

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 0,5 ml süstel sisaldab 30 mikrogrammi (6 miljonit TÛ) beeta-1a interferooni (*interferonum beta-1a*).

Beeta-1a interferooni kontsentratsioon on 30 mikrogrammi/0,5 ml.

Kasutades Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) rahvusvahelist interferooni standardit, sisaldab 30 mikrogrammi AVONEX'i antiviraalset aktiivsust 6 miljonit TÛ. Aktiivsus teiste standardite suhtes ei ole teada.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AVONEX on näidustatud

- Patsientide raviks, kellel on diagnoositud retsidiveeruv *sclerosis multiplex* (SM). Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama haiguse ägenemiseepisoodiga (retsidiivid) eelneva kolme aasta vältel ilma haiguse pideva progresseerumiseta retsidiivide vaheaegadel; AVONEX aeglustab puude süvenemist ja vähendab retsidiivide sagedust.
- Patsientide raviks, kellel esineb aktiivse põletikulise protsessiga üksik demüeliniseeriv episood, kui see on piisavalt tõsine, et ravi intravenoosete kortikosteroididega on põhjendatud, kui alternatiivsed diagnoosid on välistatud ja kui patsiendil on suur risk kliiniliselt kindla *sclerosis multiplex*'i kujunemiseks (vt lõik 5.1).

AVONEX-ravi tuleb progresseeruva SMi kujunemisel katkestada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada SMi ravis kogunud arsti järelevalve all.

Annustamine

Täiskasvanud: Soovitatav annus retsidiveeruva SMi raviks on 30 mikrogrammi (0,5 ml lahust), mida manustatakse intramuskulaarse (IM) süstena üks kord nädalas (vt lõik 6.6). Suurema annuse (60 mikrogrammi) manustamisel üks kord nädalas ei ole täheldatud lisakasutegurit.

Tiitrimine: Selleks, et aidata patsientidel vähendada gripilaadsete sümptomite esinemist ja raskusastet (vt lõik 4.8), võib ravi alguses teha tiitrimise. Süstliga tiitrimisel alustatakse ravi 1/4 annusega, mida

suurendatakse samaväärsete annustega üks kord nädalas, jõudes täisannuseni (30 mikrogrammi/nädalas) neljandaks nädalaks.

Alternatiivse tiitrimise graafiku puhul alustatakse ravi ligikaudu 1/2 AVONEX'i annusega üks kord nädalas enne täisannusele üleminekut. Piisava efektiivsuse saavutamiseks tuleb jõuda annuseni 30 mikrogrammi üks kord nädalas ja jääda sellele pärast esialgset tiitrimisperioodi pidama.

Tiitrimiskomplekt AVOSTARTCLIP on ette nähtud kasutamiseks ainult koos süstliga. Seda saab kasutada annuse suurendamiseks 1/4 või 1/2 astmete kaupa. Iga AVOSTARTCLIP'i tohib kasutada ainult ühe korra ja seejärel tuleb see koos süstlasse jäänud AVONEX'iga ära visata.

Enne süstimist ja 24 tunni jooksul pärast iga süsti soovitatakse kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada AVONEX'i manustamisega seotud gripilaadseid sümptomeid. Nimetatud sümptomid esinevad tavaliselt ravi esimestel kuudel.

Lapsed: AVONEX'i ohutus ja efektiivsus noorukitel vanuses 12 kuni 16 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

AVONEX'i ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad: Kliinilistes uuringutes pole osalenud piisav hulk 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kogutud andmete põhjal otsustada, kas eakate ravivastus erineb noorematest. Kui aga arvestada, kuidas toimeaine organismist eritub, puudub teoreetiline põhjus eakatel annuseid muuta.

Manustamisviis

Lihasesisese süste kohta tuleb igal nädalal muuta (vt lõik 5.3).

Arstid võivad 25 mm 25G süstlanõela määrata patsientidele, kellele see on vajalik ja sobib ravimi lihasesiseseks manustamiseks.

Käesoleval ajal ei ole teada, kui kaua peaks ravi kestma. Patsiente tuleb kliiniliselt hinnata kaks aastat kestnud ravi järel ja pikaajase ravi otsus tehakse raviarsti poolt igal individuaalsel juhul eraldi. Ravi tuleb katkestada juhul, kui patsiendil tekib krooniline progresseeruv SM.

4.3 Vastunäidustused

- Patsiendi varasem ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Hetkel raske depressiooniga ja/või suitsiidikalduvusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

AVONEX'i manustamisel patsientidele, kes hetkel kannatavad või on kannatanud depressiivsete häirete all, tuleks olla ettevaatlik, eelkõige kui neil on esinenud suitsiidikalduvuste eelsündmusi (vt lõik 4.3). SMiga populatsioonis ja seoses interferooni kasutamisega depressiooni ja suitsiidikalduvuste esinemissagedus teadaolevalt suureneb. Patsientidele tuleb soovitada teatada ravimi välja kirjutanud arstile viivitamata mis tahes depressiooni sümptomitest ja/või enesetapumõtetest.

Patsiendid, kellel täheldatakse depressiooni, peaksid ravi ajal olema kõrgendatud järelevalve all ning saama vastavat ravi. Kaaluda tuleks AVONEX'i ravi katkestamist (vt ka lõigud 4.3 ja 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla ka AVONEX'i manustamisel varasema krampidega kulgeva haigusega patsientidele ja antiepileptikumide saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia antiepileptikumidega piisavalt kontrollile ei allu (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

AVONEX'i manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega ning tõsise müelosupressiooniga patsientidele tuleb olla ettevaatlik ja neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avaldusid trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest teatati ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib ilmneda mõni nädal kuni mitu aastat pärast beeta-interferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad trombotsütopeenia, hüpertensiooni taasavaldumine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasusseisund, parees) ning neerufunktsiooni kahjustus. Trombootilisele mikroangiopaatialle viitavad leiud on muuhulgas trombotsüütide arvu vähenemine, hemolüüsi tõttu laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmentatsioonid) vere äigepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel lisaks veel kontrollida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaate ja neerufunktsiooni. Kui trombootilise mikroangiopaatia diagnoos leiab kinnitust, tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Avonex-ravi kohe lõpetada.

Nefrootiline sündroom: ravi ajal beeta-interferooni toodetega on teatatud nefrootilise sündroomi juhtumitest, mille aluseks on erinevad nefropaatiad, sealhulgas kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (FSGS), haiguse minimaalne muutus (MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (MGN). Juhtumitest teatati ravi erinevatel etappidel ning need võivad ilmneda ka pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooniga. Soovitatav on perioodiliselt jälgida varaseid märke või sümptomeid, nt tursed, proteiinuuria ja neerufunktsiooni kahjustus, eriti patsientidel, kellel on suurenenud risk haigestuda neeruhaigusesse. Nefrootilise sündroomi ilmnemisel on vajalik kohene ravi ning kaaluda tuleks ravi katkestamist Avonex'iga.

Interferoon beetaga seoses on turuletulekujärgselt teatatud maksakahjustustest, sealhulgas maksaensüümide kõrgendatud tasemest vereseerumis, hepatiidist, autoimmuunsest hepatiidist ja maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Mõningatel juhtudel on kõnealused reaktsioonid esinenud juhul, kui lisaks kasutatakse teisi ravimpreparaate, mida on seostatud maksakahjustustega. Võimalikku kaasuvat toimet mitme ravimpreparaadi või teiste hepatotoksiliste ainete (nt alkohol) samaaegsel kasutamisel ei ole kindlaks määratud. Patsiente tuleks maksakahjustuste avastamiseks põhjalikult kontrollida ning rakendada ettevaatust interferoonide kasutamisel samaaegselt teiste ravimipreparaatidega, mida on seostatud maksakahjustustega.

Südamehaigusega (nt stenokardia, südame paispuudulikkusega või arütmia) patsiente tuleb AVONEX-ravi ajal hoolikalt nimetatud kliiniliste seisundite süvenemise suhtes jälgida. AVONEX'ist tingitud gripilaadse seisundi sümptomid võivad osutada südamehaigetele patsientidele koormavaks.

Interferoonide kasutamisel võivad tekkida muutused laboratoorses analüüsis. Seetõttu on soovitatav lisaks tavapärasele SMiga patsiendi jälgimises kasutatavatele analüüsidele määrata AVONEX-ravi ajal ka täisvere analüüs koos verevalemiga, trombotsüütide arv ja biokeemilised analüüsid, kaasa arvatud maksafunktsiooni testid. Müelosupressiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks sagedasem verepildi ja trombotsüütide arvu kontroll.

Patsientidel võivad tekkida AVONEX'i vastased antikehad. Mõnedel neist patsientidest vähendavad antikehad interferoon beeta-1a aktiivsust *in vitro* (neutraliseerivad antikehad). Neutraliseerivad antikehad on seotud AVONEX'i bioloogiliste toimete vähenemisega *in vivo* ja võivad olla seotud kliinilise efektiivsuse langusega. Oletatavasti saavutatakse neutraliseerivate antikehade esinemise platoo 12 kuud kestnud ravi järel. Kuni kolm aastat AVONEX-ravi saanud patsientide andmete kohaselt esinevad neutraliseerivad antikehad umbes 5...8%.

Erinevate seerumi interferoonivastaste antikehade määramismeetodite kasutamine piirab võimalust võrrelda erinevate toodete antigeensust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole inimestel läbi viidud.

Samuti pole süstemaatiliselt uuritud AVONEX'i koostoimeid adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) ega kortikosteroididega. Kliinilised uuringud näitavad, et SMiga patsientidele võib ägenemiste ajal manustada AVONEX'i ja kortikosteroide või AKTHd.

Inimestel ja loomadel on kirjeldatud maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsuse vähenemist interferoonide toimetel. Ahvidel hinnati AVONEX'i suure annuse toimeid P450-st sõltuvale metabolismile ja muutusi maksa metaboliseerimisvõimes ei leitud. AVONEX'i tuleb ettevaatlikult manustada koos kitsa terapeutilise indeksiga ja oluliselt maksa tsütokroom P450 eliminatsioonüsteemist sõltuvate ravimitega, nt teatud klassi antiepileptikumide ja antidepressantidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk registritest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (enam kui 1000 raseduse tulemused) ei näita pärast rasestumiselset või raseduse esimese trimestri aegset kokkupuudet beetainterferooniga suurte kaasasündinud arenguhäirete esinemisriski suurenemist. Kuid kokkupuute kestus raseduse esimesel trimestril ei ole selge, kuna andmete kogumise ajal oli beetainterferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ning raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Andmed kokkupuudete kohta raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on väga piiratud.

Loomkatsete andmed (vt lõik 5.3) näitavad võimalikku iseenesliku aborti suurenenud riski. Praegu kättesaadavate andmete alusel ei ole võimalik adekvaatselt hinnata beetainterferooniga kokkupuutuvate rasedate naiste iseenesliku aborti riski, kuid senised andmed ei näita riski suurenemist.

Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda Avonex'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Kättesaadav piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beetainterferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et inimese rinnapiima eritava beeta-1a-interferooni tase ei ole märkimisväärne. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei eeldata.

Avonex'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Beeta-1a interferooni seotud vormiga on viidud läbi fertiilsuse ja arengu uuringud reesusahvidel. Väga suurte annuste korral ilmnesid loomadel aborti põhjustavad ja anovulatoorsed toimed (vt lõik 5.3). Puudub informatsioon beeta-1a interferooni toimest meeste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AVONEX'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad selles suhtes tundlikel patsientidel mõjutada kergelt

autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige levinumad kõrvaltoimed seoses AVONEX'i kasutamisega on gripilaadsed sümptomid. Gripisümptomitena on kõige sagedamini täheldatud müalgia, palavikku, külmavärinaid, higistamist, asteeniat, peavalu ja iiveldust. AVONEX'i annuse tiitrimine ravi alguses vähendab tõestatult gripilaadsete sümptomite raskusastet ja esinemist. Gripilaadsed sümptomid väljenduvad üldiselt tugevamalt ravi alguses ja nende esinemissagedus väheneb ravi kestel.

Süstejärgselt võib esineda mööduvaid neuroloogilisi sümptomeid, mis võivad jälgendada hulgiskleroosi ägenemisi. Kõigis ravietaappides võib esineda mööduvaid hüpertooniat ja/või tahtlikke liigutusi takistavaid raske lihaskrampide episoodide. Need episoodid on piiratud kestusega, ajaliselt seotud süstimisega ning võivad järgnevat süstimist järel korduda. Mõningatel juhtudel on kõnealused sümptomid seotud gripilaadsete sümptomitega.

Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse patsiendiaastates vastavalt järgmistele kategooriatele:

Väga sage ($\geq 1/10$ patsiendiaastat);
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ patsiendiaastat);
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ patsiendiaastat);
Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$ patsiendiaastat);
Väga harv ($< 1/10\,000$ patsiendiaastat);
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Patsiendiaeg on üksikute ajaühikute summa, mille vältel uuringus osalev patsient on saanud AVONEX'i enne kõrvalnähtu tekkimist. Näiteks 100 patsiendiaastast võib rääkida 100 patsiendi puhul, keda raviti ühe aasta vältel või 200 patsiendi puhul, keda raviti pool aastat.

