

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

AVONEX® 30 микрограми/0.5 ml раствор за инјектирање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој наполнет инјекциски шприц од 0.5 ml содржи 30 микрограми (6 милиони IU) интерферон бета-1a.

Концентрацијата изнесува 30 микрограми на 0.5 ml.

Со употреба на интернационален стандард за интерферон според Светската здравствена организација (СЗО), 30 микрограми AVONEX® содржи 6 милиони IU антивирусна активност. Активноста кон други стандарди не е позната.

Ексципиент(и) со познат ефект

За целата листа на ексципиенти, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Бистар и безбоен раствор.



4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

AVONEX® е индициран за третман кај

- пациенти со релапсни форми на мултипла склероза (МС). Во клиничките испитувања ова е карактеризирано со две или повеќе акутни егзацербации (релапси) во претходните три години, без докази за континуирана прогресија помеѓу релапсите; AVONEX® ја забавува прогресијата на физичката неспособност и ја намалува фреквенцијата на релапси.
- пациенти со еден демиелинизирачки настан со активен инфламаторен процес, ако тој е доволно силен за да се гарантира третман со интравенски кортикостероиди, ако алтернативните дијагнози се исклучени и ако е утврдено дека се изложени на висок ризик за развој на клинички дефинитивна мултипла склероза (види дел 5.1).

AVONEX® треба да се прекине кај пациенти кои развиваат прогресивна МС.

4.2 Дозирање и начин на примена

Третманот треба да започне под контрола на лекар кој е искусен во третманот на болеста.

Дозирање

Возрасни: Препорачаната доза за третман на релапсна МС изнесува 30 микрограми (0.5 ml раствор) интравенски (IV), еднаш неделно (види дел 6.6). Не е прикажана дополнителна корист со примена на повисока доза (60 микрограми), еднаш неделно.

Титрација: За да им се помогне на пациентите да ја намалат честотата и сериозноста на симптомите слични на грип (види дел 4.8), титрацијата може да се изведе при започнување на третманот. Титрација со користење на наполнет инјекциски шприц, може да се постигне со почетна терапија од 1/4 доза еднаш неделно и зголемување на дозата секоја недела, се до постигнување на полна доза (30 микрограми/неделно) во четвртата недела.

Алтернативен распоред за титрација може да се постигне со почетна терапија на околу 1/2 доза на AVONEX® еднаш неделно, пред зголемување до целосна доза. За да се постигне соодветна ефикасност, дозата од 30 микрограми еднаш неделно треба да се постигне и одржува по иницијалниот период на титрација.

AVOSTARTCLIP комплетот за титрација е дизајниран само за употреба со наполнет инјекциски шприц. Може да се употребува за администрирање на 1/4 или 1/2 од дозата. Секој AVOSTARTCLIP треба да се употребува само еднаш и потоа да се фрли заедно со останатата количина AVONEX® во шприцот.

Пред инјекцијата како и дополнителни 24 часа по секое инјектирање, се препорачува земање на антипиретички аналгетик за да се намалат симптомите слични на грип поврзани со примена на AVONEX®. Овие симптоми се обично присутни за време на првите неколку месеци од третманот.

Педијатриска популација: Безбедноста и ефикасноста на AVONEX® кај адолесценти на возраст од 12 до 16 години се уште не се утврдени. Во моментот достапните податоци се опишани во деловите 4.8 и 5.1, но препорака за дозирање не може да се направи.

Безбедноста и ефикасноста на AVONEX® кај деца под 12 години се уште не е утврдена. Не се достапни податоци.

Постари лица: Клиничките студии не вклучуваат доволен број на пациенти со возраст од 65 години и повеќе за да се утврди дали тие реагираат различно од помладите пациенти. Меѓутоа, врз основа на клиренсот на активната супстанција, теоретски нема потреба од прилагодување на дозата кај постари лица.

Начин на администрација

Местото на интрамускулната инјекција треба да се менува секоја недела (види дел 5.3).

Лекарот може да ви препише игла од 25 mm за пациентите за кои оваа игла е соодветно да се применува со интрамускулна инјекција.

