

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku AVONEX-injektionestettä sisältää 30 mikrogrammaa (6 milj. IU) interferonibeeta-1a:ta.

Injektionesteen interferonibeeta-1a-pitoisuus on 30 mikrogrammaa/0,5 ml.

30 mikrogrammaa AVONEXia vastaa antiviraaliselta aktiivisuudeltaan 6 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (IU) WHO:n interferonistandardin, International Standard for Interferon mukaan. Aktiivisuuden vastaavuutta muihin standardeihin ei tiedetä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AVONEX on tarkoitettu aikuisille

- relapsoivaa multippeliskleroosia (MS-tautia) sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa tälle oli luonteenomaista kahden tai useamman akuutin pahenemisvaiheen (relapsin) esiintyminen kuluneen kolmen vuoden aikana eikä taudin etenemisestä ollut tällöin näyttöä relapsien välillä; AVONEX hidastaa toimintakyvyn heikkenemistä ja vähentää relapsien esiintymistiheyttä.
- sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on ollut yksittäinen demyelinaatiotapahtuma, johon on liittynyt aktiivinen tulehdusprosessi, joka on ollut kyllin vakava hoidettavaksi laskimoon annettavalla kortikosteroidilla, jos muut diagnoosit on suljettu pois ja jos potilaalla on arvioitu olevan korkea kliiniset kriteerit täyttävän MS-taudin kehittymisen riski (ks. kohta 5.1).

AVONEX-hoito tulee keskeyttää niillä potilailla, joille kehittyy etenevä MS-tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

AVONEX-hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset: Suositeltu annos relapsoivan MS-taudin hoidossa on 30 mikrogrammaa (0,5 ml valmista injektionestettä), joka injisoidaan lihakseen (i.m.) kerran viikossa (ks. kohta 6.6).

Suuremmista annoksista (60 mikrogrammaa) kerran viikossa ei ole osoitettu olevan lisähyötyä.

Titraus: Flunssan kaltaisten oireiden (ks. kohta 4.8) ilmaantumista potilaalle ja niiden vaikeusastetta voidaan vähentää titraamalla annos hoidon alussa. Annos voidaan titrata esitetytyn ruiskun käytön yhteydessä aloittamalla hoito neljännesannoksen lisäyksin viikossa, jolloin täysi annos (30 mikrogrammaa/viikko) saavutetaan neljänteen hoitoviikkoon mennessä.

Vaihtoehtoinen titrausohjelma voidaan toteuttaa aloittamalla hoito noin puolikkaalla AVONEX-annoksella kerran viikossa ennen annoksen suurentamista täyteen annokseen. Alkuvaiheen titrausjakson jälkeen on saavutettava annos 30 mikrogrammaa kerran viikossa ja tämän annoksen käyttöä on jatkettava, jotta saadaan tarkoituksenmukainen hoitoteho.

AVOSTARTCLIP-titrauslaitepakkaus on tarkoitettu käytettäväksi vain esitetytyn ruiskujen kanssa. Sen avulla annosta voidaan suurentaa neljännesannoksen tai puolikkaan annoksen verran. Jokainen AVOSTARTCLIP-pysäytinholkki on tarkoitettu käytettäväksi kerran, minkä jälkeen se hävitetään samalla, kun ruiskuun mahdollisesti jäävä AVONEX-valmiste hävitetään.

AVONEXin annosteluun liittyvien flunssan kaltaisten oireiden vähentämiseksi suositellaan käytettäväksi myös antipyreettistä analgeettia ennen injeksiota sekä 24 tunnin ajan sen jälkeen. Tällaisia oireita esiintyy tavallisesti muutaman ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Pediatriset potilaat:

AVONEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 10–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä täysin varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

AVONEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat: Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut riittävästi 65 vuotta täyttäneitä potilaita, jotta pystyttäisiin päättämään, reagoivatko he hoitoon eri lailla kuin nuoremmat. Vaikuttavan aineen eliminaatiotavan perusteella ei teoriassa kuitenkaan ole mitään syytä muuttaa vanhusten annostusta.

Antotapa

Lihaksensisäisen injektion pistoskohtaa tulee vaihdella viikoittain (ks. kohta 5.3).

Lääkäri voi määrätä 25 millimetrin, 25 G:n neulan sellaiselle potilaalle, jolle se on tarkoituksenmukainen lihaksensisäisen injektion antamiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä kuinka kauan potilaita tulisi hoitaa AVONEXilla. Kaikille potilaille täytyy kahden vuoden kuluttua tehdä kliinisen tilan arviointi, ja hoitavan lääkärin tulee tehdä potilaskohtaisesti päätös hoidon jatkamisesta pitempään. Hoito täytyy keskeyttää, jos potilaalle kehittyy krooninen etenevä MS-tauti.