Järgmises tabelis on esitatud uuringutes esinenud kõrvaltoimed (kliinilised uuringud ja vaatlusuuringud, mille jälgimisperiood kestis kaks kuni kuus aastat) ja muud teadmata sagedusega kõrvaltoimed turult saadud spontaansete teadete kohaselt.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Uuringud	
<i>sage</i>	alanenud lümfotsüütide tase, alanenud valgete vereliblede tase, alanenud neutrofiilide tase, alanenud hematokriti tase, vere kõrgeenenud kaaliumisisaldus, urealämmastiku kõrgeenenud tase veres
<i>aeg-ajalt</i>	alanenud trombotsüütide tase
<i>teadmata</i>	kehakaalu langus, kehakaalu tõus, kõrvalekaldeid maksa talitluse testide tulemustes
Südame häired	
<i>teadmata</i>	kardiomüopaatia, südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4), südamepekslemine, arütmia, tahhükardia

<p>Vere ja lümfisüsteemi häired</p> <p><i>teadmata</i></p> <p><i>harv</i></p>	<p>pantsütopeenia, trombotsütopeenia</p> <p>trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom.*</p>
<p>Närvisüsteemi häired</p> <p><i>väga sage</i></p> <p><i>sage</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>peavalu²</p> <p>lihasspasmid, hüpoesteesia</p> <p>neuroloogilised sümptomid, sünkoop³, hüpertoonia, pearinglus, paresteesia, krambid, migreen</p>
<p>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</p> <p><i>sage</i></p> <p><i>harv</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>rinorröa</p> <p>düspnoe</p> <p>pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon[†]</p>
<p>Seedetrakti häired</p> <p><i>sage</i></p>	<p>oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus²</p>
<p>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</p> <p><i>sage</i></p> <p><i>aeg-ajalt</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>lööve, kõrgenenud higieritus, kontusioon</p> <p>alopeesia</p> <p>angioneurootiline ödeem, kihelus, vesikulaarne lööve, nõgestõbi, psoriaasi süvenemine</p>
<p>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</p> <p><i>sage</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>lihaskramp, kaelavalu, müalgia², artralgia, valu jäsemetes, seljavalu, lihasjäikus, skeetilihaste jäikus</p> <p>süsteemne erütematoosluupus, lihasnõrkus, artriit</p>
<p>Neerude ja kuseteede häired</p> <p><i>harv</i></p>	<p>nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos (vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“)</p>
<p>Endokriinsüsteemi häired</p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>hüpotüreoidism, hüpertüreoidism</p>

Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>sage</i>	anoreksia
Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>teadmata</i>	abstsess süstekohal ¹
Vaskulaarsed häired	
<i>sage</i>	õhetus
<i>teadmata</i>	vasodilatatsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>väga sage</i>	gripilaadsed sümptomid, püreeksia ² , külmavärinad ² , higistamine ²
<i>sage</i>	valu süstekohal, erütem süstekohal, verevalum süstekohal, asteenia ² , valu, väsimus ² , haigus, öine higistamine
<i>aeg-ajalt</i>	kipitus süstekohal
<i>teadmata</i>	reaktsioon süstekohal, põletik süstekohal, tselluliit süstekohal ¹ , nekroos süstekohal, veritsemine süstekohal, valu rinnus
Immuunsüsteemi häired	
<i>teadmata</i>	anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk, ülitundlikkusreaktsioonid (angioödeem, düspnoe, nõgestõbi, lööve, kihelev lööve)
Maksa ja sapiteede häired	
<i>teadmata</i>	maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatiit, autoimmuunne hepatiit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>aeg-ajalt</i>	metrorraagia, menorraagia
Psühhiaatrilised häired	
<i>sage</i>	depressioon (vt lõik 4.4), unetus
<i>teadmata</i>	suitsiid, psühhoos, ärevus, segasus, emotsionaalne labiilsus

* Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4).

† Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

¹ Täheldatud on reaktsioone süstekohal, sealhulgas valu, põletikku ja väga harva abstsessi või tselluliiti, mis võivad vajada kirurgilist sekkumist.

² Esinemissagedus on kõrgem ravi alguses.

³ AVONEX'i süstimise järgselt võib esineda süngoop – tavaliselt on tegu ühekordse episoodiga, mis ilmneb harilikult ravi alguses ega kordu järgnevatel süstimistel järel.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Lapsed

Piiratud avaldatud andmed lubavad oletada, et AVONEX'i 30 mikrogrammi i.m. kord nädalas saavate 12- kuni 16-aastaste noorukite ohutusprofiil on täiskasvanute puhul täheldatud ohutusprofiili sarnane.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamistest ei ole teatatud. Üleannustamise korral tuleb patsient jälgimiseks hospitaliseerida ja vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: interferoonid, ATC-kood: L03 AB07.

Interferoonid on looduslike valkude rühm ja neid toodetakse eukarüootsetes rakkudes vastusena viirusinfektsioonile ja teistele bioloogilistele mõjutustele. Interferoonid on antiviraalset, antiproliferatiivset ja immuunmoduleerivat toimet vahendavad tsütokiinid. Eristatakse kolme peamist interferoonide rühma: alfa, beeta ja gamma. Interferoonid alfa ja beeta klassifitseeritakse kui I tüüpi interferoonid ja interferoon gamma kui II tüüpi interferoon. Nimetatud interferoonidel on kattuvad, kuid selgelt eristatavad bioloogilised toimed. Lisaks võivad need vastavalt rakulisele sünteesikohale erineda.

Beeta-interferooni sünteesitakse erinevates rakutüüpides, kaasa arvatud fibroblastides ja makrofaagides. Looduslik beeta-interferoon ja AVONEX (interferoon beeta-1a) on glükosüleeritud ja omavad üksikut lämmastikuga seotud kompleksset süsivesikulist osa. Teiste valkude glükosüleerimine mõjutab teatavasti nende stabiilsust, aktiivsust, jaotuvust organismis ja poolväärtusaega veres. Siiski ei ole beeta-interferoon glükosüleerimisega seotud toimed lõplikult selged.

Toimemehhanism

AVONEX'i bioloogiline toime põhineb tema seostumisel inimese rakkude pinnal olevate spetsiifiliste retseptoritega. Nimetatud seostumine algatab keerulise rakusisese protsessi jada, mille tulemuseks on interferooni poolt indutseeritud mitmete geeniproductide ja markerite ekspressioon. Nendeks on MHC (*myosin heavy chain* – müosiini raske ahela) I klass, Mx-proteiin, 2'/5'-oligoadenülaadi

süntetaas, β_2 -mikroglobuliin ja neopteriin. AVONEX'iga ravitud patsientidel on vastavaid vere rakulisi fraktsioone kogutud ja mõningaid nimetatud aineid seerumis mõõdetud. AVONEX'i ühekordse lihasesisese annuse järgselt jääb nimetatud ainete sisaldus veres kõrgenenud tasemele vähemalt neljaks päevaks kuni üheks nädalaks.

Ei ole teada, kas AVONEX'i toimemehhanism SMi puhul on vahendatud samal moel nagu ülalpool kirjeldatud bioloogilised toimed, sest SMi patofüsioloogia ei ole lõplikult selge.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lüofiliseeritud AVONEX'i toimeid SMi ravis hinnati ühes platseebokontrollitud uuringus 301 patsiendil (AVONEX n=158, platseebo n=143), kellel oli ägenemistega kulgev SM, mida iseloomustati kahe või enama haiguse ägenemiseepisoodiga eelneva kolme aasta vältel või vähemalt ühe ägenemiseepisoodiga uuringusse kaasamisele eelneval aastal, kui haigus oli kestnud vähem kui 3 aastat. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle EDSS algtaase oli 1,0 kuni 3,5. Uuringu ülesehitusest tingituna jälgiti patsiente erinevate ajaperioodide jooksul. 1-aastase uuringuperioodi lõpetasid 150 ja 2-aastase uuringuperioodi lõpetasid 85 AVONEX'i saanud patsienti. Invaliiduse süvenemisega patsientide kumulatiivne protsent uuringus (Kaplan-Meieri elutabeli analüüs) teise aasta lõpuks oli platseebogrupis 35% ja AVONEX'i saanud patsientide grupis 22%. Invaliiduse süvenemist hinnati laiendatud invaliidsusseisundi skaala (EDSS) skoori suurenemisena 1,0 punkti võrra, mis püsis vähemalt kuus kuud. Uuring näitas samuti retsidiivide esinemissageduse langust aastas 1/3 võrra. Nimetatud toime ilmnis ka rohkem kui aasta kestnud ravi korral.

802 ägenemistega kulgeva SMi patsiendiga läbi viidud topeltpime randomiseeritud annustega võrdlusuuring (AVONEX 30 mikrogrammi n=402, AVONEX 60 mikrogrammi n=400) ei näidanud kliinilistes ega MRT parameetrites statistiliselt olulisi erinevusi 30 mikrogrammi ja 60 mikrogrammi suuruse annuse vahel.

Lisaks on AVONEX'i toimeid SMi ravis näidatud ka randomiseeritud topeltpimedas uuringus (AVONEX, n=193; platseebo, n=190) 383 patsiendiga, kellel esines üksik demüelinisatsiooni episood ja vähemalt 2 sobivat kollet aju MRT uuringul. AVONEX'i manustavas grupis vähenes risk saada teist episoodi. Lisaks ilmnis ka efekt MRT parameetritele. Hinnanguline risk teise episoodi tekkeks oli platseebogrupis 50% kolme aasta ja 39% kahe aasta jooksul ja AVONEX'i grupis 35% (kolm aastat) ja 21% (kaks aastat). *Post-hoc* analüüsis omasid algsel MRT uuringul vähemalt ühe Gd-küllastuva koldega ja üheksa T2 koldega 56% platseebogrupi ja 21% AVONEX'i grupi patsientidest teise episoodi tekkimiseks kaheaastast riski. Siiski ei ole AVONEX'i varajase ravi mõjud teada ka selles kõrge riskiga alagrupis, sest uuring oli üles ehitatud teise episoodi tekkimiseks kuluva aja hindamiseks, mitte aga haiguse pikaajaliseks hindamiseks. Lisaks sellele puudub ka kindel definitsioon kõrge riskiga patsiendi määratlemiseks, kuigi konservatiivse lähenemise põhjal on selleks vähemalt üheksa T2 hüperintensiivset kollet esmasel uuringul ja vähemalt üks uus T2 või üks uus Gd-küllastuv kolle vähemalt kolm kuud hiljem teostatud kontrolluuringul. Igal juhul tuleb ravi kaaluda vaid kõrge riskiga patsientidel.

Lapsed

Piiratud andmed AVONEX'i 15 mikrogrammi i.m. kord nädalas (n=8) manustamise efektiivsuse/ohutuse kohta, võrreldes mitte ravimisega (n=8), koos 4-aastase jälgimisega näitasid täiskasvanutel täheldatutega ühtivaid tulemusi, kuigi ravitud grupis tõusid EDSS näitajad 4-aastase jälgimise jooksul, mis näitas haiguse progresseerumist. Otsene võrdlus hetkel täiskasvanutele soovitatud annusega puudub.

5.2 Farmakokineetilised omadused

AVONEX'i farmakokineetilist profiili on kaudselt hinnatud interferooni antiviraalse aktiivsuse määramisega. Meetodil on omad puudused, sest see on küll tundlik interferoonile, kuid puudub spetsiifilisus beeta-interferooni suhtes. Alternatiivsed meetodid ei ole aga piisavalt tundlikud.

AVONEX'i lihasesisese manustamise järgselt avaldub suurim antiviraalne aktiivsus 5 kuni 15 tundi pärast manustamist ja see langeb poolväärtusajaga umbes 10 tundi. Kohandamisel imendumiskiirusele süstekohast on arvutuslik biosaadavus umbes 40%. Ilma vastavate kohandamisteta on arvutuslik biosaadavus kõrgem. Seega ei ole lihasesisest manustamist lubatud asendada nahaaluse manustamisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees: interferoon beeta-1a kartsinogeensuse andmed loomadel või inimestel puuduvad.

Krooniline mürgistus: 26-nädalases kroonilise toksilisuse uuringus reesusahvidega, kellele manustati ravimit lihasesiselt üks kord nädalas koos teise immunomoduleeriva aine, CD40-vastase ligandi monoklonaalse antikehaga, ei saadud immuunvastust beeta-1a interferooni suhtes ega täheldatud toksilisuse nähte.

Lokaalne talutavus: loomadel ei ole hinnatud lihasesisest ärritust korduval manustamisel samasse süstekohata.

Mutagenees: läbi on viidud olulised, ent piiratud arv mutageneesi teste. Tulemused on olnud negatiivsed.

Fertiilsuse häired: interferoon beeta-1a seotud vormiga on viidud läbi fertiilsuse ja arengu uuringud reesusahvidel. Väga suurte annuste korral ilmsid loomadel aborti põhjustavad ja anovulatoorsed toimed. Sarnaseid reproduktiivsust mõjutavaid annusest sõltuvaid toimeid on täheldatud ka teiste alfa- ja beeta-interferoonide vormidega. Teratogeenseid ega loote arengut mõjutavaid toimeid ei ole leitud, kuid andmed interferoon beeta-1a toimete kohta pre- ja postnataalses perioodis on piiratud.

Puudub informatsioon interferoon beeta-1a toimest meeste viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat trihüdraat
Jää-äädikhape
Arginiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

MITTE LASTA KÜLMUDA.

AVONEX'i võib toatemperatuuril (15°C...30°C) hoida kuni ühe nädala.