Во моментот, не е познато колку долго пациентите треба да се третираат. Пациентите треба клинички да се оценуваат по две години од третманот и долгорочен третман треба да се одлучи на индивидуална основа од страна на лекар. Третманот треба да се прекине доколку пациентот развие хронична прогресивна МС.

4.3 Контраиндикации

- Пациенти со историја на преосетливост на природен или рекомбинантен интерферон-бета или на било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Пациенти со моментална тешка депресија и/или самоубиствени идеи (види делови 4.4 и 4.8).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките медицински производи, името и бројот на серијата на администрираниот производ треба да бидат јасно евидентирани.

AVONEX® треба внимателно да се администрира кај пациенти со претходни или сегашни депресивни нарушувања, особено кај оние со претходни самоубиствени идеи (види дел 4.3). Познато е дека депресијата и самоубиствените идеи се јавуваат со зголемена честота кај популацијата со мултипла склероза и се поврзуваат со употреба на интерферон. Пациентите треба да се советуваат веднаш да пријават било какви симптоми на депресија и/или самоубиствени идеи кај нивниот лекар.

Пациенти кои покажуваат депресија треба внимателно да се следат за време на терапијата и соодветно да се третираат. Прекин на терапијата со AVONEX® треба да се разгледа (види исто така делови 4.3 и 4.8).



AVONEX® треба внимателно да се администрира кај пациенти со историја на напади, кај оние кои примаат третман со антиепилептици, посебно ако нивната епилепсија не е соодветно контролирана со антиепилептици (види делови 4.5 и 4.8).

Треба да се обрне внимание и да се следи состојбата при администрирање AVONEX® кај пациенти со сериозна бубрежна и хепатална инсуфициенција и кај пациенти со сериозна миелосупресија.

Тромботична микроангиопатија (ТМА): Случаи на тромботична микроангиопатија, манифестирани како тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТПП) или хемолитичен уремичен синдром (ХУС), вклучувајќи и фатални случаи, се пријавени со интерферон бета препарати. Настани биле пријавени во различни временски точки за време на терапијата и може да се случи неколку недели до неколку години по почетокот на третманот со интерферон бета. Раните клинички карактеристики вклучуваат тромбоцитопенија, нов почеток на хипертензија, покачена телесна температура, симптоми на централниот нервен систем (конфузија, пареза) и оштетена бубрежна функција. Лабораториските наоди кои укажуваат на ТМА вклучуваат намален број на тромбоцити, зголемена серумска лактат дехидрогеназа (ЛДХ) поради хемолиза и шистоцити (фрагментација на еритроцити) на крвен филм. Затоа ако клинички карактеристики на ТМА се забележат, се препорачува испитување на нивото на тромбоцити во крвта, серумска лактат дехидрогеназа (ЛДХ), шистоцити (фрагментација на еритроцити) на крвната слика и бубрежната функција. Ако ТМА се дијагностицира, потребен е навремен третман (со оглед на плазмата) и препорачливо е итно прекинување на терапија со AVONEX®.

Нефротичен синдром: Случаите на нефротичен синдром со различни основни нефропатии вклучуваат колапсна фокална сегментална гломерулосклероза (ФСГС), minimal change disease (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефритис (МППН) и мембранозна гломерулонефропатија (МГН), биле пријавени за време на третманот со интерферон-бета лекови. Случувањата биле пријавени во различни временски точки на третманот и истите може да се случат после неколку години на третман со интерферон-бета. Се препорачува периодичен мониторинг на раните знаци на симптоми, на пр. едеми, протинурија и нарушена бубрежна функција, особени кај пациенти со висок ризик на бубрежно заболување. Потребно е навремено лекување на нефротичниот синдром и да се земе во предвид прекин на третманот со AVONEX®.

Хепатални оштетувања, вклучувајќи и покачени серумски вредности на хепаталните ензими, хепатитис, автоимун хепатитис и хепатална инсуфициенција се пријавени со интерферон бета во пост-маркетинг (види дел 4.8). Во некои случаи овие реакции се појавуваат во присуство на други лекови кои се поврзани со хепатални оштетувања. Потенцијалот на адитивен ефект од истовремена употреба на лекови или други хепатотоксични супстанции (пр. алкохол) не е утврден. Пациентите треба да се следат за знаци на црнодробно оштетување и потребна е претпазливост кога интерфероните се користат истовремено со други лекови поврзани со црнодробни оштетувања.

