KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVONEX 30 mcg/0,5 mL kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi içinde enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Bir interferon beta olan interferon beta-1a, moleküler ağırlığı yaklaşık 22.500 dalton olan 166 amino asitlik bir glikoproteindir. İnsan interferon beta geninin eklendiği genetik olarak tasarlanmış Çin Hamster Yumurtalık hücreleri kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir.

Her 0,5 mL'lik tek kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi, 30 mikrogram (6 milyon IU) interferon beta-1a içerir. Konsantrasyon 30 mikrogram/0,5 mL'dir. İnterferon için Dünya Sağlık Teşkilatı'nın (WHO) uluslararası standardı kullanılarak, 30 mikrogram AVONEX 6 milyon I.U. antiviral aktivite içerir. Diğer standartlara karşı aktivite bilinmemektedir.

Yardımcı madde(ler):
Sodyum asetat trihidrat 0,79 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

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

AVONEX tedavisi progresif multipl skleroz gelişen hastalarda sonlandırılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi
Tedavi, bu hastalığın tedavisinde deneyimli uzman bir doktor gözetimi altında başlatılmalıdır.
Erişkinler: Ataklarla seyreden multipl skleroz tedavisinde önerilen AVONEX dozu haftada bir kere 30 mikrogram (0,5 mL çözelti) intramuskuler (im) enjeksiyondur (bkz.Bölüm 6.6).

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

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

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

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

Uygulama Şekli:
AVONEX kullanımı için önerilen intramuskuler uygulama yeri, üst, dış uyluk kasıdır. Enjeksiyon bölgesi her hafta değiştirilmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

AVONEX uygulaması için, kullanma talimatındaki açıklamalar takip edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

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

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

Pediyatrik popülasyon:
AVONEX' in, 10 ila18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği tam olarak belirlenmemiştir. Şuan mevcut olan veriler bölüm 4.8 ve 5.1'de anlatılmıştır; ancak pozolojiye yönelik herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

AVONEX' in, 10 yaş altı çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu duruma yönelik veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
AVONEX ile yapılan klinik çalışmalar, genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerinin saptanmasına yönelik yeterli sayıda 65 yaş ve üstü hasta içermiyordu. Bununla birlikte, aktif maddenin klirensi göz önünde bulundurulduğunda yaşlılarda doz ayarlamasını gerektiren teorik bir neden yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Doğal veya rekombinant interferon-beta ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü bulunan hastalarda,

- Ciddi depresyonu olan ve/veya intihara eğilimli hastalarda AVONEX kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

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

Laboratuvar (bulguları) anomalileri interferon kullanımı ile ilişkilidir. Bu nedenle AVONEX tedavisi sırasında multipl skleroz hastalarının takibi için gereken rutin laboratuvar testlerine ek olarak, tam ve diferansiyel lökosit 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' e karşı antikor gelişebilir. Bazı hastalardaki bu antikorlar interferon beta-1a'nın *in vitro* aktivitesini azaltır (nötralize edici antikor). Nötralize edici antikorlar AVONEX' in *in vivo* biyolojik etkilerinde azalma ile ilişkilidir ve potansiyel olarak klinik etkinlikte azalma ile ilişkili olabilir. Nötralize edici antikor oluşumu insidansı için plato değerine, 12 aylık tedaviden sonra ulaşıldığı ön görülmektedir. AVONEX ile üç yıla kadar tedavi edilen hastalarla yapılan son klinik çalışmalar, yaklaşık %5 ila %8 arasında hastada nötralize edici antikor geliştiğini öne sürmektedir.

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

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

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

Pazarlama sonrası deneyimlerde, enjeksiyon bölgesi nekrozu vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları riskini en aza indirmek için hastalara aseptik enjeksiyon tekniği kullanmaları ve her dozda enjeksiyon bölgelerini değiştirmeleri tavsiye edilmelidir.