Hoida originaalpakendis (suletud plastalus), valguse eest kaitstult (vt lõik 6.5).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml klaasist süstel (tüüp I) turvasulguriga korgi ja kolvi tihendiga (bromobutüül), mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendi sisu: karbis neli või kaksteist 0,5 ml süstlit. Iga süstal on pakitud suletud plastalusele, kus asub ka üks nõel lihasesiseseks manustamiseks.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

AVONEX on saadaval valmis süstelahusena süstlis.

Pärast külmkapist välja võtmist tuleb AVONEX'i süstlil lasta toatemperatuurini (15°C...30°C) soojeneda umbes 30 minutit.

Ärge kasutage AVONEX 30 mikrogrammi süstelahuse soojendamiseks väliseid kuumaallikaid, näiteks kuuma vett.

Kui süstelahus sisaldab tahkeid osiseid või kui see ei ole läbipaistev ja värvitu, siis ei tohi seda lahust kasutada. Lisatud on nõel lihasesisesese süsti jaoks. Ravim ei sisalda säilitusaineid. Iga AVONEX'i süstel sisaldab ainult ühte annust. Visake kasutamata jäänud ravim ära.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/97/033/003
EU/1/97/033/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. märts 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ühekordseks kasutamiseks ette nähtud pen-süstel sisaldab 30 mikrogrammi (6 miljonit TÜ) beeta-1a interferooni (*interferonum beta-1a*) 0,5 ml lahuses.

Beeta-1a interferooni kontsentratsioon on 30 mikrogrammi/0,5 ml.

Kasutades Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) rahvusvahelist interferooni standardit, sisaldab 30 mikrogrammi AVONEX'i antiviraalset aktiivsust 6 miljonit TÜ. Aktiivsus teiste standardite suhtes ei ole teada.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.

Läbipaistev ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

AVONEX on näidustatud

- Patsientide raviks, kellel on diagnoositud retsidiveeruv *sclerosis multiplex* (SM). Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama haiguse ägenemiseepisoodiga (retsidiivid) eelneva kolme aasta vältel ilma haiguse pideva progresseerumiseta retsidiivide vaheaegadel; AVONEX aeglustab puude süvenemist ja vähendab retsidiivide sagedust.
- Patsientide raviks, kellel esineb aktiivse põletikulise protsessiga üksik demüeliniseeriv episood, kui see on piisavalt tõsine, et ravi intravenoosete kortikosteroididega on põhjendatud, kui alternatiivsed diagnoosid on välistatud ja kui patsiendil on suur risk kliiniliselt kindla *sclerosis multiplex*'i kujunemiseks (vt lõik 5.1).

AVONEX-ravi tuleb progresseeruva SMi kujunemisel katkestada.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada SMi ravis kogunud arsti järelevalve all.

Annustamine

Täiskasvanud: Soovitav annus retsidiveeruva SMi raviks on 30 mikrogrammi (0,5 ml lahust), mida manustatakse intramuskulaarse (IM) süstena üks kord nädalas (vt lõik 6.6). Suurema annuse (60 mikrogrammi) manustamisel üks kord nädalas ei ole täheldatud lisakasutegurit.

Tiitrimine: Selleks, et aidata patsientidel vähendada gripilaadsete sümptomite esinemist ja raskusastet (vt lõik 4.8), võib ravi alguses teha tiitrimise. Süstliga tiitrimisel alustatakse ravi 1/4 annusega, mida

suurendatakse samaväärsete annustega üks kord nädalas, jõudes täisannuseni (30 mikrogrammi/nädalas) neljandaks nädalaks.

Alternatiivse tiitrimise graafiku puhul alustatakse ravi ligikaudu 1/2 AVONEX'i annusega üks kord nädalas enne täisannusele üleminekut. Piisava efektiivsuse saavutamiseks tuleb jõuda annuseni 30 mikrogrammi üks kord nädalas ja jääda sellele pärast esialgset tiitrimisperioodi pidama. Kui täisannus on saavutatud, võivad patsiendid hakata kasutama AVONEX PEN'i.

Enne süstimist ja 24 tunni jooksul pärast iga süsti soovitatakse kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada AVONEX'i manustamisega seotud gripilaadseid sümptomeid. Nimetatud sümptomid esinevad tavaliselt ravi esimestel kuudel.

Lapsed: AVONEX'i ohutus ja efektiivsus noorukitel vanuses 12 kuni 16 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

AVONEX'i ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad: Kliinilistes uuringutes pole osalenud piisav hulk 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kogutud andmete põhjal otsustada, kas eakate ravivastus erineb noorematest. Kui aga arvestada, kuidas toimeaine organismist eritub, puudub teoreetiline põhjus eakatel annuseid muuta.

Manustamisviis

Käesoleval ajal ei ole teada, kui kaua peaks ravi kestma. Patsiente tuleb kliiniliselt hinnata kaks aastat kestnud ravi järel ja pikaajase ravi otsus tehakse raviarsti poolt igal individuaalsel juhul eraldi. Ravi tuleb katkestada juhul, kui patsiendil tekib krooniline progresseeruv SM.

AVONEX PEN on pen-süstel, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ja seda tohib kasutada alles peale vastava väljaõppe läbimist.

Soovitav lihasesisene süstimiskoht, kasutades AVONEX PEN'i, on reie ülaosa väline lihas. Süstekohta peaks iga nädal muutma.

AVONEX'i manustamisel AVONEX PEN'iga tuleb järgida pakendi infolehes olevaid juhiseid.

4.3 Vastunäidustused

- Patsiendi varasem ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Hetkel raske depressiooniga ja/või suitsiidikalduvusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

AVONEX'i manustamisel patsientidele, kes hetkel kannatavad või on kannatanud depressiivsete häirete all, tuleks olla ettevaatlik, eelkõige kui neil on esinenud suitsiidikalduvuste eelsündmusi (vt lõik 4.3). SMiga populatsioonis ja seoses interferooni kasutamisega depressiooni ja suitsiidikalduvuste esinemissagedus teadaolevalt suureneb. Patsientidele tuleb soovitada teatada ravimi välja kirjutanud arstile viivitamata mis tahes depressiooni sümptomitest ja/või enesetapumõtetest.

Patsiendid, kellel täheldatakse depressiooni, peaksid ravi ajal olema kõrgendatud järelevalve all ning saama vastavat ravi. Kaaluda tuleks AVONEX'iga ravi katkestamist (vt ka lõigud 4.3 ja 4.8).

Ettevaatlik tuleb olla ka AVONEX'i manustamisel varasema krampidega kulgeva haigusega patsientidele ja antiepileptikumide saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia antiepileptikumidega piisavalt kontrollile ei allu (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

AVONEX'i manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega ning tõsise müelosupressiooniga patsientidele tuleb olla ettevaatlik ja neid ravi ajal hoolikalt jälgida.

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avaldusid trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest teatati ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib ilmneda mõni nädal kuni mitu aastat pärast beeta-interferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad trombotsütopeenia, hüpertensiooni taasavaldumine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasusseisund, parees) ning neerufunktsiooni kahjustus. Trombootilisele mikroangiopaatialle viitavad leiud on muuhulgas trombotsüütide arvu vähenemine, hemolüüsi tõttu laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse tõus seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmentatsioonid) vere ägepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel lisaks veel kontrollida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere ägepreparaate ja neerufunktsiooni. Kui trombootilise mikroangiopaatia diagnoos leiab kinnitust, tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Avonex-ravi kohe lõpetada.

Nefrootiline sündroom: ravi ajal beeta-interferooni toodetega on teatatud nefrootilise sündroomi juhtumitest, mille aluseks on erinevad nefropaatiad, sealhulgas kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (FSGS), haiguse minimaalne muutus (MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (MGN). Juhtumitest teatati ravi erinevatel etappidel ning need võivad ilmneda ka pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooniga. Soovitatav on perioodiliselt jälgida varaseid märke või sümptomeid, nt tursed, proteiinuuria ja neerufunktsiooni kahjustus, eriti patsientidel, kellel on suurenenud risk haigestuda neeruhaigusesse. Nefrootilise sündroomi ilmnemisel on vajalik kohene ravi ning kaaluda tuleks ravi katkestamist Avonex'iga.

Interferoon beetaga seoses on turuletulekujärgselt teatatud maksakahjustustest, sealhulgas maksaensüümide kõrgendatud tasemest vereseerumis, hepatiidist, autoimmuunsest hepatiidist ja maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8). Mõningatel juhtudel on kõnealused reaktsioonid esinenud juhul, kui lisaks kasutatakse teisi ravimpreparaate, mida on seostatud maksakahjustustega. Võimalikku kaasuvat toimet mitme ravimpreparaadi või teiste hepatotoksiliste ainete (nt alkohol) samaaegsel kasutamisel ei ole kindlaks määratud. Patsiente tuleks maksakahjustuste avastamiseks põhjalikult kontrollida ning rakendada ettevaatust interferoonide kasutamisel samaaegselt teiste ravimipreparaatidega, mida on seostatud maksakahjustustega.

Südamehaigusega (nt stenokardia, südame paispuudulikkusega või arütmia) patsiente tuleb AVONEX-ravi ajal hoolikalt nimetatud kliiniliste seisundite süvenemise suhtes jälgida. AVONEX'ist tingitud gripilaadse seisundi sümptomid võivad osutada südamehaigetele patsientidele koormavaks.

Interferoonide kasutamisel võivad tekkida muutused laboratoorses analüüsis. Seetõttu on soovitatav lisaks tavapärasele SMiga patsiendi jälgimises kasutatavatele analüüsidele määrata AVONEX-ravi ajal ka täisvere analüüs koos verevalemiga, trombotsüütide arv ja biokeemilised analüüsid, kaasa arvatud maksafunktsiooni testid. Müelosupressiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks sagedasem verepildi ja trombotsüütide arvu kontroll.

Patsientidel võivad tekkida AVONEX'i vastased antikehad. Mõnedel neist patsientidest vähendavad antikehad interferoon beeta-1a aktiivsust *in vitro* (neutraliseerivad antikehad). Neutraliseerivad antikehad on seotud AVONEX'i bioloogiliste toimete vähenemisega *in vivo* ja võivad olla seotud kliinilise efektiivsuse langusega. Oletatavasti saavutatakse neutraliseerivate antikehade esinemise platoo 12 kuud kestnud ravi järel. Kuni kolm aastat AVONEX-ravi saanud patsientide andmete kohaselt esinevad neutraliseerivad antikehad umbes 5...8%.

Erinevate seerumi interferoonivastaste antikehade määramismeetodite kasutamine piirab võimalust võrrelda erinevate toodete antigeensust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole inimestel läbi viidud.

Samuti pole süstemaatiliselt uuritud AVONEX'i koostoimeid adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) ega kortikosteroididega. Kliinilised uuringud näitavad, et SMiga patsientidele võib ägenemiste ajal manustada AVONEX'i ja kortikosteroide või AKTHd.

Inimestel ja loomadel on kirjeldatud maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsuse vähenemist interferoonide toimetel. Ahvidel hinnati AVONEX'i suure annuse toimeid P450-st sõltuvale metabolismile ja muutusi maksa metaboliseerimisvõimes ei leitud. AVONEX'i tuleb ettevaatlikult manustada koos kitsa terapeutilise indeksiga ja oluliselt maksa tsütokroom P450 eliminatsioonüsteemist sõltuvate ravimitega, nt teatud klassi antiepileptikumide ja antidepressantidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk registritest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (enam kui 1000 raseduse tulemused) ei näita pärast rasestumiselset või raseduse esimese trimestri aegset kokkupuudet beetainterferooniga suurte kaasasündinud arenguhäirete esinemisriski suurenemist. Kuid kokkupuute kestus raseduse esimesel trimestril ei ole selge, kuna andmete kogumise ajal oli beetainterferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ning raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Andmed kokkupuudete kohta raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on väga piiratud.

Loomkatsete andmed (vt lõik 5.3) näitavad võimalikku iseenesliku aborti suurenenud riski. Praegu kättesaadavate andmete alusel ei ole võimalik adekvaatselt hinnata beetainterferooniga kokkupuutuvate rasedate naiste iseenesliku aborti riski, kuid senised andmed ei näita riski suurenemist.

Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda Avonex'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Kättesaadav piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beetainterferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et inimese rinnapiima eritava beeta-1a-interferooni tase ei ole märkimisväärne. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei eeldata.

Avonex'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Beeta-1a interferooni seotud vormiga on viidud läbi fertiilsuse ja arengu uuringud reesusahvidel. Väga suurte annuste korral ilmnesid loomadel aborti põhjustavad ja anovulatoorsed toimed (vt lõik 5.3). Puudub informatsioon beeta-1a interferooni toimest meeste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AVONEX'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Kesk- ja perifeersüsteemiga seotud kõrvaltoimed võivad selles suhtes tundlikel patsientidel mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige levinumad kõrvaltoimed seoses AVONEX'i kasutamisega on gripilaadsed sümptomid. Gripisümptomitena on kõige sagedamini täheldatud müalgia, palavikku, külmavärinaid, higistamist, asteeniat, peavalu ja iiveldust. AVONEX'i annuse tiitrimine ravi alguses vähendab tõestatult gripilaadsete sümptomite raskusastet ja esinemist. Gripilaadsed sümptomid väljenduvad üldiselt tugevamalt ravi alguses ja nende esinemissagedus väheneb ravi kestel.

Süstejärgselt võib esineda mööduvaid neuroloogilisi sümptomeid, mis võivad jälgendada hulgiskleroosi ägenemisi. Kõigis ravietaappides võib esineda mööduvaid hüpertooniat ja/või tahtlikke liigutusi takistavaid raske lihaskrampide episoodide. Need episoodid on piiratud kestusega, ajaliselt seotud süstimisega ning võivad järgnevat süstimist järel korduda. Mõningatel juhtudel on kõnealused sümptomid seotud gripilaadsete sümptomitega.

Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendatakse patsiendiaastates vastavalt järgmistele kategooriatele:

- Väga sage ($\geq 1/10$ patsiendiaastat);
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ patsiendiaastat);
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ patsiendiaastat);
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ patsiendiaastat);
- Väga harv ($< 1/10\ 000$ patsiendiaastat);
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Patsiendiaeg on üksikute ajaühikute summa, mille vältel uuringus osalev patsient on saanud AVONEX'i enne kõrvalnähu tekkimist. Näiteks 100 patsiendiaastast võib rääkida 100 patsiendi puhul, keda raviti ühe aasta vältel või 200 patsiendi puhul, keda raviti pool aastat.

Järgmises tabelis on esitatud uuringutes esinenud kõrvaltoimed (kliinilised uuringud ja vaatlusuuringud, mille jälgimisperiood kestis kaks kuni kuus aastat) ja muud teadmata sagedusega kõrvaltoimed turult saadud spontaansete teadete kohaselt.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Uuringud	
<i>sage</i>	alanenud lümfotsüütide tase, alanenud valgete vereliblede tase, alanenud neutrofiilide tase, alanenud hematokriti tase, vere kõrgeenenud kaaliumisisaldus, urealämmastiku kõrgeenenud tase veres
<i>aeg-ajalt</i>	alanenud trombotsüütide tase
<i>teadmata</i>	kehakaalu langus, kehakaalu tõus, kõrvalekalded maksa talitluse testide tulemustes
Südame häired	
<i>teadmata</i>	kardiomiopaatia, südame paispuudulikkus (vt lõik 4.4), südamepekslemine, arütmia, tahhükardia

<p>Vere ja lümfisüsteemi häired</p> <p><i>teadmata</i></p> <p><i>harv</i></p>	<p>pantsütopeenia, trombotsütopeenia</p> <p>trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom.*</p>
<p>Närvisüsteemi häired</p> <p><i>väga sage</i></p> <p><i>sage</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>peavalu²</p> <p>lihasspasmid, hüpoesteesia</p> <p>neuroloogilised sümptomid, sünkoop³, hüpertoonia, peeringlus, paresteesia, krambid, migreen</p>
<p>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</p> <p><i>sage</i></p> <p><i>harv</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>rinorröa</p> <p>düspnoe</p> <p>pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon[†]</p>
<p>Seedetrakti häired</p> <p><i>sage</i></p>	<p>oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus²</p>
<p>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</p> <p><i>sage</i></p> <p><i>aeg-ajalt</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>lööve, kõrgenenud higieritus, kontusioon</p> <p>alopeetsia</p> <p>angioneurootiline ödeem, kihelus, vesikulaarne lööve, nõgestõbi, psoriaasi süvenemine</p>
<p>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</p> <p><i>sage</i></p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>lihaskramp, kaelavalu, müalgia², artralgia, valu jäsemetes, seljavalu, lihasjäikus, skeletilihaste jäikus</p> <p>süsteemne erütematoosluupus, lihasnõrkus, artriit</p>
<p>Neerude ja kuseteede häired</p> <p><i>harv</i></p>	<p>nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos (vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“)</p>
<p>Endokriinsüsteemi häired</p> <p><i>teadmata</i></p>	<p>hüpotüreoidism, hüpertüreoidism</p>

Ainevahetus- ja toitumishäired	
<i>sage</i>	anoreksia
Infektsioonid ja infestatsioonid	
<i>teadmata</i>	abstsess süstekohal ¹
Vaskulaarsed häired	
<i>sage</i>	õhetus
<i>teadmata</i>	vasodilatatsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>väga sage</i>	gripilaadsed sümptomid, püreeksia ² , külmavärinad ² , higistamine ²
<i>sage</i>	valu süstekohal, erüteem süstekohal, verevalum süstekohal, asteenia ² , valu, väsimus ² , haigus, öine higistamine
<i>aeg-ajalt</i>	kipitus süstekohal
<i>teadmata</i>	reaktsioon süstekohal, põletik süstekohal, tselluliit süstekohal ¹ , nekroos süstekohal, veritsemine süstekohal, valu rinnus
Immuunsüsteemi häired	
<i>teadmata</i>	anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk, ülitundlikkusreaktsioonid (angioödeem, düspnoe, nõgestõbi, lööve, kihelev lööve)
Maksa ja sapiteede häired	
<i>teadmata</i>	maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatiit, autoimmuunne hepatiit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>aeg-ajalt</i>	metrorraagia, menorraagia
Psühhiaatrilised häired	
<i>sage</i>	depressioon (vt lõik 4.4), unetus
<i>teadmata</i>	suitsiid, psühhoos, ärevus, segasus, emotsionaalne labiilsus

* Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4).

† Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

¹ Täheldatud on reaktsioone süstekohal, sealhulgas valu, põletikku ja väga harva abstsessi või tselluliiti, mis võivad vajada kirurgilist sekkumist.

² Esinemissagedus on kõrgem ravi alguses.

³ AVONEX'i süstimise järgselt võib esineda süngoop – tavaliselt on tegu ühekordse episoodiga, mis ilmneb harilikult ravi alguses ega kordu järgnevatel süstimistel järel.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Lapsed

Piiratud avaldatud andmed lubavad oletada, et AVONEX'i 30 mikrogrammi i.m. kord nädalas saavate 12- kuni 16-aastaste noorukite ohutusprofiil on täiskasvanute puhul täheldatud ohutusprofiili sarnane.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu

4.9 Üleannustamine

Üleannustamistest ei ole teatatud. Üleannustamise korral tuleb patsient jälgimiseks hospitaliseerida ja vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: interferoonid, ATC-kood: L03 AB07.

Interferoonid on looduslike valkude rühm ja neid toodetakse eukarüootsetes rakkudes vastusena viirusinfektsioonile ja teistele bioloogilistele mõjutustele. Interferoonid on antiviraalset, antiproliferatiivset ja immuunmoduleerivat toimet vahendavad tsütokiinid. Eristatakse kolme peamist interferoonide rühma: alfa, beeta ja gamma. Interferoonid alfa ja beeta klassifitseeritakse kui I tüüpi interferoonid ja interferoon gamma kui II tüüpi interferoon. Nimetatud interferoonidel on kattuvad, kuid selgelt eristatavad bioloogilised toimed. Lisaks võivad need vastavalt rakulisele sünteesikohale erineda.

Beeta-interferooni sünteesitakse erinevates rakutüüpides, kaasa arvatud fibroblastides ja makrofaagides. Looduslik beeta-interferoon ja AVONEX (interferoon beeta-1a) on glükosüleeritud ja omavad üksikut lämmastikuga seotud kompleksset süsivesikulist osa. Teiste valkude glükosüleerimine mõjutab teatavasti nende stabiilsust, aktiivsust, jaotuvust organismis ja poolväärtusaega veres. Siiski ei ole beeta-interferoon glükosüleerimisega seotud toimed lõplikult selged.

Toimemehhanism

AVONEX'i bioloogiline toime põhineb tema seostumisel inimese rakkude pinnal olevate spetsiifiliste retseptoritega. Nimetatud seostumine algatab keerulise rakusiseste protsesside jada, mille tulemuseks on interferooni poolt indutseeritud mitmete geeniproductide ja markerite ekspressioon. Nendeks on MHC (*myosin heavy chain* – müosiini raske ahela) I klass, Mx-proteiin, 2'/5'-oligoadenülaadi

süntetaas, β_2 -mikroglobuliin ja neopteriin. AVONEX'iga ravitud patsientidel on vastavaid vere rakulisi fraktsioone kogutud ja mõningaid nimetatud aineid seerumis mõõdetud. AVONEX'i ühekordse lihasesisese annuse järgselt jääb nimetatud ainete sisaldus veres kõrgenenud tasemele vähemalt neljaks päevaks kuni üheks nädalaks.

Ei ole teada, kas AVONEX'i toimemehhanism SMi puhul on vahendatud samal moel nagu ülalpool kirjeldatud bioloogilised toimed, sest SMi patofüsioloogia ei ole lõplikult selge.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lüofiliseeritud AVONEX'i toimeid SMi ravis hinnati ühes platseebokontrollitud uuringus 301 patsiendil (AVONEX n=158, platsebo n=143), kellel oli ägenemistega kulgev SM, mida iseloomustati kahe või enama haiguse ägenemiseepisoodiga eelneva kolme aasta vältel või vähemalt ühe ägenemiseepisoodiga uuringusse kaasamisele eelneval aastal, kui haigus oli kestnud vähem kui 3 aastat. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle EDSS algtase oli 1,0 kuni 3,5. Uuringu ülesehitusest tingituna jälgiti patsiente erinevate ajaperioodide jooksul. 1-aastase uuringuperioodi lõpetasid 150 ja 2-aastase uuringuperioodi lõpetasid 85 AVONEX'i saanud patsienti. Invaliiduse süvenemisega patsientide kumulatiivne protsent uuringus (Kaplan-Meieri elutabeli analüüs) teise aasta lõpuks oli platseebogrupis 35% ja AVONEX'i saanud patsientide grupis 22%. Invaliiduse süvenemist hinnati laiendatud invaliidsusseisundi skaala (EDSS) skoori suurenemisena 1,0 punkti võrra, mis püsis vähemalt kuus kuud. Uuring näitas samuti retsidiivide esinemissageduse langust aastas 1/3 võrra. Nimetatud toime ilmnis ka rohkem kui aasta kestnud ravi korral.

802 ägenemistega kulgeva SMi patsiendiga läbi viidud topeltpime randomiseeritud annustega võrdlusuuring (AVONEX 30 mikrogrammi n=402, AVONEX 60 mikrogrammi n=400) ei näidanud kliinilistes ega MRT parameetrites statistiliselt olulisi erinevusi 30 mikrogrammi ja 60 mikrogrammi suuruse annuse vahel.

Lisaks on AVONEX'i toimeid SMi ravis näidatud ka randomiseeritud topeltpimedas uuringus (AVONEX, n=193; platsebo, n=190) 383 patsiendiga, kellel esines üksik demüelinisatsiooni episood ja vähemalt 2 sobivat kollet aju MRT uuringul. AVONEX'i manustavas grupis vähenes risk saada teist episoodi. Lisaks ilmnis ka efekt MRT parameetritele. Hinnanguline risk teise episoodi tekkeks oli platseebogrupis 50% kolme aasta ja 39% kahe aasta jooksul ja AVONEX'i grupis 35% (kolm aastat) ja 21% (kaks aastat). *Post-hoc* analüüsis omasid algsel MRT uuringul vähemalt ühe Gd-küllastuva koldega ja üheksa T2 koldega 56% platseebogrupi ja 21% AVONEX'i grupi patsientidest teise episoodi tekkimiseks kaheaastast riski. Siiski ei ole AVONEX'i varajase ravi mõjud teada ka selles kõrge riskiga alagrupis, sest uuring oli üles ehitatud teise episoodi tekkimiseks kuluva aja hindamiseks, mitte aga haiguse pikaajaliseks hindamiseks. Lisaks sellele puudub ka kindel definitsioon kõrge riskiga patsiendi määratlemiseks, kuigi konservatiivse lähenemise põhjal on selleks vähemalt üheksa T2 hüperintensiivset kollet esmasel uuringul ja vähemalt üks uus T2 või üks uus Gd-küllastuv kolle vähemalt kolm kuud hiljem teostatud kontrolluuringul. Igal juhul tuleb ravi kaaluda vaid kõrge riskiga patsientidel.

Lapsed

Piiratud andmed AVONEX'i 15 mikrogrammi i.m. kord nädalas (n=8) manustamise efektiivsuse/ohutuse kohta, võrreldes mitte ravimisega (n=8), koos 4-aastase jälgimisega näitasid täiskasvanutel täheldatutega ühtivaid tulemusi, kuigi ravitud grupis tõusid EDSS näitajad 4-aastase jälgimise jooksul, mis näitas haiguse progresseerumist. Otsene võrdlus hetkel täiskasvanutele soovitatud annusega puudub.

5.2 Farmakokineetilised omadused

AVONEX'i farmakokineetilist profiili on kaudselt hinnatud interferooni antiviraalse aktiivsuse määramisega. Meetodil on omad puudused, sest see on küll tundlik interferoonile, kuid puudub spetsiifilisus beeta-interferooni suhtes. Alternatiivsed meetodid ei ole aga piisavalt tundlikud.

AVONEX'i lihasesisesel manustamisel järgselt avaldub suurim antiviraalne aktiivsus 5 kuni 15 tundi pärast manustamist ja see langeb poolväärtusajaga umbes 10 tundi. Kohandamisel imendumiskiirusele süstekohast on arvutuslik biosaadavus umbes 40%. Ilma vastavate kohandamisteta on arvutuslik biosaadavus kõrgem. Seega ei ole lihasesisest manustamist lubatud asendada nahaaluse manustamisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees: interferoon beeta-1a kartsinogeensuse andmed loomadel või inimestel puuduvad.

Krooniline mürgistus: 26-nädalases kroonilise toksilisuse uuringus reesusahvidega, kellele manustati ravimit lihasesiseselt üks kord nädalas koos teise immunomoduleeriva aine, CD40-vastase ligandi monoklonaalse antikehaga, ei saadud immuunvastust beeta-1a interferooni suhtes ega täheldatud toksilisuse nähte.