Пациентите со срцеви заболувања, како што се ангина, конгестивна срцева слабост или аритмија, треба внимателно да се следат за евентуално влошување на нивната клиничка состојба за време на третманот со AVONEX®. Симптомите слични на грип поврзани со терапијата со AVONEX® можат дополнително да придонесат за влошување на постоечката нарушена срцева состојба.

Со употребата на интерфероните се поврзуваат и лабораториски абнормалности. Оттука, како дополние на оние лабораториските тестови кои се нормално потребни за следење на пациентите со МС, определување на комплетна и диференцијална крвна слика, број на тромбоцити и хемиска анализа на крвта, вклучувајќи тестови за функцијата на црниот дроб, се препорачливи во тек на терапијата со AVONEX®. Пациентите со миелосупресија можат да бараат поинтезивно следење на комплетната и диференцијална крвна слика и бројот на тромбоцитите.

Пациентите можат да развијат антитела кон AVONEX®. Антителата кај некои од овие пациенти ја намалуваат активноста на интерферонот бета-1a *in vitro* (неутрализирачки антитела). Неутрализирачките антитела се поврзани со намалување на *in vivo* биолошките ефекти на AVONEX® и можат да бидат потенцијално поврзани со намалување на клиничката ефикасност. Се проценува дека платото на инциденцата за развој на неутрализирачки антитела се постигнува по 12 месеци од третманот. Поновите клинички студии кај пациенти лекувани до три години со AVONEX® сугерираат дека околу 5% до 8% развиваат неутрализирачки антитела.

Користењето на различни тестови за откривање на серумски антитела кон интерферони ограничува можноста за споредување на антигеноста кај различни производи.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Не се изведени формални студии за интеракции кај луѓе.

Интеракцијата на AVONEX® со кортикостероиди или со аденокортикотропниот хормон (ACTH) не е систематски проучувана. Клиничките студии покажуваат дека пациентите со MC можат да примаат AVONEX® и кортикостероиди или ACTH за време на релапсите.

Интерфероните докажано ја намалуваат активноста на хепаталните цитохромски P450-зависни ензими кај луѓе и животни. Ефектот на примена на високи дози AVONEX® врз P 450 зависниот метаболизам кај мајмуни не предизвикале промени во функцијата на црниот дроб. Претпазливост е потребна кога AVONEX® се администрира во комбинација со медицински производи кои имаат мал терапевтски индекс и се во голема мерка зависни од хепаталниот цитохром P450 систем за клиренс, на пр. некои групи на антиепилептици и антидепресиви.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Голем број на податоци (повеќе од 1000 резултати од бремености) од регистри и искуства од употреба по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет покажуваат дека не постои зголемен ризик од големи вродени аномалии после изложеноста со интерферон бета пред зачнување или во период од првиот триместар од бременоста. Сепак, времетраењето на изложеноста во текот на првиот триместар не е дефинирано, затоа што податоците се собрани во период кога интерферонот беше контраиндициран за употреба во период на бременост и третманот најверојатно е прекинат веднаш по откривање и/или потврдување на бременоста. Искуствата за изложеноста во периодот на вториот и третиот триместар се многу ограничени.

Врз основа на тестирањето на животни (види дел 5.3) постои можност за зголемен ризик од спонтан абортус. Ризикот од спонтан абортус кај бремени жени изложени на интерферон бета врз основа на постојните податоци не може соодветно да се процени, но во моментот не укажуваат на зголемен ризик.

Во случај на клиничка потреба од примена на лекот AVONEX®, може да се земе во предвид за време на бременоста.

Доење

Ограничените податоци што се достапни за пренос на интерферонот бета-1а во мајчиното млеко, заедно со хемиско/физичките карактеристики на интерферонот бета, укажуваат дека нивото на интерферон бета-1а што се излучуваат во мајчиното млеко се занемарливи. Не се очекуваат негативни ефекти врз новороденчето / доенче на мајчино млеко.

AVONEX® може да се употребува во период на доење.

Плодност

Плодната и развојни студии во резус мајмуните се врши со сродни форма на интерферон бета 1-а. Во многу високи дози, кај испитуваните животни биле забележани ановулаторни и абортиски ефекти (види дел 5.3).

