razviti antitela na lek Avonex. Nastala antitela kod pojedinih pacijenata smanjuju aktivnost interferona beta-1a *in vitro* (neutrališuća antitela). Neutrališuća antitela su povezana sa smanjenjem bioloških *in vivo* dejstava leka Avonex i mogu potencijalno biti povezana sa smanjenjem kliničke efikasnosti. Procenjeno je da je plato incidence stvaranja neutrališućih antitela dostignut nakon 12 meseci terapije. Novije kliničke studije kod pacijenata lečenih lekom Avonex tokom tri godine, ukazuju da se kod približno 5% do 8% pacijenata razviju neutrališuća antitela.

Pošto se koriste različite metode za određivanje antitela u serumu na interferone, ograničena je mogućnost upoređivanja antigenosti među različitim lekovima.

U periodu nakon dobijanja dozvole za promet leka, prijavljeni su slučajevi nekroze na mestu injekcije (videti odeljak 4.8).

Da bi se smanjio rizik od reakcija na mestu primene injekcije, pacijentima treba savetovati da koriste aseptičnu tehniku injektovanja i da menjaju mesta injektovanja sa svakom dozom.

Periodično treba proveravati postupak samostalne primene od strane pacijenta, posebno ako su se javile reakcije na mestu injekcije. Ako pacijent doživi bilo kakvo oštećenje kože, koje može biti praćeno otokom ili isticanjem tečnosti sa mesta injekcije, pacijentu treba savetovati da razgovara sa svojim lekarom. Da li treba prekinuti terapiju nakon što se pojavi nekroza na jednom mestu primene zavisi od obima nekroze. Za pacijente koji nastavljaju sa terapijom lekom Avonex nakon što je nastupila nekroza na mestu injekcije, treba izbegavati primenu leka Avonex u zahvaćenom području dok se potpuno ne izleči. Ako dođe do višestrukih lezija, promeniti mesto injektovanja ili prekinuti terapiju dok ne dođe do zarastanja.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija kod ljudi.

Interakcija leka Avonex sa kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije bila ispitivana sistematski. Kliničke studije pokazuju da pacijenti sa MS mogu primati lek Avonex i kortikosteroide ili ACTH tokom relapsa.

Utvrđeno je da interferoni smanjuju aktivnost enzima zavisnih od hepatičkog citohrom P450 sistema kod ljudi i životinja. Procenjeno je dejstvo primene visoke doze leka Avonex na metabolizam zavisan od P450 kod majmuna i nisu primećene promene metaboličkog kapaciteta jetre. Oprez je potreban kada se lek Avonex primenjuje u kombinaciji sa lekovima koji imaju uzak terapijski indeks i čija eliminacija značajno zavisi od hepatičkog citohrom P450 sistema, npr. neke grupe antiepileptika i antidepresiva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Veliki broj podataka (više od 1000 ishoda trudnoće) iz registara i iskustva nakon stavljanja leka u promet ukazuje na to da ne postoji povećan rizik od velikih kongenitalnih anomalija nakon izlaganja interferonu beta pre začeća ili tokom prvog trimestra trudnoće. Međutim, trajanje izlaganja tokom prvog trimestra nije pouzdano, jer su podaci prikupljeni u trenutku kada je interferon beta bio kontraindikovao tokom trudnoće, a lečenje verovatno prekidano čim bi se otkrila i/ili potvrdila trudnoća. Iskustva sa izlaganjem tokom drugog i trećeg trimestra su vrlo ograničena.

Ispitivanja na životnjama (videti odeljak 5.3) pokazala su da postoji mogućnost povećanog rizika za spontani pobačaj. Rizik za spontani pobačaj kod trudnica izloženih interferonu beta ne može se adekvatno proceniti na osnovu postojećih podataka, ali oni za sada ne ukazuju na povećani rizik.

U slučaju kliničke potrebe, primena leka Avonex tokom trudnoće može se uzeti u obzir.