4.3 Vasta-aiheet

- Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyysoireita luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Jos potilaalla on vaikea masennus ja/tai itsemurha-ajatuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

AVONEXia on annettava varoen potilaille, joilla on tai on aiemmin ollut masennustiloja, etenkin aiempia itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masennusta ja itsemurha-ajatuksia tiedetään esiintyvän tavallista enemmän MS-potilailla ja interferonihoidon yhteydessä. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan kaikista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista hoitavalle lääkärille välittömästi.

Potilaita, joilla on masennusta, tulee seurata huolellisesti hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. AVONEX-hoidon lopettamista tulee harkita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

AVONEXia on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia, ja potilaille, jotka käyttävät epilepsialääkkeitä, etenkin jos potilaan epilepsia ei pysy lääkityksellä riittävästi hallinnassa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava ja tarkka seuranta voi olla paikallaan annettaessa AVONEXia potilaille, joilla on vaikea myelosuppressio tai vakavaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA): Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombositopenisena purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombositopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombositomäärä, hemolyysistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteissa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombositotasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja AVONEX-valmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Nefroottinen oireyhtymä: Nefroottista oireyhtymää erilaisten taustalla olevien munuaistautien, kuten kollapsoivan fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin (FSGS), minimaalisen muutoksen ilmenevän munuaistaudin (MCD), membranoproliferatiivisen glomerulonefriitin (MPGN) ja membranooittisen glomerulopatian (MGN) yhteydessä on raportoitu beetainterferoni -valmisteilla toteutetun hoidon yhteydessä. Tapahtumia on raportoitu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeetahoidon jälkeen. Varhaisvaiheen merkkejä tai oireita, esim. edeemaa, proteinuriaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä, suositellaan tarkkailemaan säännöllisin väliajoin erityisesti, jos potilaalla on tavanomaista suurempi munuaissairauden riski. Nefroottinen oireyhtymä on hoidettava viipymättä ja AVONEX-hoidon lopettamista on harkittava.

Interferonibeetan käyttäjillä on markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu maksavaurioita, kuten seerumin maksaentsyymiarvojen nousua, hepatiittia, autoimmuunihepatiittia ja maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa näitä reaktioita esiintyi muiden maksavaurioita mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä. Useiden lääkevalmisteiden tai muiden maksatoksisten aineiden (esim. alkoholi) samanaikaisen käytön aiheuttamaa additiivisten vaikutusten mahdollisuutta ei ole vahvistettu. Potilaita tulee seurata maksavaurioiden varalta, ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun interferoneita käytetään samanaikaisesti muiden maksavaurioita mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

Potilaita, joilla on jokin sydänsairaus, kuten rasisrintakipua, sydämen vajaatoimintaa tai rytmihäiriöitä, tulee seurata tarkkaan sairauden pahenemisen varalta AVONEX-hoidon aikana. AVONEXin haittavaikutuksina olevat flunssan kaltaiset oireet saattavat rasittaa potilasta, jolla on taustalla sydänsairaus.

Interferonien käytön yhteydessä on tehty poikkeavia laboratoriolöydöksiä. Siksi AVONEX-hoidon aikana suositellaan selvitettäväksi MS-potilaiden seurannassa yleensä tutkittavien laboratorioarvojen lisäksi seuraavat: valkosolujen kokonaismäärä, valkosolujen erittelylaskenta sekä verihiutaleiden määrä ja veren kemialliset määritykset maksa-arvot mukaan luettuna. Myelosuppressiopotilailla voi

olla tarpeen seurata intensiivisemmin täydellistä verenkuvaa, valkosolujen erittelylaskenta ja verihytaleiden määrä mukaan luettuna.

Potilaille saattaa kehittyä vasta-aineita AVONEXia vastaan. Osalla potilaista vasta-aineet vähentävät interferonibeeta-1a:n aktiivisuutta *in vitro* (neutraloivat vasta-aineet). Neutraloivat vasta-aineet liittyvät AVONEX in biologisen tehon vähenemiseen *in vivo* ja saattavat aiheuttaa kliinisen tehon heikkenemistä. On arvioitu, että vasta-aineiden muodostuminen tasaantuu 12 kuukauden hoidon jälkeen. Viimeisimmissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat enintään kolmen vuoden ajan AVONEXia, noin 5–8 %:lle potilaista kehittyi neutraloivia vasta-aineita.

Erilaisten määrittämenetelmien käyttö seerumin interferonivasta-aineiden toteamiseen vaikeuttaa eri tuotteiden antigeenisyyden vertailua.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pistoskohdan nekroositapauksia (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan reaktioiden riskin minimoimiseksi potilaita on neuvottava käyttämään aseptista pistostekniikkaa ja vaihtamaan pistoskohtaa jokaisen annoksen yhteydessä.