Нема достапни информации за ефектите на интерферон бета-1а на плодната кај мајките.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се изведени студии на ефектите на AVONEX® врз способноста за возење или ракување со машини. Несакани реакции поврзани со централниот нервен систем можат да има минорно влијание врз способноста за возење и ракување со машини кај осетливи пациенти (види дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

Највисока инциденца на несакани реакции поврзани со терапија со AVONEX® е поврзано со симптоми слични на грип. Најчесто пријавени симптоми слични на грип се болка во мускули, треска, чувство на ладно, потење, астенија, главоболка и гадење. Титрација на AVONEX® во започнување на терапијата покажа намалување на сериозноста и честотата на симптоми слични на грип. Симптомите слични на

грип имаат тенденција да бидат најизразени во почеток на терапијата и се намалуваат во зачестеноста со континуиран третман.

Преодни невролошки симптоми кои можат да наликуваат на егзацербација на МС може да се јават по инјекција. Преодни епизоди на хипертонија и/или тешка мускулна слабост кои ги спречуваат доброволните движења, може да се јават во секое време во тек на третманот. Овие епизоди се со ограничено траење, привремено поврзани со инјекциите и можат да се јават повторно по следните инјекции. Во некои случаи овие симптоми се поврзани со симптомите слични на грип.

Зачестеноста на несаканите реакции се изразени во пациент-години, според следните категории:

Многу чести ($\geq 1/10$ пациент-година);
Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$ пациент-година);
Невообичаени ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$ пациент-година);
Ретки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$ пациент-година);
Многу ретки ($<1/10\,000$ пациент-година);
Не се познати (не можат да се проценат од достапните податоци).

Пациент-време е збир од индивидуалните единици на време во кое пациентот во студијата бил изложен на AVONEX® пред да доживее несакана реакција. На пример, 100 лица-година може да се набљудува во 100 пациенти кои се лекувани една година или во 200 пациенти кои се лекувани пола година.

Несаканите реакции идентификувани од студиите (клинички испитувања и обсервациони студии, со период на следење кои се движат од две години до шест години) и други несакани реакции идентификувани преку спонтано пријавување од пазарот, со непозната зачестеност, се дадени во табелата подолу.

Во рамките на секоја од групите на зачестеност, несаканите дејства се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.

Лабораториски параметри чести невообичаени не се познати 	намален број на лимфоцити, намален број на бели крвни клетки, намален број на неутрофили, намален хематокрит, покачени вредности на калиум во крвта, покачени вредности на азот во крвта намален број на тромбоцити намалена тежина, покачена тежина, нарушени функционални црнодробни тестови
Срцеви нарушувања не се познати	кардиомиопатија, конгестивна срцева слабост (види дел 4.4), палпитации, аритмија, тахикардија
Нарушувања на крвта и лимфниот систем не се познати ретки	панцитопенија, тромбоцитопенија тромботична микроангиопатија вклучувајќи тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром*
Нарушувања на нервниот систем многу чести чести не се познати	главоболка² мускулни спазми, хипоестезија невролошки симптоми, синкопа³, хипертонија, вртоглавица, парестезии, напади, мигрена

Нарушувања на респираторниот систем, тораксот и медијастинумот <i>чести</i> <i>ретки</i> <i>не се познати</i>	 ринореа диспнеа белодробна артеријална хипертензија †
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем <i>чести</i>	повраќање, диареа, гадење ²
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво <i>чести</i> <i>невообичаени</i> <i>не се познати</i>	исип, зголемено потење, контузија алопеција ангионеуротски едем, свраб, везикуларен исип, уртикарија, агравација на псоријаза
Нарушувања на мускулното и сврзното ткиво <i>чести</i> <i>не се познати</i>	мускулни грчеви, болка во вратот, мијалгија ² , артралгија, болка во екстремитетите, болка во грбот, вкочанетост на мускулите, мускулно-скелетна вкочанетост системски лупус еритематозус, мускулна слабост, артритис
Ренални и уринарни нарушувања <i>ретки</i>	Нефротски синдром, гломерулосклероза (види дел 4.4., посебни предупредувања и мерки на претпазливост ¹)
Нарушувања на ендокриниот систем <i>не се познати</i>	хипотиреоидизам, хипертиреоидизам
Нарушувања на метаболизмот и исхраната <i>чести</i>	анорексија
Инфекции и инфестации <i>не се познати</i>	абсцес на местото на инјекцијата ¹
Васкуларни нарушувања <i>чести</i> <i>не се познати</i>	поцрвенување вазодилатација
Нарушувања на општата состојба и локални реакции на местото на инјекцијата <i>многу чести</i> <i>чести</i>	симптоми слични на грип, покачена температура ² , чувство на ладно ² , потење болка на местото на инјекцијата, еритем на местото на инјекцијата, модринка на местото на инјекцијата, астенија ² , болка, замор, малаксаност, нокно потење