Lokaalne talutavus: loomadel ei ole hinnatud lihasesisest ärritust korduval manustamisel samasse süstekohata.

Mutagenees: läbi on viidud olulised, ent piiratud arv mutageneesi teste. Tulemused on olnud negatiivsed.

Fertiilsuse häired: interferoon beeta-1a seotud vormiga on viidud läbi fertiilsuse ja arengu uuringud reesusahvidel. Väga suurte annuste korral ilmsid loomadel aborti põhjustavad ja anovulatoorsed toimed. Sarnaseid reproduktiivsust mõjutavaid annusest sõltuvaid toimeid on täheldatud ka teiste alfa- ja beeta-interferoonide vormidega. Teratogeenseid ega loote arengut mõjutavaid toimeid ei ole leitud, kuid andmed interferoon beeta-1a toimete kohta pre- ja postnataalses perioodis on piiratud.

Puudub informatsioon interferoon beeta-1a toimest meeste viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaat trihüdraat
Jää-äädikhape
Arginiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

MITTE LASTA KÜLMUDA.

AVONEX PEN sisaldab AVONEX'i süstlit ja seda tuleb hoida külmkapis.

Kui külmkappi ei ole võimalik kasutada, võib AVONEX PEN'i hoida ka toatemperatuuril (vahemikus

15°C...30°C) kuni üks nädal.

Hoida AVONEX PEN'i sisemises karbis, valguse eest kaitstult (vt lõik 6.5).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

AVONEX PEN, mis on ühekordseks kasutamiseks ette nähtud vedruga pen-süstal, sisaldab AVONEX'i süstlit. Pen-süstli sees olev süstal on 1 ml klaasist süstel (tüüp I) turvasulguriga korgi ja kolvi tihendiga (bromobutüül), mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendi suurus: iga ühekordseks kasutuseks mõeldud AVONEX PEN on pakitud eraldi karpi koos ühe süstlanõela ja pen-süstli kattega. AVONEX PEN on saadaval neljast või kaheteistkümnest karbist koosneva komplektina.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks: AVONEX PEN sisaldab süstelahust süstlis.

Pärast külmpakist välja võtmist tuleb AVONEX PEN'il lasta toatemperatuurini (15°C kuni 30°C) soojeneda ligikaudu 30 minutit.

Ärge kasutage AVONEX 30 mikrogrammi süstelahuse soojendamiseks väliseid kuumaallikaid, näiteks kuuma vett.

Iga ühekordseks kasutuseks mõeldud eeltäidetud pen-süstel sisaldab üht annust AVONEX'i. Süstelahust on võimalik näha läbi AVONEX PEN'il oleva ovaalse ravimi displei akna. Kui süstelahus sisaldab tahkeid osiseid või kui see ei ole läbipaistev ja värvitu, siis ei tohi seda pen-süstlit kasutada. Lisatud on süstlanõel. Ravim ei sisalda säilitusaineid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/97/033/005
EU/1/97/033/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. märts 1997
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. märts 2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Biogen Inc., 250 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA.

Biogen Inc., 5000 Davis Drive, POB 14627, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, USA.

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS, Biogen Allé 1, DK-3400 Hillerød, Taani

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED



1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus

Interferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 0,5 ml süstel sisaldab 30 mikrogrammi (6 miljonit TÛ) beeta-1a interferooni.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape, arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

Karp nelja süstliga, 0,5 ml.

Karp kaheteistkümne süstliga, 0,5 ml.

Iga süstal on pakitud suletud plastalusele, kus asub ka üks süstenõel lihasesiseseks manustamiseks.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

AVONEX'i võib toatemperatuuril (15°C...30°C) hoida kuni ühe nädala.

MITTE LASTA KÜLMUDA.

Hoida originaalpakendis (suletud plastalus), valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/97/033/003 4 tk pakendis
EU/1/97/033/004 12 tk pakendis

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

avonex

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus

Interferonum beta-1a

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Biogen Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Intramuskulaarne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida külmkapis.

AVONEX'i võib toatemperatuuril (15°C...30°C) hoida kuni ühe nädala.

MITTE LASTA KÜLMUDA.

Hoida originaalpakendis (suletud plastalus), valguse eest kaitstult.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus

Interferonum beta-1a

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Vt pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

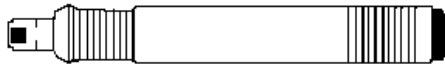
5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE KARP



1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

Interferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 30 mikrogrammi (6 miljonit TÜ) beeta-1a interferooni 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape, arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

4 pen-süstlit. Iga üksikpakk sisaldab 1 Avonex Pen'i, süstlanõela ja pen-süstli katet.

12 pen-süstlit. Iga üksikpakk sisaldab 1 Avonex Pen'i, süstlanõela ja pen-süstli katet.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Avonex Pen'i võib hoida toatemperatuuril (vahemikus 15°C...30°C) kuni üks nädal.

Tundlik valgusele. Hoidke Avonex Pen'i originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/97/033/005 4 tk pakendis
EU/1/97/033/006 12 tk pakendis

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

avonex pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

Interferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga pen-süstel sisaldab 30 mikrogrammi (6 miljonit TÜ) beeta-1a interferooni 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape, arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Osa suuremast pakist. Ei tohi müüa eraldi.

Süstelahus pen-süstlis.

Avonex Pen, süstlanõel ja pen-süstli kate.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Avonex Pen'i võib hoida toatemperatuuril (vahemikus 15°C...30°C) kuni üks nädal.

Tundlik valgusele. Hoidke Avonex Pen'i originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

avonex pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PENI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

Interferonum beta-1a

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Vt pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus

Beeta-1a interferoon (*interferonum beta-1a*)

Süstel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Isegi kui te olete Avonex'i varem kasutanud, võib teave olla osaliselt muutunud.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

(Märkused)

Käesolevas infolehes tehakse aeg-ajalt muudatusi.

Palun kontrollige ravimi saamisel iga kord, kas infolehte on uuendatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AVONEX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AVONEX'i kasutamist
3. Kuidas AVONEX'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AVONEX'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kuidas AVONEX'i süstida

1. Mis ravim on AVONEX ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on AVONEX

Avonex'i toimeaine on valk *beeta-1a interferoon*. Interferoonid on kehas moodustuvad looduslikud ained, mis aitavad teid kaitsta infektsioonide ja haiguste eest. Avonex'is sisalduv valk koosneb täpselt samadest koostisainetest kui teie kehas leiduv interferoon beeta.

Milleks AVONEX'i kasutatakse

Avonex'i kasutatakse hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex - SM*) raviks. Ravi Avonex'iga võib aidata ära hoida haiguse süvenemist, kuigi see hulgiskleroosi välja ei ravi.

SMi sümptomid on igal patsiendil erinevad. Nende hulka võivad kuuluda:

- Tasakaalutuse tunne või peapööritus, kõndimishäired, liigeste jäikus ja spasmid, väsimus, näo, käte või jalgade tuimus
- Äge või krooniline valu, põie- või soolteprobleemid, seksuaalfunktsiooni häired ja nägemishäired
- Mõtlemis- ja keskendumisraskused, depressioon.

SM kaldub ka aeg-ajalt ägenema: seda nimetatakse retsidiiviks.

(Märkused)

Avonex'i toime avaldub kõige paremini siis, kui kasutate seda regulaarselt samal ajal üks kord nädalas.

Ärge katkestage ravi Avonex'iga neuroloogiga eelnevalt konsulteerimata.

Avonex võib aidata vähendada ägenemiste arvu ja aeglustada SMi mõju puude süvenemisele.

Teie arst annab teile nõu, kui kaua te võite Avonex'i kasutada ja millal võite selle kasutamise katkestada.

Kuidas AVONEX toimib

Hulgisklerosis on seotud (pea- või seljaaju) närvikahjustusega. SM korral reageerib teie keha kaitsesüsteem keha enda müeliini – närvikiude ümbritseva „isolatsioonikihi“ vastu. Müeliini kahjustused häirivad aju ja teiste kehaosade vahelist teabevahetust. See põhjustabki SMi sümptomeid. Näib, et Avonex'i toime takistab teie keha kaitsesüsteemi müeliini ründamast.

2. Mida on vaja teada enne AVONEX'i kasutamist

Ärge kasutage AVONEX'i:

- **Kui te olete** interferoon beeta või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- **Kui teil on raske depressioon** või mõtlete enesetapule.

Kui mõni neist seisunditest puudutab teid, rääkige sellest kohe arstile.

(Märkused)

Avonex ja allergilised reaktsioonid. Kuna Avonex põhineb valgul, on teatav võimalus allergilise reaktsiooni tekkimiseks.

Lähemalt depressioonist. Kui teil on raske depressioon või enesetapumõtted, ei tohi te Avonex'i kasutada.

Kui teil on depressioon, võib arst teile siiski Avonex'i määrata, kuid tähtis on arstile rääkida, kui teil on olnud depressioon või muid sarnaseid meeleolu mõjutavaid häireid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Avonex'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on olnud:

- **Depressioon** või teie meeleolu mõjutavad probleemid
- **Enesetapumõtted**

Meeleolumuutustest, enesetapumõtetest, ebatavalisest kurbuse-, ärevuse- või väärtusetusetundest tuleb kohe arstile teatada.

- **Epilepsia** või muud krampidega kulgevad haigused, mis ravimitele ei allu
- **Tõsised maksa- või neeruprobleemid**
- **Valgete vereliblede või vereliistakute vähesus**, millega võib kaasneda suurenenud risk infektsioonide, verejooksu või aneemia tekkeks
- **Südameprobleemid**, mille sümptomitena võivad tekkida valu rinnus (*rinnaangiin*), seda eelkõige füüsilisel koormusel; tursed pahkluu piirkonnas, hingeldus (*südame paispuudulikkus*) või ebaregulaarne südamerütm (*südamerütm häired*).

Rääkige arstile, kui teil on mõni neist seisunditest või kui selline seisund Avonex'i kasutades süveneb.

Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala kuni mitme aasta jooksul pärast Avonex-ravi alustamist.

Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide arvu määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Rääkige arstile, et te kasutate Avonex'i:

- **Kui teil tehakse vereanalüüsi, sest Avonex võib analüüsides tulemusi mõjutada**

(Märkused)

Mõnikord peate teistele meditsiinitöötajatele meelde tuletama, et teid ravitakse Avonex'iga. Näiteks kui teile määratakse teisi ravimeid või kui teile tehakse vereanalüüsi, võib Avonex teiste ravimite toimet või analüüsitulemusi mõjutada.

Muud ravimid ja AVONEX

Rääkige oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta teisi ravimeid, eriti epilepsia- või depressiooniravimeid. Avonex võib mõjutada nende või need Avonex'i toimet. See puudutab ka ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei eeldata. Avonex'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearingluse korral ärge autot juhtige. Avonex tekitab mõnedel inimestel pearinglust. Pearingluse või muude kõrvaltoimete tekkimisel, mis võivad teie võimeid mõjutada, hoiduge auto juhtimisest ja masinate käsitlemisest.

Oluline teave mõningate AVONEX'i koostisainete suhtes

See ravim on praktiliselt naatriumivaba. Ravimi üks nädalaannus sisaldab vähem kui 23 mg (1 mmol) naatriumi.

3. Kuidas AVONEX'i kasutada

Soovitatav annus

Üks Avonex'i süst üks kord nädalas.

Võimalusel tuleb Avonex'i manustada igal nädalal samal ajal ja samal päeval.

Mitte kasutada lastel

Avonex'i ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel.

Kui te olete otsustanud alustada ravi Avonex'iga, võib teie arst teile anda Avostartclip'i tiitrimiskomplekti. Avostartclip kinnitub süstla peale ja võimaldab teil ravi alustades Avonex'i kogust järk-järgult suurendada. See aitab piirata gripilaadsete sümptomite esinemist, mis mõnel inimesel Avonex'i kasutamise alustamisel tekivad. Teie raviarst või medõde aitab teil Avostartclip'i

tiitrimiskomplekti kasutada.

(Märkused)

Avonex'i manustamise alustamine

Kui te ei ole Avonex'i varem kasutanud võib teie arst teil soovitada annust järk-järgult suurendada, nii et te kohanete Avonex'i toimetega enne täisannuse manustamist. Teile antakse selleks Avostartclip'i tiitrimiskomplekt. Avostartclip'i dosaatorid võib kinnitada süstlale, mis võimaldab vähendatud Avonex'i annuse süstimist ravi alguses. Iga Avostartclip'i tohib kasutada ainult ühe korra ja seejärel tuleb see koos süstlasse jäänud Avonex'iga ära visata. Täpsema kasutamise kohta pidage nõu oma arstiga.

Iseenda süstimine

Avonex'i võite arsti abita endale ise süstida, juhul kui arst on seda teile õpetanud. Käesoleva infolehe lõpus on esitatud juhised selle kohta, kuidas ennast ise süstida (vt lõik 7 „Kuidas AVONEX'i süstida“).

Kui teil tekib raskusi süstla käsitlemisega, pidage arstiga nõu. Ta võib teid aidata.

(Märkused)

Avonex'i süstimist on üksikasjalikumalt kirjeldatud käesoleva infolehe lõpus.

Teistsugune nõel:

Avonex'i pakendis on ka süstlanõel. Arst võib teile määrata lühema ja peenema nõela, olenevalt teie kehatüübist. Pidage nõu oma arstiga, kas see võiks teie puhul olla vajalik.