Potilaan omatoimisessa lääkitsemisessä käyttämä menetelmä on arvioitava säännöllisesti, erityisesti jos on ilmennyt pistoskohdan reaktioita. Potilasta on kehoitettava keskustelemaan lääkärin kanssa, jos potilaan iho rikkoutuu, mihin voi liittyä pistoskohdan turvotusta tai nesteen vuotamista pistoskohdasta. Hoidon lopettamisen tarve yhden nekroosikohdan ilmenemisen jälkeen riippuu nekroosin laajuudesta. AVONEX-hoitoa pistoskohdan nekroosin ilmenemisen jälkeen jatkavien potilaiden on vältettävä AVONEX-valmisteen antamista affisioituneelle alueelle, kunnes se on täysin parantunut. Jos ilmenee useita leesioita, vaihda pistoskohtaa tai keskeytä hoito, kunnes leesio on parantunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Järjestelmällisiä yhteisvaikutustutkimuksia ihmisellä ei ole tehty.

AVONEXin yhteisvaikutuksia kortikosteroidien tai adrenokortikotropiinihormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliinisten tutkimusten perusteella AVONEXia voidaan kuitenkin käyttää MS-potilailla yhdessä kortikosteroidien tai kortikotropiinin kanssa pahenemisvaiheiden aikana.

Interferonien on raportoitu vähentävän maksan sytokromi P450:stä riippuvaisten entsyymien toimintaa ihmisellä ja eläimillä. Suurten AVONEX-annosten vaikutusta P450:stä riippuvaiseen metaboliaan on tutkittu apinoilla eikä vaikutuksia maksan metaboliakapasiteettiin ole havaittu. Varovaisuutta on noudatettava, kun AVONEXia annetaan yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys ja joiden puhdistuma riippuu laajalti maksan sytokromi P450:stä (esim. epilepsialäkkeet ja eräät depressioläkkeet).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rekistereistä ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta kerätyt laajat tiedot (yli 1 000 raskauden lopputulos) osoittavat, että altistuminen interferonibeetalle ennen hedelmöitymistä tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei lisää vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Altistuksen kesto ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei kuitenkaan tiedetä varmasti, koska tietoja kerätessä interferonibeetan käyttö raskauden aikana oli vasta-aiheista, joten hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus huomattiin ja/tai varmistui. Tiedot altistuksesta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ovat hyvin suppeita.

Eläinkokeiden perusteella (ks. kohta 5.3) keskenmenon riski voi olla suurentunut. Interferonibeetalle altistuneiden raskaana olevien naisten keskenmenoriskiä ei voida tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella arvioida riittävästi, mutta tähänastiset tiedot eivät viittaa lisääntyneeseen riskiin.

Avonexin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Suppeat tiedot interferonibeeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon ja interferonibeetan kemialliset/fysiologiset ominaisuudet viittaavat siihen, että rintamaitoon erittyvät interferonibeeta-1a:n pitoisuudet ovat olemattoman pieniä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia rintaruokittuun vastasyntyneeseen tai imeväiseen.

Avonexia voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Reesusapinoilla on tehty hedelmällisyyteen ja kehitykseen liittyneitä tutkimuksia interferonibeeta-1a:n sukuisella aineella. Erittäin suuria annoksia käytettäessä koe-eläimillä havaittiin keskenmenoja ja ovulaation estymistä (ks. kohta 5.3).

Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miehen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä esiintyvät keskushermostoperäiset haittavaikutukset saattavat herkillä potilailla vaikuttaa jossain määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Flunssan kaltaiset oireet ovat tavallisin AVONEX-hoidon yhteydessä esiintyvä haittavaikutus. Yleisimmin ilmoitettuja flunssan kaltaisia oireita ovat myalgia, kuume, vilunväreet, hikoilu, astenia, päänsärky ja pahoinvointi. AVONEX-annoksen titraamisen hoidon alussa on osoitettu vähentävän flunssan kaltaisten oireiden vaikeusastetta ja ilmaantuvuutta. Flunssan kaltaiset oireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoidon alussa ja vähenevät hoitoa jatkettaessa.

Ohimeneviä neurologisia oireita, jotka voivat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta, voi esiintyä injektion jälkeen. Ohimeneviä hypertoniakohtauksia tai vaikeita lihasheikkouskohtauksia, jotka estävät tahdonalaiset liikkeet, voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Nämä kohtaukset ovat lyhytkestoisia, liittyvät ajallisesti injektioihin ja saattavat uusiutua myöhempien injektioiden jälkeen. Joissakin tapauksissa näihin oireisiin liittyy flunssan kaltaisia oireita.