невообичаени не се познати	печење на местото на инјекцијата реакција на местото на инјекцијата, инфламација на местото на инјекцијата, целулитис ¹ , некроза на местото на инјекцијата, крварење на местото на инјекцијата, болка во градите
Нарушувања на имунолошкиот систем не се познати	анафилактична реакција, анафилактичен шок, реакции на преосетливост (ангиоедем, диспнеа, уртикарија, исип, свраб)
Нарушувања на црниот дроб и жолчните патишта не се познати	црнодробна слабост (види дел 4.4), хепатитис, автоимун хепатитис
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките не се познати	метрорагија, менорагија
Психијатријски нарушувања чести не се познати	депресија (види дел 4.4), несоница суицид, психоза, анксиозност, конфузност, емоционална лабилност

*Ознака на класа за интерферон бета препарати

† Ознака на класа за интерферон препарати, види долу Белодробна артеријална хипертензија

¹Пријавени се реакции на местото на инјекцијата вклучително болка, воспаление и многу ретки случаи на абсцес или целулитис кои можат да бараат хируршка интервенција.

²Зачестеност на појава е повисока во почетокот на третманот.

³Епизода на синкопа може да се јави по инјекција на AVONEX®, тоа е нормално единечна епизода, која обично се јавува на почеток на третманот и не се повторува со следните инјекции.

Белодробна артеријална хипертензија

Случаи на белодробна артеријална хипертензија биле пријавени со интерферон бета препарати. Несакани реакции биле пријавени во различни временски точки вклучувајќи неколку години после почеток на третман со интерферон бета.

Педијатриска популација

Лимитираните објавени податоци сугерираат дека безбедносниот профил кај адолесценти од 12 до 16 години при примена на AVONEX® 30 микрограми IM еднаш неделно е сличен на оној виден кај возрасните.

Пријавување на несакани реакции

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат несакани реакции. Со пријавувањето на несакани реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавувате во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј, бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://maimed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не е пријавен случај на предозирање. Меѓутоа, во случај на предозирање, пациентите треба да се хоспитализираат за опсервација и да се даде соодветена супортивна терапија

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Интерферони, АТЦ код: L03 AB07.

Интерфероните се фамилија на природно-настанати протеини кои се произведени од страна на еукариотските клетки како одговор на вирусна инфекција или други биолошки индуктори. Интерфероните се цитокини кои ја посредуваат антивирусната, антипролиферативната и имуномодулаторната активност. Се разликуваат три главни форми на интерферони: алфа, бета и гама. Интерфероните алфа и бета се класифицирани како тип I интерферони, додека интерферонот гама е тип II интерферон. Овие интерферони се поклопуваат во својата биолошка активност, но и се разликуваат во истата. Тие исто така може да се разликуваат во однос на нивното клеточно место на синтеза.

Интерферонот бета е произведен од страна на различни типови на клетки вклучително фибробласти и макрофаги. Природниот интерферон бета и AVONEX® (интерферон бета-1a) се гликозилирани и имаат единечен N – комплекс на јагленихидрати. Гликозилизацијата на другите протеини е познато дека влијае врз нивната стабилност, активност, биодистрибуција и полуживот во крвта. Меѓутоа, ефектите на интерферонот бета кои зависат од гликозилизацијата не се целосно дефинирани.