Kui teil on süstalt raske käsitseda, küsige arstilt süstlakäepideme kasutamise kohta. See on spetsiaalne hoidik, mille abil on parem Avonex'i süstida.

Kui kaua tuleks AVONEX'i kasutada

Arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Avonex'i kasutada. Tähtis on kasutada Avonex'i regulaarselt. Ärge tehke selles muudatusi, kui arst ei ole teile seda öelnud.

Kui süstite rohkem kui ette nähtud

Peaksite saama ainult ühe Avonex'i süsti üks kord nädalas. Kui olete teinud kolme päeva jooksul rohkem kui ühe Avonex'i süsti, **pöörduge kohe nõu küsimiseks oma arsti või apteekri poole.**

Kui jätate süsti vahele

Kui jätate tavalise nädalaannuse vahele, süstige annus niipea kui võimalik. Seejärel jätke Avonex'i järgmise kasutamiseni nädal vahele. Jätkake süstimist iga nädal sel uuel päeval. Kui eelistate kasutada Avonex'i kindlal päeval, pidage arstiga nõu annuse kohaldamise üle, et hakata taas süstima oma eelistataval päeval. Ärge süstige vahelejäänud süsti arvel kaks korda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

(Märkus)

Kuigi võimalike kõrvaltoimete loetelu võib murettekitav tunduda, on võimalik, et teil ei teki ühtki

neist.

Tõsised kõrvaltoimed: pöörduge arsti poole

Tõsised allergilised reaktsioonid

Kui tekib mõni järgmistest nähtudest:

- Näo, huulte või keele turse
- Hingamisraskused
- Lööve.

Pöörduge kohe arsti poole. Ärge kasutage Avonex'i enne, kui olete arstiga rääkinud.

Depressioon

Kui tekivad depressioonisümptomid:

- Ebatavaline kurbuse-, ärevuse- või väärtusetusetunne.

Pöörduge kohe arsti poole.

Maksahäired

Kui tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- Nahk või silmavalged muutuvad kollakaks (kollatõbi)
- Ulatuslik nahasügelamine
- Iiveldus ja oksendamine
- Soodumus nahaverevalumite tekkeks.

Pöörduge kohe arsti poole, sest need võivad olla võimaliku maksahäire nähud.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

(Märkus)

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed. Need on kõrvaltoimed, millest patsiendid on teatanud Avonex'iga läbi viidud uuringute käigus. Lisatud on, mitu inimest neist teatas. See näitab, kui suure tõenäosusega teil võivad samasugused kõrvaltoimed tekkida.

Väga sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st)

- Gripilaadsed sümptomid – peavalu, lihavalud, külmavärinad või palavik: vt allpool „Gripilaadsed sümptomid“
- Peavalu.

Sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 10st)

- Isutus
- Nõrkus- ja väsimustunne
- Unehäired
- Depressioon
- Õhetus
- Nohu
- Kõhulahtisus
- Iiveldus või oksendamine
- Naha tuimus või kipitus
- Lööve, verevalumid
- Higierituse suurenemine, õine higistamine
- Valu lihastes, liigestes, kätes, jalgades või kaelas
- Lihaskrambid, jäikus liigestes ja lihastes
- Valu, verevalum ja punetus süstekohal
- Kõrvalekalded vereanalüüside tulemustes. Sümptomitest võite täheldada väsimust, korduvaid

infektsioone, seletamatuid verevalumeid või veritsemisi.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 100st)

- Juuste väljalangemine
- Menstruatsioonihäired
- Põletustunne süstekohal.

Harvad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st)

- Hingamisraskused.
- Neeruprobleemid, sealhulgas armistumine, mis võib vähendada neerufunktsiooni
Kui teil tekib mõni või kõik järgmistest sümptomitest:
 - Vahutav uriin
 - Väsimus
 - Turse, eriti pahkludel ja silmalaugudel, kehakaalutõus.

Rääkige kohe arstile, sest need võivad olla võimaliku neeruhäire nähud.

- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.

Rääkige arstile, kui mõni neist kõrvaltoimetest teid häirib.

Muud kõrvaltoimed

(Märkus)

Neid kõrvaltoimeid on esinenud Avonex'i kasutanud isikutel, kuid nende esinemise tõenäosus ei ole teada.

- Kilpnäärme ala- või ületalitlus
- Närvilisus või ärevus, emotsionaalne ebastabiilsus, ebaratsionaalsed mõtted või hallutsinatsioonid (mittereaalsete asjade nägemine või kuulmine), segasus või enesetapp
- Tuimusetunne, pearinglus, krampid või kukkumised ja migreen
- Südamepekslemine, kiired või ebaregulaarsed südamelöögid või südameprobleemid järgmiste sümptomitega: vähenenud koormustaluvus, võimetus lamada selili voodis, õhupuudus või hüppeliigese piirkonna turse
- Eespool kirjeldatud maksahäired
- Nõgeslööve või villitaoline lööve, sügelus, olemasoleva psoriaasi ägenemine
- Süstekoha turse või veritsemine või valu rinnus pärast süstimist
- Kehakaalu suurenemine või vähenemine
- Muutused analüüside, sealhulgas maksafunktsiooni analüüside tulemustes.
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon: Haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast beetainterferooni sisaldavate ravimitega ravi alustamist.

Rääkige arstile, kui mõni neist kõrvaltoimetest teid häirib.

Süsti mõju

- **Minestustunne:** esimese Avonex'i süsti võib teile teha arst. See võib teil minestustunde esile kutsuda. Võite isegi minestada. See tõenäoliselt ei kordu.
- **Vahetult pärast süstimist võivad lihased olla väga pinges või väga nõrgad** – nagu haiguse ägenemise korral. Seda juhtub harva ning ainult süstimise järel. See mõju kaob kiiresti. Seda võib juhtuda iga kord pärast ravi alustamist Avonex'iga.

- **Kui märkate pärast süsti nahaärritust või -probleeme, rääkige sellest arstile.**

Gripilaadsed sümptomid

(Märkused)

Kolm lihtsat nõuannet, mis aitavad vähendada gripilaadsete sümptomite mõju:

1. **Tehke Avonex'i süst vahetult enne magaminekut.** See võimaldab mõju ilmumise ajal magada.
2. **Võtke pool tundi enne Avonex'i süstimist paratsetamooli või ibuprofeeni ja jätkake selle võtmist kuni ühe päeva jooksul.** Küsige arstilt või apteekrilt, milline on sobiv annus.
3. **Kui teil on palavik, jooge palju vett,** et kehas oleks piisavalt vedelikku.

Mõned patsiendid tunnevad pärast Avonex'i süstimist, nagu oleks neil gripp. Nähud on:

- Peavalu
- Lihasvalu
- Külmaärrinad või palavik.

Need sümptomid ei tähenda tegelikult, et teil on gripp.

Te ei saa kedagi grippi nakatada. Sagedamini esineb neid sümptomeid Avonex'i kasutamist alustades. Teie raviarst võib anda teile Avostartclip'i tiitrimiskomplekti, mis võimaldab teil annust ravi alguses järk-järgult suurendada, et aidata piirata gripilaadsete sümptomite esinemist. Süstide edaspidisel kasutamisel gripilaadsed sümptomid järk-järgult vähenevad.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Selle ravimi jälgitavuse parandamiseks peab arst või apteeker märkima teile manustatava ravimi nime ja partii numbril teie patsiendikaarti. Teil on otstarbekas need andmed ka enda jaoks üles märkida juhaks, kui teilt neid tulevikus küsitakse.

5. Kuidas AVONEX'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil.

Hoida originaalpakendis (suletud plastalusel), valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Avonex'i võib hoida kuni ühe nädala jooksul ka toatemperatuuril (15°C...30°C).

ÄRGE kasutage Avonex'i, kui märkate, et:

- Süstel on katki.
- Suletud plastalusel on vigastatud või avatud.
- Lahus on värviline või selles hõljub tahkeid osakesi.
- Turvasulguriga kork on katki.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AVONEX sisaldab

Toimeaine on: interferoon beeta-1a 30 mikrogrammi/0,5 ml.

Teised koostisosad on: naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape, arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas AVONEX välja näeb ja pakendi sisu:

Avonex'i süstelahus on saadaval süstimiseks valmis kujul.

Avonex'i karbis on neli või kaksteist kasutamiseks valmis (eeltäidetud) süstalt, igas süstlas 0,5 ml läbipaistvat värvitut vedelikku. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil. Iga süstal on pakitud suletud plastalusele. Alusel on ka eraldi süstal süstimiseks.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja on:

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Avonex'i tootja on:

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS,
Biogen Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Taani

Võite saada käesoleva infolehe suuremas kirjas, kui helistate ravimi kohalikule esindajale.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen Denmark A/S
☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
☎ +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 76 57 40

Latvija

Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

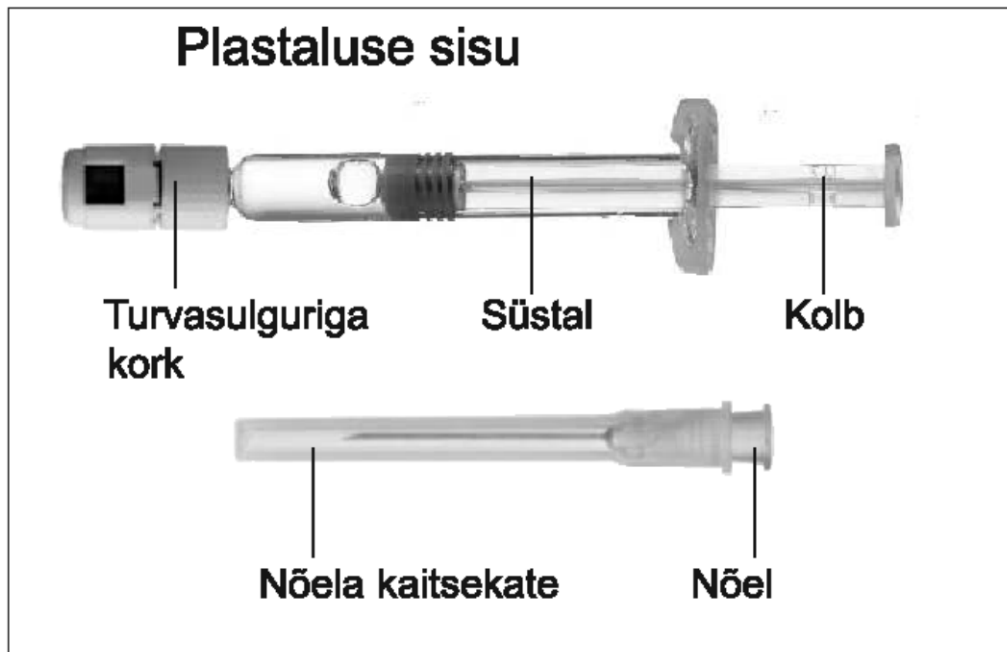
See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

7. Kuidas AVONEX'i süstida**Avonex'i süstimist peaks olema teile õpetatud.**

Järgmised märkused on mõeldud meeldetuletuseks. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kuhu süstida

- Avonex'i süstitakse lihasesse, näiteks reie ülaosa lihasesse. Avonex'i ei soovitata süstida tuharalihasesse.
- **Kasutage iga nädal erinevat süstekohta.** See vähendab naha- ja lihaseärrituste ohtu.
- **Ärge kasutage verevalumiga, valulikkude, põletikus või lahtise haavaga nahapiirkonda.**



A. Ettevalmistamine

- Võtke külmkapist üks suletud plastalus.**
 - Kontrollige selle kaanele märgitud kõlblikkusaega. Aegunud alust ärge kasutage.
 - Tõmmake paberkaas täielikult ära. Kontrollige, kas blisteralusel on üks süstel ja üks süstimisnõel (vt joonist „Plastaluse sisu“).
- Jätke süstal soojenema**
 - Hoidke seda pool tundi toatemperatuuril. Siis on süstida mugavam kui kohe pärast külmkapist võtmist.

NB: Ärge kasutage süstla soojendamiseks väliseid soojusallikaid, näiteks kuuma vett.
- Peske hoolikalt käed** seebi ja veega ja kuivatage
- Pange valmis alkoholiga niisutatud vatitupsud ja plaaster** (ei ole pakendis kaasas), kui te neid vajate.

Valige puhas, kõva pind, kuhu asetage kõik süstimiseks vajalikud asjad. Asetage sellele alus.

B. Süstimise ettevalmistamine

1



Kontrollige süstlas sisalduvat vedelikku.

See peab olema selge ja värvitu. Kui lahus on sogane või värviline või sisaldab hõljuvaid osakesi, ärge seda süstlit kasutage.

2



Tõmmake süstlalt kork ära

Süstlal on valge turvasulguriga kork.

Kontrollige, kas kork on terve ja seda ei ole avatud.

Kui tundub, et see on avatud, ärge seda süstlit kasutage.

Hoidke süstalt valge kork ülespidi.

Painutage korki täisnurga all, kuni see klõpsuga ära tuleb.

Ärge puudutage ühenduskohta.

Ärge suruge kolvile.

3



Paigaldage nõel

Avage nõel, tuues selle ühendusava nähtavale. Jätke nõela kaitsekate peale.

Suruge nõel süstlasse.

Keerake nõela päripäeva, kuni see kohale kinnitub.

NB: Veenduge, et süstimisnõel on kindlalt süstla küljes. Muidu võib vedelik sellest lekkida.

Kui teil on kästud Avonex'i annust järk-järgult suurendada, võib teil vaja minna Avostartclip'i tiitrimiskomplekti, mille annab teile arst.