Haittavaikutusten frekvenssi on ilmaistu potilasvuosina seuraavan luokituksen mukaisesti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$ potilasvuotta);
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$ potilasvuotta);
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ potilasvuotta);
Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ potilasvuotta);
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$ potilasvuotta);
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Potilasaika tarkoittaa niiden itsenäisten aikayksikköjen summaa, joina tutkimuspotilas on altistunut AVONEX-valmisteelle ennen haittavaikutuksen ilmaantumista. Esimerkiksi 100 potilasvuotta voidaan havaita 100 potilaalla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan, tai 200 potilaalla, jotka saivat hoitoa puolen vuoden ajan.

Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksissa (kliinisissä tutkimuksissa ja havainnointitutkimuksissa, joiden seurantajakso kesti kahdesta kuuteen vuotta) havaitut haittavaikutukset ja muut markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei tiedetä.

Kunkin yleisyyskategorian haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vakavimmasta alkaen.

<p>Tutkimukset</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>melko harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>alentuneet lymfosyyttiarvot, alentuneet valkosoluarvot, alentuneet neutrofiiliarvot, alentunut hematokriitti, suurentuneet veren kaliumarvot, suurentuneet veren ureatyyppi-arvot</p> <p>alentuneet trombosyyttiarvot</p> <p>painon lasku, painon nousu, maksaentsyymiarvojen poikkeavuudet</p>
<p>Sydän</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>kardiomyopatia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt, takykardia</p>
<p>Veri ja imukudos</p> <p><i>tuntematon</i></p> <p><i>harvinaiset</i></p>	<p>pansytopenia, trombosytopenia</p> <p>tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä.*</p>
<p>Hermosto</p> <p><i>hyvin yleiset</i></p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>päänsärky²</p> <p>lihasten spastisuus, hypestesia</p> <p>neurologiset oireet, pyörtyminen³, lisääntynyt lihasjänteys, huimaus, parestesiat, kouristuskohtaukset, migreeni</p>
<p>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>voimakas nuha</p> <p>hengenahdistus</p> <p>keuhkoverenpainetauti[†]</p>
<p>Ruoansulatuselimistö</p> <p><i>yleiset</i></p>	<p>oksentelu, ripuli, pahoinvointi²</p>

<p>Iho ja ihonalainen kudos</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>melko harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>ihottuma, lisääntynyt hikoilu, ruhjeet</p> <p>hiustenlähtö</p> <p>angioneuroottinen ödeema, kutina, rakkulainen ihottuma, nokkosihottuma, psoriaasin paheneminen</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>lihaskrampit, niskakipua, lihaskipu², nivelkipu, raajakipu, selkäkipu, lihasjäykkyys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys</p> <p>Systeeminen lupus erythematosus (SLE), lihasheikkous, niveltulehdus</p>
<p>Munuaiset ja virtsatiet</p> <p><i>harvinaiset</i></p>	<p>nefroottinen oireyhtymä, glomeruloskleroosi (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)</p>
<p>Umpieritys</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>hypotyreoosi, hypertyreoosi</p>
<p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</p> <p><i>yleiset</i></p>	<p>ruokahaluttomuus</p>
<p>Infektiot</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>pistoskohdan paise¹</p>
<p>Verisuonisto</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>punastuminen</p> <p>vasodilataatio</p>

<p>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</p> <p><i>hyvin yleiset</i></p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>melko harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>flunssankaltaiset oireet, kuume², vilunväreet², hikoilu²</p> <p>kipu pistoskohdassa, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan mustelmat, voimattomuus², kipu, väsymys², huonovointisuus, yöhikoilu</p> <p>pistoskohdan polte</p> <p>pistoskohdan reaktiot, pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan selluliitti¹, pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan verenvuoto, rintakipu</p>
<p>Immuunijärjestelmä</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki, yliherkkyysoireet (angioneuroottinen ödeema, hengenahdistus, nokkosihottuma, ihottuma, kutiseva ihottuma)</p>
<p>Maksa ja sappi</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), hepatiitti, autoimmuunihepatiitti</p>
<p>Sukupuolielimet ja rinnat</p> <p><i>melko harvinaiset</i></p>	<p>metrorragia, menorragia</p>
<p>Psyykkiset häiriöt</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>masennus (ks. kohta 4.4), unettomuus</p> <p>itsemurha, psykoosi, ahdistuneisuus, sekavuus, tunteiden ailahtelevuus</p>

* Interferonibeetavalmisteen luokkamerkintä (ks. kohta 4.4).

† Interferonivalmisteen koskeva luokkavaikutus, ks. *keuhkoverenpainetauti*-kohta jäljempänä.

¹Injektiokohdan reaktioita, mukaan lukien kipu, tulehdus ja erittäin harvoin paiseet tai selluliitti, jotka saattavat vaatia kirurgisia toimenpiteitä, on ilmoitettu.

²Esiintymisfrekvenssi on suurempi hoidon alussa.