Hastanın kendi kendine uygulama prosedürü, özellikle enjeksiyon bölgesi reaksiyonları meydana gelmişse periyodik olarak gözden geçirilmelidir. Hastada enjeksiyon bölgesinde şişme veya akıntının eşlik edebileceği herhangi bir cildin bütünlüğünün bozulması durumu görülürse, hastaya doktoruyla konuşması tavsiye edilmelidir. Tek bir nekroz bölgesini takiben

tedavinin kesilip kesilmeyeceği nekrozun boyutuna bağlıdır. Enjeksiyon bölgesi nekrozu oluştuktan sonra AVONEX ile tedaviye devam eden hastalar için, tamamen iyileşene kadar etkilenen bölgeye AVONEX uygulanmasından kaçınılmalıdır. Birden fazla lezyon oluşursa, enjeksiyon bölgesi değiştirilmeli veya iyileşme gerçekleşene kadar TEDAVİ DURDURULMALIDIR.

Sodyum içeriği
Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol' den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

İzlenebilirlik:
Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AVONEX ile insanlarda resmi ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

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

İnterferonların, insanlarda ve hayvanlarda hepatik sitokrom P_{450}'ye bağımlı enzimlerin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Maymunlarda yüksek doz AVONEX uygulamasının P_{450} bağımlı metabolizma üzerine etkisi değerlendirilmiş ve karaciğerin metabolize edici kapasitesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Klirens açısından çoğunlukla hepatik sitokrom P_{450} sistemine bağımlı ve terapötik indeksi dar olan tıbbi ürünler ile AVONEX birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır, örn. antiepileptikler ve bazı sınıf antidepresanlar.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar AVONEX kullanımı sırasında gebeliği önlemeyi seçerlerse uygun kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır.

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

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

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

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

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

AVONEX emzirme döneminde kullanılabilir.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

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

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

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

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Bilinmiyor	 Enjeksiyon bölgesinde abse[1]
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Seyrek Bilinmiyor	 Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendromu içeren trombotik mikroanjiopati* Pansitopeni, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları Bilinmiyor	 Anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok, aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjiyoödem, dispne, ürtiker, döküntü ve kaşıntılı döküntü)
Endokrin hastalıkları Bilinmiyor	 Hipotiroidizm, hipertiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Yaygın	 Anoreksi
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın Bilinmiyor	 Depresyon (bkz. Bölüm 4.4), uykusuzluk İntihar, psikoz, anksiyete, konfüzyon, duygusal dalgalanma
Sinir sistemi hastalıkları Çok yaygın Yaygın Bilinmiyor	 Baş ağrısı[2] Kas spastisitesi, hipoestezi Nörolojik semptomlar, senkop[3], hipertoni, baş dönmesi, parestezi, nöbetler, migren
Kardiyak hastalıklar Bilinmiyor	 Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4), palpitasyonlar, aritmi, taşikardi
Vasküler hastalıklar Yaygın Bilinmiyor	 Albasması (flushing) Vazodilatasyon
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları Yaygın Seyrek Bilinmiyor	 Rinore Dispne Pulmoner arteriyel hipertansiyon†
Gastrointestinal hastalıklar Yaygın	 Kusma, diyare, bulantı[2]
Hepato-bilier hastalıklar Bilinmiyor	 Karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4) hepatit, otoimmün hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü, terlemede artış, çürük
Yaygın olmayan	Alopesi
Bilinmiyor	Anjiyonörotik ödem, kaşıntı, veziküler döküntü, ürtiker, psoriazis alevlenmesi
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	
Yaygın	Kas krampı, boyun ağrısı, miyalji[2], atraljiekstremitede ağrı, sırt ağrısı, kas sertliği, kas-iskelet sertliği
Bilinmiyor	Sistemik lupus eritematozus, kas zayıflığı, artrit
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Seyrek	Nefrotik sendrom, glomerüloskleroz (bkz. Bölüm 4.4)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Metroraji, menoraji
Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	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
Araştırmalar	
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

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

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

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

[2] Oluşum sıklıkları tedavi başlangıcında daha yüksektir.