Täpsemate juhiste saamiseks pidage nõu oma arstiga.

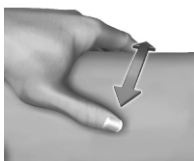
Tõmmake nüüd nõela plastmassist kaitsekate ära. Ärge seda keerake.

NB: Kui keerate nõela kaitsekate selle eemaldamiseks, võite kogemata eemaldada ka nõela.



C. Süstimine

1



Puhastage süstekoht ja tõmmake see pingule

Vajaduse korral kasutage naha puhastamiseks valitud süstekohal alkoholiga niisutatud vatitupsu. Laske nahal kuivada.

Pingutage ühe käega nahka ümber süstekoha.

Lõdvestage lihas.

2



Tehke süst

Sisestage süstimisnõel kiire torkeliigutusega nahaga risti lihasesse.

Nõel peab minema lõpuni sisse.

Suruge aeglaselt kolbi, kuni süstal on tühi.

Kui kasutate süstalt, millele on kinnitatud Avostartclip, saate väiksema annuse Avonex'i.

Süstal ei tühjene.

3



Tõmmake nõel välja

Hoidke nahk pingul või pigistage nahka ümber süstekoha ja tõmmake nõel välja.

Kui kasutate alkoholiga niisutatud vatitupsu, hoidke üht tupsu süstekohal.

Vajaduse korral pange süstekohale plaaster.



Hävitage jäätmed nõuetekohaselt

Pärast süstimist asetage nõel ja süstal alati spetsiaalsesse nõusse (näiteks teravate jäätmete karp), mitte tavalise prügi hulka.

Kui te olete kasutanud Avostartclip dosaatorit, siis tuleb süstal (ja Avostartclip dosaator) hiljem ära visata. Kasutamata jäänud Avonex'i kogust **ei tohi** uuesti kasutada.

Paberjäätmed ja kasutatud vatitupsud võib panna ka tavalisse prügikasti.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

AVONEX 30 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis Beeta-1a interferoon (*interferonum beta-1a*) Pen-süstel

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Isegi kui te olete Avonex'i varem kasutanud, võib teave olla osaliselt muutunud.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

(Märkused)

Käesolevas infolehes tehakse aeg-ajalt muudatusi.
Palun kontrollige ravimi saamisel iga kord, kas infolehte on uuendatud.

(Märkused)

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Sellel infolehel.

Parempoolsed leheküljed sisaldavad informatsiooni, mida vajate Avonex Pen'i õigeks kasutamiseks. Igal vasakpoolsel lehel leiate kasulikke nõuandeid ja selgitusi, kuidas ravimit kasutades parimaid tulemusi saavutada.

Tagumisel küljel on lahtikäiv joonis kõigega, mida vajate süstimiseks Avonex Pen'iga.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AVONEX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AVONEX'i kasutamist
3. Kuidas AVONEX PEN'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AVONEX PEN'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kuidas süstida, kasutades AVONEX PEN'i

1. Mis ravim on AVONEX ja milleks seda kasutatakse

(Märkused)

Avonex'i toime avaldub kõige paremini siis, kui kasutate seda:

- ühel ja samal ajal
- üks kord nädalas
- regulaarselt

Ärge katkestage Avonex-ravi ilma oma neuroloogiga eelnevalt konsulteerimata.

Mis ravim on Avonex

Avonex Pen'i kasutatakse Avonex'i süstimiseks. Avonex'i toimeaine on valk *beeta-1a interferoon*. *Interferoonid* on kehas moodustuvad looduslikud ained, mis aitavad teid kaitsta infektsioonide ja haiguste eest. Avonex'is sisalduv valk koosneb täpselt samadest koostisainetest kui teie kehas leiduv

interferoon beeta.

Milleks AVONEX'i kasutatakse

Avonex'i kasutatakse hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex* - SM) raviks. Ravi Avonex'iga võib aidata ära hoida haiguse süvenemist, kuigi see hulgiskleroosi välja ei ravi.

SMi sümptomid on igal patsiendil erinevad. Nende hulka võivad kuuluda:

- Tasakaalutuse tunne või peapööritus, kõndimishäired, liigeste jäikus ja spasmid, väsimus, näo, käte või jalgade tuimus
- Äge või krooniline valu, põie- või soolteprobleemid, seksuaalfunktsiooni häired ja nägemishäired
- Mõtlemis- ja keskendumisraskused, depressioon.

SM kaldub ka aeg-ajalt ägenema: seda nimetatakse retsidiiviks.

Avonex võib aidata vähendada ägenemiste arvu ja aeglustada SMi mõju puude süvenemisele.

Teie arst annab teile nõu, kui kaua te võite Avonex'i kasutada ja millal võite selle kasutamise katkestada.

Kuidas AVONEX toimib

Hulgiskleroos on seotud (pea- või seljaaju) närvikahjustusega. SM korral reageerib teie keha kaitsesüsteem keha enda müeliini – närvikiude ümbritseva „isolatsioonikihi“ vastu. Müeliini kahjustused häirivad aju ja teiste kehaosade vahelist teabevahetust. See põhjustabki SMi sümptomeid. Näib, et Avonex'i toime takistab teie keha kaitsesüsteemi müeliini ründamast.

2. Mida on vaja teada enne AVONEX'i kasutamist

(Märkused)

Avonex ja allergilised reaktsioonid

Kuna Avonex põhineb valgul, on teatav võimalus allergilise reaktsiooni tekkimiseks.

Lähemalt depressioonist

Kui teil on raske depressioon või enesetapumõtted, ei tohi te Avonex'i kasutada. Kui teil on depressioon, võib arst teile siiski Avonex'i määrata, kuid tähtis on arstile rääkida, kui teil on olnud depressioon või muid sarnaseid meeleolu mõjutavaid häireid.

Ärge kasutage AVONEX'i

- **Kui olete** interferoon beeta või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- **Kui teil on raske depressioon** või mõtlete enesetapule.

Kui mõni neist seisunditest puudutab teid, rääkige sellest kohe arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Avonex'i võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on kunagi olnud:

- **Depressioon** või teie meeleolu mõjutavad probleemid
- **Enesetapumõtted**

Meeleolumuutustest, enesetapumõtetest, ebatavalisest kurbuse-, ärevuse- või väärtusetusetundest tuleb kohe arstile teatada.

- **Epilepsia** või muud krampidega kulgevad haigused, mis ravimitele ei allu
- **Tõsised maksa- või neeruprobleemid**
- **Valgete vereliblede või vereliistakute vähesus**, millega võib kaasneda suurenenud risk

- infektsioonide, verejooksu või aneemia tekkeks
- **Südameprobleemid**, mille sümptomitena võivad tekkida valu rinnus (*rinnaangiin*), seda eelkõige füüsilisel koormusel; tursed pahkluu piirkonnas, hingeldus (*südame paispuudulikkus*) või ebaregulaarne südamerütm (*südamerütmi häired*).

Rääkige arstile, kui teil on mõni neist seisunditest või kui selline seisund Avonex'i kasutades süveneb.

Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala kuni mitme aasta jooksul pärast Avonex-ravi alustamist.

Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide arvu määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Rääkige arstile, et te kasutate Avonex'i:

- **Kui teil tehakse vereanalüüsi**, sest Avonex võib analüüside tulemusi mõjutada.

(Märkus)

Mõnikord peate teistele meditsiinitöötajatele meelde tuletama, et teid ravitakse Avonex'iga. Näiteks kui teile määratakse teisi ravimeid või kui teile tehakse vereanalüüse, võib Avonex teiste ravimite toimet või analüüsitulemusi mõjutada.

Muud ravimid ja AVONEX

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta teisi ravimeid, eriti epilepsia- või depressiooniravimeid, võib Avonex mõjutada nende või need Avonex'i toimet. See puudutab ka ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei eeldata. Avonex'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearingluse korral ärge autot juhtige. Avonex tekitab mõnedel inimestel pearinglust. Pearingluse või muude kõrvaltoimete tekkimisel, mis võivad teie võimeid mõjutada, hoiduge auto juhtimisest ja masinate käsitlemisest.

Oluline teave mõningate Avonex'i koostisainete suhtes

See ravim on praktiliselt naatriumivaba. Ravimi üks nädalaannus sisaldab vähem kui 23 mg (1 mmol) naatriumi.

3. Kuidas AVONEX PEN'i kasutada

(Märkus)

Rohkem üksikasju süstimise kohta Avonex Pen'iga: lahtikäival joonisel käesoleva infolehe tagaküljel.

Soovitatav ühenädalane annus

Üks süstimine, kasutades Avonex Pen'i, üks kord nädalas.

Võimalusel tuleb Avonex'i manustada igal nädalal samal ajal ja samal päeval.

Mitte kasutada lastel

Avonex'i ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel.

Iseenda süstimine

Avonex'i võite arsti abita endale ise süstida kasutades Avonex Pen'i, juhul kui arst on seda teile õpetanud. Käesoleva infolehe lõpus on esitatud juhised selle kohta, kuidas ennast ise süstida (vt lõik 7 „Kuidas süstida Avonex Pen'iga“).

Kui teil tekib raskusi Avonex Pen'i käsitlemisega, konsulteerige oma arstiga. Ta võib teid aidata.

Kui kaua tuleks AVONEX'i kasutada

Arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Avonex'i kasutada. Tähtis on kasutada Avonex'i regulaarselt. Ärge tehke selles muudatusi, kui arst ei ole teile seda öelnud.

Kui süstite rohkem kui ette nähtud

Te peaksite süstima, kasutades ainult ühte Avonex Pen'i üks kord nädalas. Kui olete kasutanud rohkem kui ühte Avonex Pen'i kolmepäevase perioodi vältel, **võtke nõuannete saamiseks kohe ühendust oma arsti või apteekriga.**

Kui jätate süsti vahele

Kui jätate tavalise nädalaannuse vahele, süstige annus niipea kui võimalik. Seejärel jätke üks nädal vahele enne, kui taas Avonex Pen'i kasutate. Jätkake süstimist iga nädal sel uuel päeval. Kui eelistate kasutada Avonex'i kindlal päeval, pidage arstiga nõu annuse kohaldamise üle, et hakata taas süstima oma eelistataval päeval. Ärge süstige vahelejäädud süsti arvel kaks korda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

(Märkus)

Kuigi võimalike kõrvaltoimete loetelu võib murettekitav tunduda, on võimalik, et teil ei teki ühtki neist.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed: pöörduge arsti poole

Tõsised allergilised reaktsioonid

Kui tekib mõni järgmistest nähtudest:

- Näo, huulte või keele turse
- Hingamisraskused
- Lööve.

Pöörduge kohe arsti poole. Ärge kasutage Avonex'i enne, kui olete arstiga rääkinud.

Depressioon

Kui tekivad depressioonisümptomid:

- Ebatavaline kurbuse-, ärevuse- või väärtusetusetunne.

Pöörduge kohe arsti poole.

Maksahäired

Kui tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- Nahk või silmavalged muutuvad kollakaks (kollatõbi)
- Ulatuslik nahasügelamine
- Iiveldus ja oksendamine
- Soodumus nahaverevalumite tekkeks.

Pöörduge kohe arsti poole, sest need võivad olla võimaliku maksahäire nähud.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

(Märkus)

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed.

Need on kõrvaltoimed, millest patsiendid on teatanud Avonex'iga läbi viidud uuringute käigus.

Lisatud on, mitu inimest neist teatas. See näitab, kui suure tõenäosusega teil võivad samasugused kõrvaltoimed tekkida.

Väga sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st)

- Gripilaadsed sümptomid – peavalu, lihavalud, külmavärinad või palavik: vt allpool „Gripilaadsed sümptomid“
- Peavalu.

Sagedased kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 10st)

- Isutus
- Nõrkus- ja väsimustunne
- Unehäired
- Depressioon
- Õhetus
- Nohu
- Kõhulahtisus
- Iiveldus või oksendamine
- Naha tuimus või kipitus
- Lööve, verevalumid
- Higierituse suurenemine, õine higistamine
- Valu lihastes, liigestes, kätes, jalgades või kaelas
- Lihaskrambid, jäikus liigestes ja lihastes
- Valu, verevalum ja punetus süstekohal
- Kõrvalekalded vereanalüüside tulemustes. Sümptomitest võite täheldada väsimust, korduvaid infektsioone, seletamatuid verevalumeid või veritsemisi.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 100st)

- Juuste väljalangemine
- Menstruatsioonihäired
- Põletustunne süstekohal.

Harvad kõrvaltoimed

(võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st)

- Hingamisraskused.
 - Neeruprobleemid, sealhulgas armistumine, mis võib vähendada neerufunktsiooni
- Kui teil tekib mõni või kõik järgmistest sümptomitest:
- Vahutav uriin
 - Väsimus
 - Turse, eriti pahkludel ja silmalaugudel, kehakaalutõus.

Rääkige kohe arstile, sest need võivad olla võimaliku neeruhaire nähud.

- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.

Rääkige arstile, kui mõni neist kõrvaltoimetest teid häirib.

Muud kõrvaltoimed

(Märkus)

Neid kõrvaltoimeid on esinenud Avonex'i kasutanud isikutel, kuid nende esinemise tõenäosus ei ole teada.

Kui tunnete peapööritust, siis ärge juhtige autot.