Механизам на акција

AVONEX® ги остварува своите биолошки ефекти преку врзувањето за специфичните рецептори на површината на хуманите клетки. Ова врзување иницира комплексна каскада на интраклеточни реакции кои доведуваат до експресија на бројни интерферон - индуцирани генски продукти и маркери. Овие ги вклучуваат МНС класата I, Мх протеинот, 2/5 - олигоаденилат синтетазата, бета 2 микроглобулинот и неоптеринот. Некои од овие продукти се детерминирани во серум и во клеточните фракции на крвта од пациенти третирани со AVONEX®. По единечна интрамускулна доза на AVONEX®, серумските нивоа на овие продукти остануваат покачени најмалку четири дена до една недела.

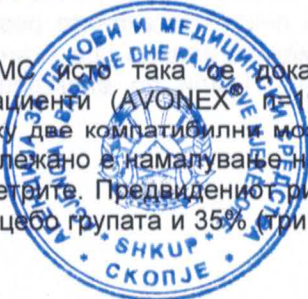
Со оглед дека патофизиологијата на МС не е доволно воспоставена, не е познато дали механизмот на дејство на AVONEX® во МС се одвива на ист начин како биолошките ефекти опишани погоре.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефектите на лиофилизираниот AVONEX® во третманот на МС беа покажани во плацебо-контролирана студија кај 301 пациент (AVONEX® n=158, плацебо n=143), со релапсна форма на МС карактеризирана со најмалку 2 егзацербации во претходните 3 години или најмалку една егзацербација на годишно ниво пред вклучувањето, кога траењето на болеста било под 3 години. Во студијата се вклучени пациенти со ЕДСС 1.0 до 3.5 при вклучувањето. Според дизајнот на студијата, пациентите се следени различно долго. 150 пациенти лекувани со AVONEX® ја завршиле студијата по една година, додека 85 биле лекувани две години. Во оваа студија, кумулативниот процент на пациенти кои развиваат прогресирање на инвалидноста (по анализа со табелата на Kaplan-Meier) до крајот на две години изнесувал 35% за пациентите третирани со плацебо и 22% за пациентите третирани со AVONEX®. Прогресијата на инвалидноста е мерена како покачување на ЕДСС за 1.0 бод, и одржување од најмалку шест месеци. Исто така е најдено намалување на годишната стапка на релапси за една третина. Последниот клинички ефект е забележен по повеќе од една година од третманот.

Двојно-слепа рандомизирана студија за споредба на доза кај 802 пациенти со релапсна форма на МС (AVONEX® 30 микрограми n=402, AVONEX® 60 микрограми n=400) не покажа статистички значајни разлики или трендови во клиничките и општите параметри на МРИ помеѓу 30 микрограми и 60 микрограми дози на AVONEX®.

Ефектите на AVONEX® во третманот на МС исто така се докажани во една двојно-слепа, рандомизирана студија изведена со 383 пациенти (AVONEX® n=193, плацебо n=190) со еден демијелинизирачки настан поврзан со најмалку две компатибилни мозочни лезии верифицирани со МРИ. Во групата третирана со AVONEX® забележано е намалување на ризикот за доживување втор настан. Нотирани се и ефекти на МРИ параметрите. Предвидениот ризик од втор настан изнесувал 50% за три години и 39% за две години во плацебо групата и 35% (три години) и 21% (две години) во



AVONEX® групата. Во анализата направена по завршување на испитувањето, оние пациенти со основно МРИ со најмалку една Гд лезија и девет Т2 лезии имаше две годишен ризик од појава на втор настан кај 56% во плацебо групата и 21% во групата третирана со AVONEX®. Меѓутоа, влијанието на раниот третман со AVONEX® е непознато дури и во овие подгрупи со висок ризик, како студија беше главно дизајнирана за да се процени време до појава на втор настан, а не долготрајна еволуција на болеста. Покрај тоа, засега не постои соодветна дефиниција на пациент со висок ризик и покрај тоа што конзервативниот пристап е да се прифати најмалку девет Т2 хиперинтензивни лезии при првичниот скен и најмалку една нова Т2 или една нова Гд потенцирана лезија при следењето, најмалку три месеци по првиот скен. Во секој случај, третманот треба да се разгледа само кај пациенти класифицирани со висок ризик.