Dojenje

Dostupni su ograničeni podaci o prenosu interferona beta-1a u majčino mleko, koji, zajedno sa hemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta, ukazuju na to da su koncentracije interferona beta-1a izlučenog u humano mleko zanemarljive. Ne očekuju se nikakvi štetni efekti na odojče/novorođenče.

Lek Avonex se može koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Sprovedena su ispitivanja plodnosti i razvoja na *rhesus* majmunima sa srodnim oblicima interferona beta-1a. Pri primeni vrlo visokih doza leka na testiranim životinjama uočena je pojava anovulatornih i abortivnih efekata (videti odeljak 5.3).

Nema dostupnih podataka o dejstvu interferona beta-1a na plodnost kod muškaraca.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o dejstvima leka Avonex na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neželjena dejstva povezana sa centralnim nervnim sistemom mogu imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, kod osetljivih pacijenata (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće neželjeno dejstvo vezano za terapiju lekom Avonex je pojava simptoma sličnih gripu. Najčešće prijavljeni simptomi slični gripu su mialgija, povišena telesna temperatura, jeza, znojenje, astenija, glavobolja i mučnina. Titracija doze leka Avonex, na početku terapije, pokazalo je smanjenje težine i učestalosti simptoma sličnih gripu. Simptomi slični gripu su najizraženiji na početku terapije i učestalost im opada sa nastavkom lečenja.

Prolazni neurološki simptomi koji mogu biti slični pogoršanju MS mogu se javiti nakon primene injekcije. Prolazne epizode hipertenzije i/ili teške mišićne slabosti koja onemogućava voljne pokrete mogu se javiti bilo kada tokom lečenja. Ove epizode su ograničenog trajanja, povremeno su povezane sa primenom injekcija i mogu se javiti nakon primene sledećih injekcija. U nekim slučajevima ovi simptomi povezani su sa simptomima sličnim gripu.

Učestalost neželjenih dejstava izražena je u pacijent-godinama prema sledećim kategorijama:

Veoma često ($\geq 1/10$ pacijent-godina);

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacijent-godina);

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$ pacijent-godina);

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ pacijent-godina);

Veoma retko ($< 1/10000$ pacijent-godina);

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Pacijent-vreme je zbir individualnih jedinica vremena kada je pacijent tokom studije bio izložen leku Avonex pre pojave neželjenog dejstva. Na primer, 100 pacijent-godina može biti posmatrano kod 100 pacijenata koji su bili na lečenju tokom jedne godine ili kod 200 pacijenata koji su bili na lečenju tokom pola godine.

Neželjene reakcije otkrivene u studijama (klinička ispitivanja i opservacione studije sa periodom praćenja od dve do šest godina), kao i ostale neželjene reakcije zabeležene spontanim prijavljivanjem iz prometa, sa nepoznatom učestalošću, prikazane su u donjoj tabeli.

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su navedena po opadajućoj ozbiljnosti.

Ispitivanja <i>često</i> <i>povremeno</i> <i>nepoznata učestalost</i>	smanjenje broja limfocita, smanjenje broja belih krvnih zrnaca, smanjenje broja neutrofila, snižen hematokrit, povećanje koncentracije kalijuma u krvi, povećanje koncentracije ureje u krvi smanjenje broja trombocita smanjenje telesne mase, povećanje telesne mase, promenjeni testovi ispitivanja funkcije jetre
Kardiološki poremećaji <i>nepoznata učestalost</i>	kardiomiopatija, kongestivna srčana insuficijencija (videti odeljak 4.4), palpitacije, aritmija, tahikardija
Poremećaji krvi i limfnog sistema <i>nepoznata učestalost</i> <i>retko</i>	pancitopenija, trombocitopenija trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopenijsku purpuru/hemolitički uremički sindrom*
Poremećaji nervnog sistema <i>veoma često</i> <i>često</i> <i>nepoznata učestalost</i>	glavobolja ² spazam mišića, hipoestezija neurološki simptomi, sinkopa ³ , hipertonija, vrtoglavica, parestezija, konvulzije, migrena
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji <i>često</i> <i>retko</i> <i>nepoznata učestalost</i>	rinoreja dispneja plućna arterijska hipertenzija [†]
Gastrointestinalni poremećaji <i>često</i>	povraćanje, dijareja, mučnina ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>često</i> <i>povremeno</i>	osip, pojačano znojenje, kontuzija alopecija