- Kilpnäärme ala- või ületalitlus
- Närvilisus või ärevus, emotsionaalne ebastabiilsus, ebaratsionaalsed mõtted või hallutsinatsioonid (mittereaalsete asjade nägemine või kuulmine), segasus või enesetapp
- Tuimusetunne, pearinglus, krampid või kukkumised ja migreen
- Südamepekslemine, kiired või ebaregulaarsed südamelöögid või südameprobleemid järgmistest sümptomitest: vähenenud koormustaluvus, võimetus lamada selili voodis, õhupuudus või hüppeliigese piirkonna turse
- Eespool kirjeldatud maksahäired
- Nõgeslööve või villitaoline lööve, sügelus, olemasoleva psoriaasi ägenemine
- Süstekoha turse või veritsemine või valu rinnus pärast süstimist
- Kehakaalu suurenemine või vähenemine
- Muutused analüüside, sealhulgas maksafunktsiooni analüüside tulemustes.
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon: Haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast beetainterferooni sisaldavate ravimitega ravi alustamist.

Rääkige arstile, kui mõni neist kõrvaltoimetest teid häirib.

Süsti mõju

- **Minestustunne:** esimese Avonex'i süsti võib teile teha arst. See võib teil minestustunde esile kutsuda. Võite isegi minestada. See tõenäoliselt ei kordu.
- **Vahetult pärast süstimist võivad lihased olla väga pinges või väga nõrgad** – nagu haiguse ägenemise korral. Seda juhtub harva ning ainult süstimise järel. See mõju kaob kiiresti. Seda võib juhtuda iga kord pärast ravi alustamist Avonex'iga.
- **Kui märkate pärast süsti nahaärritust või -probleeme, rääkige sellest arstile.**

Gripilaadsed sümptomid

(Märkused)

Kolm lihtsat nõuannet, mis aitavad vähendada gripilaadsete sümptomite mõju:

1. **Kasutage Avonex Pen'i vahetult enne magamaminekut.** See võimaldab mõju ilmnemise ajal

- magada.
2. **Võtke paratsetamooli või ibuprofeeni poolt tundi enne Avonex Pen'iga süstimist ja jätkake selle võtmist kuni ühe päeva vältel.** Küsige arstilt või apteekrilt, milline on sobiv annus.
 3. **Kui teil on palavik, jooge palju vett,** et kehas oleks piisavalt vedelikku.

Mõned inimesed tunnevad pärast Avonex Pen'i kasutamist, nagu oleks neil gripp. Nähud on:

- Peavalu
- Lihasvalu
- Kül mavärinad või palavik.

Need sümptomid ei tähenda tegelikult, et teil on gripp.

Te ei saa kedagi grippi nakatada. Sagedamini esineb neid sümptomeid Avonex'i kasutamist alustades. Süstide edaspidisel kasutamisel gripilaadsed sümptomid järk-järgult vähenevad.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

Selle ravimi jälgitavuse parandamiseks peab arst või apteeker märkima teile manustatava ravimi nime ja partii numbri teie patsiendikaarti. Teil on otstarbekas need andmed ka enda jaoks üles märkida juhaks, kui teilt neid tulevikus küsitakse.

5. Kuidas AVONEX PEN'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil.

Avonex Pen sisaldab Avonex'i süstlit. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (vahemikus 2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Avonex Pen'i võib hoida ka toatemperatuuril (vahemikus 15°C...30°C) kuni üks nädal.

Ärge kasutage Avonex Pen'i, kui märkate, et:

- Pen-süstel on katki.
- Lahus on värvunud või selles hõljub tahkeid osakesi.
- Turvasulguriga kork on katki.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida AVONEX PEN sisaldab

Toimeaine on: interferoon beeta-1a 30 mikrogrammi/0,5 ml.

Teised koostisosad on: naatriumatsetaat trihüdraat, jää-äädikhape, arginiinvesinikkloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas AVONEX PEN välja näeb ja pakendi sisu

Iga eraldi pakend sisaldab üht Avonex Pen'i, üht nõela ja üht pen-süstli katet. Avonex Pen sisaldab Avonex'i süstlit ja seda tohib kasutada ainult peale vastava väljaõppe läbimist. Avonex Pen'id on saadaval neljast või kaheteiskümnest pakendist koosneva komplektina, mis on mõeldud kasutamiseks ühe- või kolmekuulisel süstimisperioodil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja on:

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Avonex'i tootja on:

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS,
Biogen Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Taani

Võite saada käesoleva infolehe suuremas kirjas, kui helistate ravimi kohalikule esindajale.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
☎ +370 5 259 6176

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
☎ +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Danmark

Biogen Denmark A/S
☎ +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
☎ +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 76 57 40

Latvija

Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

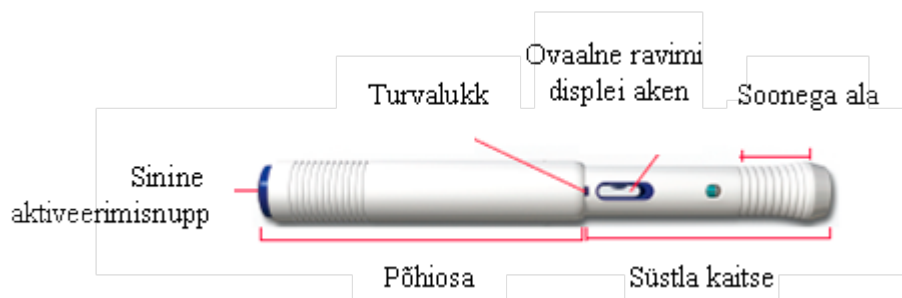
Biogen Idec Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

7. Kuidas süstida, kasutades AVONEX PEN'i**Avonex Pen (ühekordseks kasutamiseks)****Paki sisu – Avonex Pen'i nõel ja Avonex Pen'i kate****Avonex Pen – süstimiseks valmis**



Avonex Pen - pärast süstimist (valmis hävitamiseks)



Te peate olema saanud väljaõppe, kuidas kasutada Avonex Pen'i.

Järgmised märkused on mõeldud meeldetuletuseks. Kui te ei ole milleski kindel või kui teil on mingi probleem, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kuhu süstida

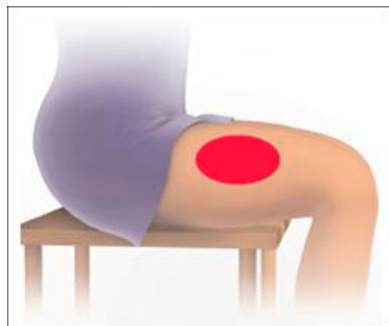
(Märkused)

Kasutage iga nädal erinevat süstekohta

Parim koht on reie ülaosa väline lihas.

Kasutage vaheldumisi paremat ja vasakut reit.

Tehke märkmeid selle kohta, kuhu te igal nädalal süstinud olete.



- **Avonex'i süstitakse lihasesse**, parim koht on **reie ülaosa välimine** lihas nagu näidatud vastasoleval joonisel. Tuharasse süstimine ei ole soovitatav.
- **Kasutage iga nädal erinevat süstekohta.** See vähendab naha- ja lihasärrituste ohtu.
- **Mitte kasutada** nahapiirkonnal, millel on verevalum, mis on valulik, põletikus või millel on lahtine haav.

(Märkused)

Keerake lehte

A. Valmistumine

1. Võtke üks Avonex Pen külmkapist välja.

Kontrollige, et pakend sisaldab ühte Avonex Pen'i, ühte nõela ja ühte pen-süstli katet.

Ärge loksutage Avonex Pen'i.

Kontrollige Avonex Pen'i etiketilt kõlblikkusaega.
Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödas.

2. Jätke Avonex Pen soojenema

Hoidke seda pool tundi toatemperatuuril. See muudab süstimise mugavamaks, kui kasutades otse külmkapist võetuna.

Nõuanne: Ärge kasutage Avonex Pen'i soojendamiseks väliseid soojusallikaid, nagu näiteks kuuma vett.

3. Peske käed põhjalikult seebi ja veega ning kuivatage.

4. Valmistage ette alkoholiga niisutatud vatitupsud ja plaaster (ei ole pakendis kaasas), kui vajate neid.

5. Leidke puhas, kõva alus, et laotada laiali vahendid, mida süstimisel vajate.

(Märkused)

Voltige lahti

B. Avonex Pen'i ettevalmistamine

1



1 Eemaldage turvasulguriga kork

Veenduge, et kork on terve ja seda ei ole avatud. Kui tundub, et seda on avatud, siis ärge seda Avonex Pen'i kasutage.

- Hoidke Avonex Pen'i nii, et kork vaatab ülespoole.
- **Painutage korki täisnurga all, kuni see klõpsuga ära tuleb.**
- **Ärge katsuge katmata klaasotsa, mis nähtavale tuleb.**

Nõuanne: Asetage pen-süstel lauale enne, kui alustate sammuga 2.

2



2 Paigaldage nõel.

- Avonex Pen on loodud funktsioneerima ainult koos kaasasoleva nõelaga.
- **Eemaldage fooliumkate** nõela katte alumisest osast.
- Kinnitage nõel, vajutades selle süstli klaasist otsa külge. Hoidke süstlit püstises asendis.
- **Ärge eemaldage nõela katet.**
- Keerake nõela õrnalt päripäeva, kuni see kindlalt kinnitub. Vastasel juhul võib süstal läbi lasta. Te ei pruugi saada täisannust, kui süstal lekib.

Nõuanne: Nõela kate eemaldub automaatselt sammu 3 ajal, vt allpool.

3



3 Tõmmake injektorikate välja

- Hoidke pen-süstlit kindlalt ühes käes. Suunake nõela kate endast ja teistest eemale.
- Kasutades teist kätt tõmmake ühe kiire liigutusega **süstla kaitse (soonega ala) üle nõela**, kuni nõel on täielikult kaetud.
- **Plastikust nõela kate tuleb ära.**

Nõuanne: **Ärge vajutage** samal ajal sinist aktiveerimisnuppu.

4



4 Veenduge, et süstla kaitse on korralikult peal

- Veenduge, et süstla kaitse on täielikult peal. Väike nelinurkne ala on nähtav ovaalse displei akna kõrval. See on turvalukk.

5



5 Kontrollige vedelikku

- Vaadake läbi ovaalse displei akna. Vedelik peab olema läbipaistev ja värvitu.

Kui lahus on hägune, värvunud või sisaldab hõljuvaid osakesi, siis **ärge seda pen-süstlit kasutage**. Õhumull(id) on normaalsed.

C. Avonex Pen'i kasutamine

1

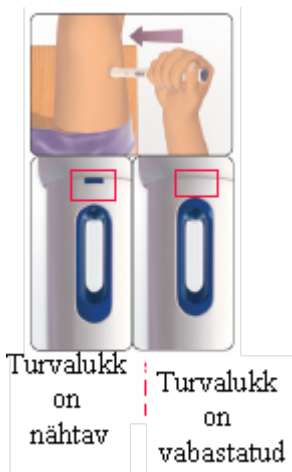


1 Puhastage süstimiskoht

Vajaduse korral kasutage naha puhastamiseks valitud süstekohal alkoholiga niisutatud vatitupsu. Laske nahal kuivada.

Nõuanne: parim piirkond on reie ülemine välisosa.

2



2 Asetage Avonex Pen nahale.

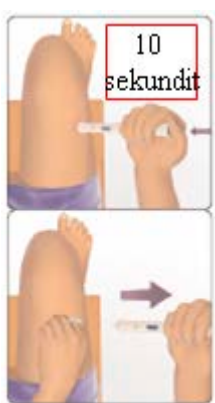
- Hoidke pen-süstlit ühe käega süstekoha suhtes täisnurga all. Veenduge, et süstli aknad on nähtaval.

Nõuanne: Kandke hoolt selle eest, et te ei vajutaks sinist aktiveerimisnuppu liiga vara.

- Vajutage pen-süstel kindlalt vastu nahka, et **vabastada turvalukk**.
- Veenduge, et turvalukk on vabastatud. Väike nelinurkne aken kaob. Avonex Pen on nüüd süstimiseks valmis.

Nõuanne: Hoidke jätkuvalt süstlit kindlalt naha vastas.

3



3 Süstige

- Süstimise alustamiseks vajutage pöidlaga sinist aktiveerimisnuppu.

Te kuulete klõpsatust, mis näitab, et süstimisprotsess on alanud. **Ärge liigutage süstlit nahal.**

- Jätkake pen-süstli hoidmist nahal ja lugege aeglaselt **10 sekundit**.
- Peale 10 sekundi möödumist tõmmake pen-süstel otse välja, et eemaldada nõel süstekohast.
- Avaldage mõne sekundi vältel süstekohale survet. Kui selles kohas on verd, pühkige see ära.

4



4 Veenduge, et süstimine oli edukas

- **Kontrollige ringikujulist displei akent.** Aken peab olema nüüd **kollane**, kui kogu annus on süstitud.
- Avonex Pen'i ei tohi taaskasutada. See on ette nähtud ainult **ühekordseks** kasutamiseks.

5



5 Hävitamine

- Asetage pen-süstli kate siledale ja kõvale pinnale
- Nõuanne: **Ärge hoidke pen-süstli katet.** Nõel võib teid vigastada.
- Sisestage nõel otse pen-süstli katesse.
 - Vajutage **tugevasti**, kuni kuulete klõpsatust, millega nõel kinni jäi. Teil võib vaja minna mõlemat kätt. Kui pen-süstel on suletud, siis pole enam vigastamise ohtu.
 - Hävitage jäätmed nõuetekohaselt. Teie arst, medõde või apteeker peaks andma teile juhised, kuidas hävitada kasutatud Avonex Pen, näiteks teravate esemete prügi hulka.