Педијатриска популација:

Лимитираните податоци за ефикасност/безбедност на AVONEX® 15 микрограми IM еднаш неделно (n=8) во споредба со никаков третман (n=8) и следење до 4 години сугерираат дека нема разлики во однос на возрасните и покрај покачувањето на ЕДСС скорот во третираната група по 4 години што укажува на прогресија на болеста. Не е достапна директна споредба со доза која моментално се препорачува кај возрасни.

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетскиот профил на AVONEX® е оценуван индиректно со есеј кој ја мери антивирусната активност на интерферонот. Овој есеј е лимитиран по тоа што е сензитивен на интерферонот, но не е специфичен за интерферонот бета. Алтернативните техники за анализа не се доволно осетливи.

По интрамускулна примена на AVONEX®, серумските нивоа на антивирусна активност достигнуваат максимум помеѓу 5 и 15 часа по дозирањето и се намалуваат со полуживот од околу 10 часа. Со соодветно подесување на степенот на ресорпција од местото на инјектирање, пресметаната биорасположливост изнесува околу 40%. Пресметаната биорасположливост е поголема без таквите подесувања. Субкутаната примена не може да биде замена за интрамускулната примена.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Карциногенеза: Нема достапни податоци за канцерогеноста на интерферон бета-1a кај животни или луѓе.

Хронична токсичност: Во студија кај резус мајмуни, за оценка на токсичност на повторена доза, во траење од 26 недели и интрамускулна примена на доза еднаш неделно во комбинација со друг имуномодулатор, анти CD40 моноклонално антители, не е покажан имун одговор кон интерферон бета-1a, ниту знаци на токсичност.

Локална подносливост: Не е оценувана интрамускулната иритација кај животни по повеќекратна примена на исто местот на инјекцијата.

Мутагенеза: Изведен е лимитиран, но значаен број тестови за мутагеност. Резултатите биле негативни.

Влијание врз фертилитетот: Изведени се студии за плодноста и развојот кај резус мајмуни со сродна форма на интерферон бета-1a. На многу високи дози се забележани абортуси и ановулација кај испитуваните животни. Слични дозно зависни ефекти врз репродукцијата се забележани со други форми на алфа и бета интерферони. Не се забележани тератогени ефекти, ниту ефекти врз развојот на фетусот, но има лимитиран број на достапни информации за ефектите на интерферон бета-1a во пери- и постнаталниот период.

Нема расположливи податоци за ефектите на интерферонот бета-1a врз машкиот фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

натриум ацетат, трихидрат,
оцетна киселина, глацијална,

аргинин хидрохлорид,
полисорбат 20,
вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

ДА НЕ СЕ ЗАМРЗНУВА.

AVONEX® може да се чува на собна температура (помеѓу 15°C и 30°C) до максимум една недела.

Се чува во оригиналното пакување (запечатена пластична чинија) со цел да се заштити од светлина (види дел 6.5).

6.5 Природа и содржина на пакувањето

1 ml наполнет инјекциски шприц направен од стакло (Тип I) со затворац и со потискувач од бромобутил и содржина од 0.5 ml раствор.

Големина на пакување: кутија со четири наполнети инјекциски шприцеви од 0.5 ml. Секој шприц е спакуван во запечатена пластична чинија, која содржи и една инјекциона игла за интрамускулна употреба.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување/ пакување

AVONEX® е достапен како раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц кои се приготвени за употреба.

Откако ќе се извади од фрижидер, AVONEX® во наполнетиот инјекциски шприц треба да се остави да се загрее на собна температура (15°C - 30°C) околу 30 минути.

Не користете надворешни извори на топлина, како топла вода за загревање на AVONEX® 30 микрограми раствор за инјектирање.

Доколку растворот за инјектирање содржи честички или ја сменил бојата од бистра безбојна, наполнетиот инјекциски шприц не смее да се употреби. Дадена е инјекциона игла за интрамускулно инјектирање. Формулацијата не содржи конзерванси. Секој наполнет инјекциски шприц AVONEX® содржи само една доза. Отфрлете го неискористениот дел од било кој наполнет инјекциски шприц.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да биде фрлен во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Медис Македонија ДООЕЛ Скопје, Ул. Наум Наумовски Борче 50/2-6, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво одобрение: 11.11.2010

Датум на обнова: 30.09.2015



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни, 2020 година



11