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

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

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

Pediyatrik popülasyon:
Literatür, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen sınırlı veriler, haftada bir IM 30 mikrogram AVONEX alan 10 ila18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda, güvenlik profilinin yetişkinlerle tutarlı olduğunu göstermektedir.

AVONEX'in aktif karşılaştırıcı olarak kullanıldığı, 10 ila 18 yaş arası (genel çalışma popülasyonunun yalnızca %10'u <13 yaş) tekrarlayan ve düzelen multipl sklerozlu pediyatrik hastalarda 96 haftalık açık, randomize bir çalışmadan elde edilen güvenlilik bilgileri, AVONEX grubunda (n=72), yetişkin popülasyonda yaygın olan aşağıdaki advers olayların pediyatrik popülasyonda çok yaygın olarak rapor edildiğini göstermektedir: miyalji, ekstremitede ağrı, yorgunluk ve artralji.

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: İmmunostimulan interferon beta 1-a
ATC Kodu: L03AB07

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

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

Etki mekanizması:
AVONEX, biyolojik etkilerini insan hücrelerinin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterir. Bu bağlanma, çok sayıda interferon ile uyarılmış gen ürünleri ve belirteçlerin ekspresyonuna yol açan kompleks bir intraselüler olaylar dizisini başlatır. Bu gen ürünleri ve belirteçler arasında MHC sınıf 1, Mx protein, 2'/5'-oligoadenilat sentetaz, □$_2$-mikroglobulin

ve neopterin bulunur. AVONEX ile tedavi gören hastalardan toplanan kandaki hücresel fraksiyonlarda ve serumda bu ürünlerden bazılarının seviyeleri ölçülmüştür. Tek bir doz AVONEX'in intramuskuler uygulanması sonrasında bu ürünlerin serum düzeylerinin en az 4 günden 1 haftaya kadar yükselmiş olarak kaldığı görülmüştür.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Liyofilize AVONEX'in multipl skleroz tedavisindeki etkileri, geçmiş 3 yılda en az 2 alevlenme veya hastalığın süresi 3 yıldan az ise başlangıçtan önce yılda en az 1 alevlenme ile karakterize relapslar halinde seyreden multipl sklerozlu 301 hastadaki plasebo-kontrollü çalışmada gösterilmiştir (AVONEX n=158; plasebo n=143). EDSS (Expanded Disability Status Scale) 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 özürlülük progresyonu gözlenen hastaların kümülatif yüzdesi (Kaplan-Meier hayat tablo analizi) plasebo ile tedavi gören hastalar için %35 ve AVONEX ile tedavi gören hastalarda % 22 idi. Özürlülük progresyonu, en az altı ay devam eden, genişletilmiş özürlülük durum skalasında (EDSS) 1,0 puan artış ile ölçülmüştür. Aynı zamanda yıllık atak hızında da 1/3 oranında azalma gösterilmiştir. Bu 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 mikrogram n=402 AVONEX 60 mikrogram n=400) genel MRG parametreleri ile klinikte AVONEX' in 60 mikrogram ile 30 mikrogram dozları arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık veya eğilim görülmemiştir.

AVONEX' in MS tedavisindeki etkileri ayrıca, birbiri ile uyumlu en az iki beyin MRG lezyon ile ilişkili tek bir 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 tasarlanmıştı. Ayrıca, ilk MRG'de en az dokuz T2 hiperintens lezyon ve ilk MRG'den en az üç ay sonra çekilmiş takip MRG'sinde en az bir yeni T2 veya bir yeni Gd tutan lezyon tespiti daha konservatif bir yaklaşım olarak kabul edilmekle birlikte, şu an itibariyle yüksek riskli hasta için yapılmış bir tanımlama yoktur. Her halükarda tedavi sadece yüksek risk sınıfındaki hastalar için düşünülmelidir.