<i>nepoznata učestalost</i>	angioneurotski edem, svrab, vezikularni osip, urtikarija, pogoršanje psorijaze
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva <i>često</i> <i>nepoznata učestalost</i>	grč mišića, bol u vratu, mijalgija ² , artralgijska, bol u ekstremitetima, bol u leđima, ukočenost mišića, mišićno-koštana ukočenost sistemski eritemski lupus, mišićna slabost, artritis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema <i>retko</i>	nefrotski sindrom, glomeruloskleroza (videti odeljak 4.4 'Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka')
Endokrini poremećaji <i>nepoznata učestalost</i>	hipotireoidizam, hipertireoidizam
Poremećaji metabolizma i ishrane <i>često</i>	anoreksija
Infekcije i infestacije <i>nepoznata učestalost</i>	apsces na mestu primene injekcije ¹
Vaskularni poremećaji <i>često</i> <i>nepoznata učestalost</i>	naleti crvenila vazodilatacija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene <i>veoma često</i> <i>često</i> <i>povremeno</i> <i>nepoznata učestalost</i>	simptomi slični gripu, pireksija ² , jeza ² , znojenje ² bol na mestu primene injekcije, eritem na mestu primene injekcije, modrica na mestu primene injekcije, astenija ² , bol, umor ² , opšta slabost, noćno znojenje osećaj pečenja na mestu primene injekcije reakcija na mestu primene injekcije, zapaljenje na mestu primene injekcije, celulitis na mestu primene injekcije ¹ , nekroza na mestu primene injekcije, krvarenje na mestu primene injekcije, bol u grudima

Poremećaji imunskog sistema <i>nepoznata učestalost</i>	anafilaktička reakcija, anafilaktički šok, reakcije preosetljivosti (angioedem, dispneja, urtikarija, osip, osip uz svrab)
Hepatobilijarni poremećaji <i>nepoznata učestalost</i>	insuficijencija jetre (videti odeljak 4.4), hepatitis, autoimunski hepatitis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki <i>povremeno</i>	metroragija, menoragija
Psihijatrijski poremećaji <i>često</i> <i>nepoznata učestalost</i>	depresija (videti odeljak 4.4), insomnija suicidnost, psihoza, anksioznost, konfuzija, emocionalna nestabilnost

*odlika grupe lekova koji sadrže interferon beta (videti odeljak 4.4).

† odlika grupe lekova koji sadrže interferon, videti u nastavku teksta *Plućna arterijska hipertenzija*.

¹ Reakcije na mestu primene injekcije koje uključuju bol, zapaljenje i veoma retke slučajeve apscesa ili celulitisa za koje je ponekad potrebna hirurška intervencija, bile su prijavljene.

² Učestalost javljanja je veća na početku lečenja.

³ Epizoda sinkope se može pojaviti posle primene injekcije leka Avonex, to je normalno pojedinačna epizoda koja se obično pojavljuje na početku lečenja i ne javlja se pri sledećim primenama injekcija.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) su zabeleženi kod lekova koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim trenucima, uključujući do nekoliko godina nakon početka terapije interferonom beta.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci iz literature, kliničkih studija i iskustva nakon izdavanja dozvole za lek ukazuju da je bezbednosni profil kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do manje od 18 godina koji primaju lek Avonex, u dozi od 30 mikrograma, intramuskularno, jednom nedeljno, u skladu sa onim koji je zabeležen kod odraslih.