³Pyörtymistä voi esiintyä AVONEX-injektion jälkeen. Sitä esiintyy yleensä vain kerran hoidon alkuvaiheessa eikä se toistu myöhempien injektioiden kohdalla.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Vähäiset tiedot kirjallisuudesta, kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla, jotka ovat iältään 10-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin ja jotka saavat 30 mikrogrammaa AVONEX-valmistetta lihakseen (i.m.) kerran viikossa, on yhdenmukainen aikuisilla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Turvallisuutta koskevat tiedot saatiin 96 viikon pituisesta, avoimesta, satunnaistetusta tutkimuksesta aaltomaista MS-tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla, jotka olivat iältään 10- – < 18-vuotiaita (vain 10 % koko tutkimuspotilasjoukosta oli < 13-vuotiaita) ja jotka saivat AVONEX-valmistetta vaikuttavana vertailuvalmisteena, ja ne osoittavat, että AVONEX-ryhmässä (n = 72) seuraavia aikuispotilailla yleisiä haittavaikutuksia raportoitiin pediatrisilla potilailla hyvin yleisesti: lihaskipu, raajakipu, väsymys ja nivelkipu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhtään yliannostustapausta ei ole raportoitu. Yliannostapauksissa tulee potilaat kuitenkin toimittaa sairaalaan tarkkailtavaksi ja antaa tarvittavaa tukihoidtoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interferonit, ATC-koodi: L03 AB07

Interferonit ovat luonnon proteiineja, joita eukaryoottisolut tuottavat virusinfektioiden ja muiden biologisten tekijöiden vaikutuksesta. Interferonit ovat sytokiineja, jotka välittävät antiviraalisia, antiproliferatiivisia ja immunomodulatorisia vaikutuksia. Interferoniluokkia tunnetaan kolme: alfa, beeta ja gamma. Interferonit alfa ja beeta on luokiteltu tyyppi I interferoneiksi ja interferoni gamma on tyyppi II interferoni. Näillä interferoneilla on sekä päällekkäisiä että selkeästi toisistaan poikkeavia biologisia vaikutuksia. Ne saattavat poiketa toisistaan myös solussa olevan synteesiapaikan suhteen.

Interferonibeetaa tuottavat erilaiset solutyypit, kuten fibroblastit ja makrofagit. Luonnollinen interferonibeeta ja AVONEX (interferonibeeta-1a) ovat glykosyloituja siten, että kummassakin on yhteen typpiin sidottu kompleksinen hiilihydraattiosa. Muiden proteiinien glykosyloitumisen tiedetään vaikuttavan niiden stabiiliuteen, aktiivisuuteen, jakautumiseen ja puoliintumisaikaan veressä. Kuitenkaan interferonibeetan glykosyloitumisen vaikutuksia ei täysin tunneta.

Vaikutusmekanismi

AVONEX vaikuttaa biologisesti sitoutumalla tiettyihin reseptoreihin ihmisen solujen pinnalla. Tämä sitoutuminen saa aikaan mutkikkaan sarjan solunsisäisiä vaikutuksia, jotka johtavat monien geenituotteiden ja –markkereiden ilmentymiseen. Niitä ovat MHC-luokka I, Mx-proteiini, 2’/5’-oligoadenyylaattisyntetaasi, beeta₂-mikroglobuliini ja neopteriini. Näitä aineita on mitattu AVONEXilla

hoidettujen potilaiden seerumista ja veren soluista. Yhden lihakseen annetun AVONEX-annoksen jälkeen näiden aineiden pitoisuudet seerumissa ovat koholla vähintään neljä päivää tai jopa viikon.

Ei tiedetä onko AVONEXin vaikutusmekanismi MS-taudin hoidossa sama kuin yllä kuvatuilla biologisilla vaikutuksilla, koska MS-taudin patofysiologiaa ei täysin tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kylmäkuivatun AVONEXin vaikutus MS-taudin hoidossa on osoitettu plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 301 (AVONEX n = 158, plasebo n = 143) relapsoivaa MS-tautia sairastavalla potilaalla. Relapsoivalle MS-taudille oli luonteenomaista vähintään kahden pahenemisvaiheen esiintyminen edeltävien kolmen vuoden aikana tai vähintään yhden pahenemisvaiheen esiintyminen vuodessa ennen tutkimukseen osallistumista, kun potilas oli sairastanut MS-tautia alle kolme vuotta. Kliiniseen tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joiden EDSS-pisteet olivat 1,0–3,5 tutkimukseen osallistumisen alkaessa. Koeasetelman mukaisesti potilaita seurattiin eripituisia aikoja; 150 AVONEX-potilasta oli mukana tutkimuksessa vuoden, 85 potilasta kaksi vuotta. Tutkimuksessa yhteensä 22 %:lla AVONEX-potilaista ja 35 %:lla plaseboryhmän potilaista todettiin (Kaplan-Meierin tapahtumataulukkoanalyysin perusteella) toimintakyvyn heikkenemistä kahden vuoden kuluessa. Jos pistemäärä EDSS-asteikolla (Expanded Disability Status Scale) lisääntyi 1,0 pisteellä vähintään kuudeksi kuukaudeksi, sairauden katsottiin edenneen. Tutkimuksessa todettiin myös vuotuisen pahenemisvaiheiden lukumäärän laskeneen kolmanneksella. Tämä vaikutus havaittiin yli vuoden hoidon jälkeen.