<u>Pediyatrik popülasyon:</u>
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.

AVONEX 30 mikrogram/0,5 mL enjeksiyonluk çözelti; tekrarlayan ve düzelen multipl sklerozu olan 10 ila 18 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan 2 kontrollü klinik çalışmada aktif karşılaştırıcı olarak çalışılmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Açık randomize aktif kontrollü bir çalışmada; 150 katılımcı 96 hafta boyunca günde iki kez 240 mg dozunda oral olarak uygulanan dimetil fumarat ya da haftada bir kez intramüsküler (IM) enjeksiyon yoluyla 30 µg dozunda uygulanan AVONEX ile tedavi için 1:1 oranında rastgele olarak ayrılmıştır.

ITT popülasyonunda; dimetil fumarat ile tedavi, AVONEX ile karşılaştırıldığında 96. haftada başlangıca göre yeni veya yeni genişleyen T2 hiperintens lezyonu olmayan hastaların oranının daha yüksek olmasıyla sonuçlanmıştır [sırasıyla %12,8'e karşı %2,8].

Çift-kör, çift plasebolu körleme aktif kontrollü bir çalışmada; 215 katılımcı, 24 aya kadar oral fingolimod (günde bir kez 0,5 mg veya ≤40 kg ağırlığındaki hastalar için günde bir kez 0,25 mg) veya AVONEX 30 µg IM haftada bir kez almak üzere rastgele olarak ayrılmıştır.

Birincil son nokta olan 96. haftadaki düzeltilmiş yıllık nüks oranı (ARR), AVONEX (0,675) alan hastalara kıyasla fingolimod (0,122) ile tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde daha düşüktü ve bu da ARR'de %81,9'luk bir göreceli azalma anlamına geliyordu (p <0,001).

Genel olarak, iki klinik çalışmada AVONEX alan hastalardaki güvenlik profili, daha önce yetişkin hastalarda gözlemlenenlerle niteliksel olarak tutarlıydı.

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.

Biyotransformasyon:
AVONEX' in metabolizasyonuna yönelik bir çalışma yürütülmemiştir.

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

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Sağlıklı deneklerde AVONEX'in 30 µg'dan (6 MIU) 90 µg'a (18 MIU) kadar kas içi enjeksiyonlarını takiben, serum antiviral aktivitesinde (pik seviyesi ve eğri altındaki alan) doza bağlı bir artış gösterilmiş ve artış dozla orantılı olmaktan daha fazla olmuştur.

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 anovülatuvar ve düşük yapıcı etkiler gözlenmiştir. Benzer üreme dozuna bağlı etkiler, alfa ve beta interferonların diğer formları ile de gözlenmiştir. Teratojenik etkiler veya fetal gelişim üzerine etkiler gözlenmemiştir, fakat perinatal ve postnatal periyodlardaki interferon beta-1a etkileri üzerine mevcut bilgiler sınırlıdır. Erkek fertilitesi üzerine interferon beta-1a'nın etkisi ile ilgili bilgi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

AVONEX ile ilgili bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

Buzdolabı mevcut olmadığında, AVONEX' i oda sıcaklığında (15°C ile 30°C arasında) 1 haftaya kadar saklayabilirsiniz. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AVONEX kullanıma hazır şırınga, AVONEX olarak isimlendirilen tek kullanımlık, kullanım sonrası atılabilen, kalem enjektör içinde yer almaktadır. Kalem içindeki şırınga, 0,5 mL çözelti içeren bromobütil tıpalı, güvenlik kapaklı, Tip 1 cam, 1 mL' lik önceden doldurulmuş kullanıma hazır şırıngadır.

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

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

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

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

Isıtmak için sıcak su gibi harici ısı kaynakları kullanmayınız.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Biogen Turkey İlaç Ticaret Limited Şirketi
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/454

9. İLK RUHSAT TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:27/10/2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