Bezbednosne informacije dobijene upotrebom leka Avonex kao aktivnog komparatora u 96-nedeljnoj otvorenoj, randomizovanoj studiji na pedijatrijskim pacijentima sa relapsnom remitentnom multiplom sklerozom uzrasta od 10 do manje od 18 godina (sa samo 10% ukupne ispitivane populacije < 13 godina) pokazuju da su u grupi koja je primala lek Avonex (n=72) sledeći neželjeni događaji koji su uobičajeni kod odrasle populacije prijavljeni kao veoma česti u pedijatrijskoj populaciji: mialgija, bol u ekstremitetima, umor i artralgiya.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Ipak, u slučaju predoziranja, pacijente treba hospitalizovati radi posmatranja i primene odgovarajuće suportivne terapije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunostimulansi; interferoni

ATC šifra: L03AB07

Interferoni pripadaju grupi prirodnih proteina koje stvaraju 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 svrstavaju se u grupu interferona tipa I, a interferon gama je interferon tipa II. Ovi interferoni imaju neke sličnosti ali im je biološka aktivnost potpuno različita. Oni se takođe mogu razlikovati prema mestu gde se sintetišu u ćeliji.

Interferon beta stvaraju različite vrste ćelija uključujući fibroblaste i makrofage. Prirodni interferon beta i lek Avonex (interferon beta-1a) su glikozilovani, i preko azota imaju vezan ugljenovodonični kompleks. Poznato je da glikozilacija drugih proteina utiče na njihovu stabilnost, aktivnost, biodistribuciju i poluvreme eliminacije u krvi. Ipak, dejstva interferona beta koja su zavisna od glikozilacije nisu u potpunosti utvrđena.

Mehanizam dejstva

Lek Avonex postiže svoja biološka dejstva vezivanjem za specifične receptore na površini humanih ćelija. Ovo vezivanje dovodi do kompleksnog niza intracelularnih događaja što vodi ekspresiji brojnih, interferonom-indukovanih produkata gena i markera. Ovo uključuje: MHC klase I, Mx protein, 2'/5'-oligoadenilat sintetazu, β_2 -mikroglobulin i neopterin. Neki od ovih produkata su mereni u serumu i ćelijskim frakcijama krvi pacijenata lečenih lekom Avonex. Posle pojedinačne intramuskularne doze leka Avonex, koncentracije ovih produkata u serumu ostaju povišene od najmanje četiri dana do jedne nedelje. Nije poznato da li se mehanizam dejstva leka Avonex kod MS odvija na isti način kao prethodno opisana biološka dejstva, jer ni patofiziologija MS nije u potpunosti razjašnjena.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dejstva liofilizovanog leka Avonex u terapiji MS bila su prikazana u placebo kontrolisanoj studiji kod 301 pacijenata (lek Avonex n=158; placebo n=143) sa relapsnom MS okarakterisanom sa najmanje 2

egzacerbacije u prethodne 3 godine ili najmanje jednom egzacerbacijom u godini pre prijave kada je period bolesti bio manji od 3 godine. Pacijenti sa EDSS od 1,0 do 3,5 na početku studije bili su uključeni u kliničko ispitivanje. U skladu sa dizajnom studije, pacijenti su bili praćeni tokom različitog vremenskog perioda. 150 pacijenata lečenih lekom Avonex završilo je jednu godinu na ispitivanju i 85 pacijenata završilo je dve godine na ispitivanju. U studiji je kumulativni procenat pacijenata kod kojih je došlo do progresije onesposobljenosti (prema *Kaplan-Meier* tabličnoj analizi života), po završetku dve godine, iznosio 35% kod pacijenata koji su primali placebo i 22% kod pacijenata lečenih lekom Avonex. Progresija onesposobljenosti je merena kao povećanje za 1,0 bod na EDSS (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skali, a održala se tokom najmanje šest meseci. Takođe je pokazano da je stopa relapsa na godišnjem nivou smanjena za jednu trećinu. Taj kasniji klinički efekat primećen je nakon više od jedne godine terapije.

Dvostruko slepa, randomizovana studija upoređivanja doza kod 802 pacijenta sa relapsnom MS (lek Avonex u dozi od 30 mikrograma n=402, lek Avonex u dozi od 60 mikrograma n=400) nije pokazala statistički značajne razlike između doza leka Avonex od 30 mikrograma i 60 mikrograma u kliničkim i opštim MRI parametrima.