Kaksoissokkoperiaatteella tehty satunnaistettu annosvertailututkimus 802:lla relapsoivaa MS-tautia sairastavalla potilaalla (AVONEX 30 mikrogrammaa n = 402, AVONEX 60 mikrogrammaa n = 400) ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa tai suuntausta 30 ja 60 mikrogramman annosten välillä kliinisessä tehossa eikä MRI-parametreissa.

AVONEXin teho MS-taudin hoidossa on osoitettu myös satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 383:lla potilaalla (AVONEX n = 193, plasebo n = 190), joilla oli yksittäinen demyelinaatiotapahtuma, jonka yhteydessä magneettikuvauksessa todettiin vähintään kaksi siihen sopivaa aivoleesiota. Toisen tapahtuman ilmaantumiseriski pieneni AVONEX-ryhmässä. Myös vaikutuksia MRI-löydöksiin oli havaittavissa. Toisen demyelinaatiotapahtuman ilmaantumiseriski oli plaseboryhmässä arviolta 50 % kolmen vuoden kuluessa ja 39 % kahden vuoden kuluessa ja vastaavasti AVONEX-ryhmässä 35 % kolmen vuoden kuluessa ja 21 % kahden vuoden kuluessa. Post hoc -analyysissä potilailla, joilla lähtötilanteen MRI:ssä oli vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio ja yhdeksän T2-leesiota, toisen tapahtuman riski oli plaseboryhmässä 56 % ja AVONEX-ryhmässä 21 % kahden vuoden kuluessa. Kuitenkaan aikaisen AVONEX-hoidon merkitys ei ole tiedossa edes tässä suuren riskin alaryhmässä, koska tutkimus oli ennemminkin suunniteltu määrittämään seuraavan tapahtuman ilmaantumisaikakohtaa kuin sairauden kehittymistä pitkällä aikavälillä. Lisäksi tällä hetkellä ei ole vakiintunutta määritelmää suuren riskin potilaalle. Perinteisen määritelmän mukaan se olisi potilas, jolla on vähintään yhdeksän selvästi erottuvaa T2-leesiota lähtötason kuvauksessa ja vähintään yksi uusi gadoliniumilla tehostuva tai T2-leesio vähintään kolmen kuukauden kuluttua tehdyssä seurantakuvaussessa. Joka tapauksessa hoitoa tulisi harkita vain suuren riskin potilaille.

Pediatriset potilaat

Vähäiset tutkimustiedot tehosta/turvallisuudesta osoittivat aikuisten kanssa yhdenmukaisia tuloksia, kun kerran viikossa lihakseen annettua AVONEX 15 mikrogrammaa -valmistetta (n = 8) verrattiin hoitamattomaan tilanteeseen (n = 8) seuranta-ajan ollessa 4 vuotta. EDSS-pisteet kuitenkin lisääntyivät hoitoryhmällä 4 vuoden seuranta-aikana, mikä viittaa sairauden etenemiseen. Saatavilla ei ole suoraa vertailua nykyiseen suositeltuun aikuisten annokseen.

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos -valmistetta tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa vaikuttavana vertailuvalmisteena 10- – < 18-vuotiailla aaltomaista MS-tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Avoimessa, satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa 150 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan hoitona joko 240 mg:n annos dimetyylifumaraattia suun kautta kahdesti päivässä tai 30 mikrogramman annos AVONEX-valmistetta injektiona lihakseen (i.m.) kerran viikossa 96 viikon ajan.

Hoitoaikien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu viikolla 96 uusia tai laajentuneita T2-hyperintensiivisiä leesioita lähtötilanteeseen verrattuna, oli dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla suurempi kuin AVONEX-hoitoa saaneilla tutkittavilla (12,8 % dimetyylifumaraattihoitoa saaneista verrattuna 2,8 %:iin AVONEX-hoitoa saaneista).