Dejstva leka Avonex u lečenju MS bila su takođe pokazana u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji sprovedenoj kod 383 pacijenta (lek Avonex n=193; placebo n=190) koji su imali jedan demijelinizacioni događaj povezan sa najmanje dve kompatibilne MRI lezije mozga. Smanjenje rizika za nastup drugog događaja zabeležen je u grupi lečenoj lekom Avonex. Dejstvo na MRI parametre je takođe primećeno. Procenjeni rizik drugog događaja u placebo grupi je bio 50% za tri godine i 39% za dve godine, a u grupi koja je dobijala lek Avonex 35% (tri godine) i 21% (dve godine). U *post-hoc* analizi, oni pacijenti sa početnim MRI sa 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 lečenoj lekom Avonex. Iako je studija većim delom dizajnirana tako da proceni vreme do nastanka drugog događaja nego dugotrajne procene razvoja bolesti, ipak je efekat ranog lečenja lekom Avonex nepoznat čak i u toj visoko rizičnoj podgrupi. Pored toga, trenutno nema dobro utvrđene definicije visoko rizičnog pacijenta, mada konzervativniji pristup prihvata najmanje devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnom skenu i najmanje jednu novu T2 ili jednu novu Gd-napredujuću leziju na sledećem skenu urađenom najmanje tri meseca nakon početnog snimka. U svakom slučaju, lečenje treba uzeti u obzir samo za pacijente koji su klasifikovani kao visoko rizični.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci o efikasnosti/bezbednosti terapije lekom Avonex, u dozi od 15 mikrograma, primenjenoj intramuskularno, jednom nedeljno (n=8) upoređeni sa podacima dobijenim kod pacijenata koji nisu primali terapiju (n=8), sa periodom praćenja od 4 godine, pokazali su rezultate koji su u skladu sa onima kod odraslih, iako su se vrednosti EDSS skora povećale u grupi koja je primala terapiju tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja, što ukazuje na progresiju bolesti. Nije dostupno direktno poređenje sa trenutno preporučenom dozom za odrasle.

Lek Avonex, 30 mikrograma/0,5 mL, rastvor za injekciju je ispitivan kao aktivni komparator u 2 kontrolisane kliničke studije na pedijatrijskim pacijentima uzrasta od 10 do manje od 18 godina sa relapsnom remitentnom multiplom sklerozom (videti odeljak 4.2).

U otvorenoj randomizovanoj aktivno kontrolisanoj studiji, 150 ispitanika je nasumično raspoređeno u odnosu 1:1, u grupu lečenu dimetil-fumaratom, primenjenim oralno u dozi od 240 mg dva puta dnevno, ili u grupu koja prima lek Avonex, primenjenim u dozi od 30 mikrograma jednom nedeljno, intramuskularnom (i.m.) injekcijom, tokom 96 nedelja.

U ITT populaciji, terapija dimetil-fumaratom je rezultirala većim udelom pacijenata bez novih ili novo uvećanih T2 hiperintenzivnih lezija u 96. nedelji u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa lekom Avonex [12,8% naspram 2,8% respektivno].

U dvostruko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji sa dvostrukim placebo, 215 ispitanika je nasumično raspoređeno da primaju ili oralni fingolimod (0,5 mg jednom dnevno ili 0,25 mg jednom dnevno za pacijente telesne mase ≤40 kg) ili lek Avonex 30 mikrograma, intramuskularno, jednom nedeljno do 24 meseca.

Primarni krajnji cilj, prilagođena godišnja stopa relapsa (engl. *annualized relapse rate*, ARR) u 96. nedelji, bila je značajno niža kod pacijenata lečenih fingolimodom (0,122) u poređenju sa pacijentima koji su primali lek Avonex (0,675), što je dovelo do relativnog smanjenja ARR-a od 81,9% ($p < 0,001$).

Sve u svemu, bezbednosni profil kod pacijenata koji su primali lek Avonex u dve kliničke studije bio je kvalitativno konzistentan sa onim koji je prethodno primećen kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički profil leka Avonex je ispitivan indirektno testom za merenje antivirusne aktivnosti interferona. Ovaj test je ograničen jer je osetljiv na interferon, ali nije dovoljno specifičan za interferon beta. Alternativne tehnike određivanja nisu dovoljno osetljive.

Antivirusna aktivnost leka Avonex u serumu dostiže svoj maksimum između 5 i 15 sati nakon intramuskularne primene i opada sa poluvremenom eliminacije od približno 10 sati. Sa odgovarajućim prilagođavanjem brzine resorpcije sa mesta primene injekcije, izračunata biološka raspoloživost je približno 40%. Bez tih prilagođavanja izračunata biološka raspoloživost je veća. Subkutana primena ne može biti zamena za intramuskularnu primenu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogeneza

Nema dostupnih podataka o karcinogenom dejstvu interferona beta-1a na životinjama ili kod ljudi.

Hronična toksičnost

Tokom studije toksičnosti ponovljenih doza koja je trajala 26 nedelja i u kojoj se jednom nedeljno rezus majmunima intramuskularno davao interferon beta-1a u kombinaciji sa drugom imunomodulatornom supstancom, anti CD40 ligand monoklonskim antitelom, nije bilo imunskog odgovora na interferon beta-1a ni znakova toksičnosti.

Lokalna podnošljivost

Intramuskularna iritacija nije bila procenjena kod životinja posle ponovljene primene injekcije na istom mestu.

Mutagenost

Sprovedeni su ograničeni ali odgovarajući testovi za određivanje mutagenosti. Rezultati su bili negativni.

Smanjenje plodnosti

Sprovedene su studije plodnosti i razvoja na rezus majmunima sa srodnim oblikom interferona beta-1a. Pri primeni vrlo visokih doza, kod životinja uključenih u testiranje primećeni su anovulatorni i abortivni efekti. Slični, dozno zavisni efekti na plodnost primećeni su i prilikom primene drugih oblika alfa i beta interferona. Nisu bili primećeni teratogeni efekti ili efekti na razvoj ploda, ali dostupni podaci o efektima interferona beta-1a za vreme pre- i postnatalnog perioda su ograničeni.

Nema dostupnih podataka o dejstvima interferona beta-1a na plodnost mužjaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-acetat, trihidrat;
Sirćetna kiselina, glacijalna;
Arginin-hidrohlorid;
Polisorbat 20;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

NE ZAMRZAVATI.

Lek Avonex se može čuvati na sobnoj temperaturi (između 15°C i 30°C) do nedelju dana.

Čuvati u originalnom pakovanju (zapečaćenom plastičnom kontejneru), radi zaštite od svetlosti (videti odeljak 6.5).

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni špric od stakla (Tip I), zapremine 1 mL, sa "*tamper*" zatvaračem i potisnim čepom (brombutil) koji sadrži 0,5 mL rastvora za injekciju.

Intermedijerno pakovanje je zapečaćeni plastični kontejner koji sadrži jedan napunjeni injekcioni špric i jednu iglu za intramuskularnu primenu injekcije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži četiri intermedijerna pakovanja (ukupno 4 napunjena injekciona šprica, 4 x 0,5 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Avonex je dostupan u obliku rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, spremnog za primenu.

Kada se jednom izvadi iz frižidera, lek Avonex u napunjenom injekcionom špricu, treba ostaviti da se zagreje do sobne temperature (15 °C - 30 °C) tokom otprilike 30 minuta.

Ne smeju se koristiti spoljašnji izvori toplote, poput vruće vode, za zagrevanje leka Avonex.

Ukoliko rastvor za injekciju sadrži vidljive čestice ili ukoliko nije bistar i bezbojan, napunjeni injekcioni špric se ne sme koristiti. U pakovanju je priložena i igla za intramuskularnu primenu injekcija. Lek ne sadrži konzervans. Jedan napunjeni injekcioni špric leka Avonex sadrži samo jednu dozu. Potrebno je baciti neiskorišćenu dozu iz svakog injekcionog šprica.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDIS PHARMA D.O.O. BEOGRAD,
Milutina Milankovića 11b, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000944030 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.12.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.