Kaksoissokkoutetussa (double-blind, double-dummy) vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa 215 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan joko fingolimodia suun kautta (0,5 mg kerran päivässä tai ≤ 40 kg painavat potilaat 0,25 mg kerran päivässä) tai 30 mikrog AVONEX-valmistetta lihakseen kerran viikossa enintään 24 kuukauden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma, joka oli korjattu vuotuinen relapsimäärä viikolla 96, oli fingolimodia saaneilla potilailla (0,122) merkittävästi pienempi kuin AVONEX-valmistetta saaneilla potilailla (0,675), mikä tarkoittaa, että vuotuisen relapsimäärän suhteellinen vähenemä oli 81,9 % ($p < 0,001$).

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili potilailla, jotka saivat AVONEX-valmistetta näissä kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, oli kvalitatiivisesti yhdenmukainen aikuispotilailla aiemmin havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

AVONEXin farmakokineettistä profiilia on tutkittu epäsuorasti menetelmällä, joka mittaa interferonin antiviraalista aktiivisuutta. Tämän menetelmän rajoitukset liittyvät siihen, että se on sensitiivinen interferonille, mutta ei spesifisesti interferonibeetalle. Vaihtoehtoiset määrittämenetelmät eivät ole riittävän herkkiä.

Annettaessa AVONEXia lihakseen saavutetaan seerumin antiviraalisen aktiivisuuden huippu viiden ja viidentoista tunnin välillä. Aktiivisuuden puoliintumisaika on noin kymmenen tuntia. Kun otetaan huomioon, kuinka nopeasti lääke imeytyy injektiokohdasta, biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Biologinen hyötyosuus on vielä suurempi, jos aineen imeytymisnopeutta ei huomioida. Annostelua lihakseen ei voida korvata annostelulla ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus: interferonibeeta-1a:sta ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä eikä ihmisillä.

Krooninen toksisuus: Reesusapinoilla suoritettussa, 26 viikkoa kestäneessä toistuvaisannosten toksisuutta mittaavassa tutkimuksessa, jossa interferonibeeta-1a:ta annettiin lihakseen kerran viikossa yhdistettynä toiseen immunomoduloivaan aineeseen, monoklonaaliseen anti-CD40-ligandivasta-aineeseen, ei havaittu immuunivastetta interferonibeeta-1a:lle eikä merkkejä toksisuudesta.

Paikallinen siedettävyyden: Samaan pistoskohtaan annettujen toistuvien lihaksensisäisten injektioiden aiheuttamaa ärsytystä ei ole tutkittu eläimillä.

Mutagenisuus: Mutagenisuustutkimuksia on tehty vähän, mutta ne ovat olleet asianmukaisia. Mutagenisia vaikutuksia ei ole todettu.

Hedelmällisyyden heikkeneminen: Reesusapinoilla on suoritettu hedelmällisyys- ja kehittymistutkimuksia interferonibeeta-1a:n sukuisella aineella. Erittäin suuria annoksia käytettäessä havaittiin keskenmenoja ja ovulaation estymistä koe-eläimillä. Muilla alfa- ja beeta-interferoneilla on todettu samanlaisia annoksesta riippuvia vaikutuksia. Mitään teratogeenisiä vaikutuksia tai vaikutuksia

sikiön kehitykseen ei ole todettu, joskin käytettävissä olevat tiedot interferonibeeta-1a:n vaikutuksista peri- ja postnataalisella jaksolla ovat puutteelliset.

Interferonibeeta-1a:n vaikutuksesta miehen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo
Arginiinihydrokloridi
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

EI SAA JÄÄTYÄ.

AVONEXia voi säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) enintään viikon ajan.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (sinetöity muovipakkaus). Herkkä valolle (ks. kohta 6.5).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml:n esitäytetty lasinen (tyyppi I) ruisku, joka sisältää 0,5 ml nestettä. Siinä on avaamattomuuden osoittava tulppa ja mäntä, jonka tiiviste on bromibutyylä.

Pakkauskoko: Laatikko, jossa neljä tai kaksitoista esitäytettyä ruiskua, joissa kussakin 0,5 ml liuosta. Jokainen ruisku on pakattu sinetöityyn muovipakkaukseen, jossa on lisäksi yksi injektioneula lihaksensisäistä injektiota varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

AVONEX toimitetaan valmiina injektioneesteinä esitäytetyssä ruiskussa.

Kun AVONEX on otettu jääkaapista, esitäytetyn ruiskun annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 30 °C) noin 30 minuutin ajan ennen annostelua.

Älä käytä ulkopuolista lämmönlähdettä, kuten kuumaa vettä, AVONEX 30 mikrogrammaa - injektioneesteen lämmittämiseen.

Jos injektioneste sisältää hiukkasia eikä ole kirkasta ja väritöntä, esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää. Pakkaus sisältää neulan lihaksensisäistä injeksiota varten. Valmiste ei sisällä säilöntäainetta. Jokainen esitäytetty AVONEX-ruisku sisältää vain yhden annoksen. Hävitä jäänyt liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kertakäyttöinen esitäytetty kynä sisältää 30 mikrogrammaa (6 milj. IU) interferonibeeta-1a:ta 0,5 ml:n liuoksessa.

Injektionesteen interferonibeeta-1a-pitoisuus on 30 mikrogrammaa/0,5 ml.

30 mikrogrammaa AVONEXia vastaa antiviraaliselta aktiivisuudeltaan 6 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (IU) WHO:n interferonistandardin, International Standard for Interferon mukaan. Aktiivisuuden vastaavuutta muihin standardeihin ei tiedetä.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AVONEX on tarkoitettu aikuisille

- relapsoivaa multipeliskleroosia (MS-tautia) sairastavien potilaiden hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa tälle oli luonteenomaista kahden tai useamman akuutin pahenemisvaiheen (relapsin) esiintyminen kuluneen kolmen vuoden aikana eikä taudin etenemisestä ollut tällöin näyttöä relapsien välillä; AVONEX hidastaa toimintakyvyn heikkenemistä ja vähentää relapsien esiintymistiheyttä.
- sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on ollut yksittäinen demyelinaatiotapahtuma, johon on liittynyt aktiivinen tulehdusprosessi, joka on ollut kyllin vakava hoidettavaksi laskimoon annettavalla kortikosteroidilla, jos muut diagnoosit on suljettu pois ja jos potilaalla on arvioitu olevan korkea kliiniset kriteerit täyttävän MS-taudin kehittymisen riski (ks. kohta 5.1).

AVONEX-hoito tulee keskeyttää niillä potilailla, joille kehittyy etenevä MS-tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

AVONEX-hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset: Suositeltu annos relapsoivan MS-taudin hoidossa on 30 mikrogrammaa (0,5 ml valmista injektioestettä), joka injisoidaan lihakseen (i.m.) kerran viikossa (ks. kohta 6.6).

Suuremmista annoksista (60 mikrogrammaa) kerran viikossa ei ole osoitettu olevan lisähyötyä.

Titraus: Flunssan kaltaisten oireiden (ks. kohta 4.8) ilmaantumista potilaalle ja niiden vaikeusastetta voidaan vähentää titraamalla annos hoidon alussa. Annos voidaan titrata esitäytetyn ruiskun käytön

yhteydessä aloittamalla hoito neljännesannoksen lisäyksin viikossa, jolloin täysi annos (30 mikrogrammaa/viikko) saavutetaan neljänteen hoitoviikkoon mennessä.

Vaihtoehtoinen titrausohjelma voidaan toteuttaa aloittamalla hoito noin puolikkaalla AVONEX-annoksella kerran viikossa ennen annoksen suurentamista täyteen annokseen. Alkuvaiheen titrausjakson jälkeen on saavutettava annos 30 mikrogrammaa kerran viikossa ja tämän annoksen käyttöä on jatkettava, jotta saadaan tarkoituksenmukainen hoitoteho. Kun täysi annos on saavutettu, potilaat voivat siirtyä käyttämään AVONEX PEN -kynää.

AVONEXin annosteluun liittyvien flunssan kaltaisten oireiden vähentämiseksi suositellaan käytettäväksi antipyreettistä analgeettia ennen injeksiota sekä 24 tunnin ajan sen jälkeen. Tällaisia oireita esiintyy tavallisesti muutaman ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Pediatriset potilaat:

AVONEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 10–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä täysin varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

AVONEX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat: Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut riittävästi 65 vuotta täyttäneitä potilaita, jotta pystyttäisiin päättämään, reagoivatko he hoitoon eri lailla kuin nuoremmat. Vaikuttavan aineen eliminaation perusteella ei teoriassa kuitenkaan ole mitään syytä muuttaa vanhusten annostusta.

Antotapa

Tällä hetkellä ei tiedetä kuinka kauan potilaita tulisi hoitaa AVONEXilla. Kaikille potilaille täytyy kahden vuoden kuluttua tehdä kliinisen tilan arviointi, ja hoitavan lääkärin tulee tehdä potilaskohtaisesti päätös hoidon jatkamisesta pitempään. Hoito täytyy keskeyttää, jos potilaalle kehittyy krooninen etenevä MS-tauti.

AVONEX PEN -kynä on esitötetty, kertakäyttöinen kynä. Sitä saa käyttää vain riittävän harjoittelun jälkeen.

Suosittelun lihaksensisäisen injektion pistoskohta AVONEX PEN -kynää käytettäessä on ulomman reisilihaksen yläosa. Pistoskohtaa on vaihdeltava viikoittain.

AVONEX-valmisteen annossa AVONEX PEN -kynän avulla on noudatettava pakkausselosteen ohjeita.

4.3 Vasta-aiheet

- Jos potilaalla on aiemmin esiintynyt yliherkkyysoireita luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Jos potilaalla on vaikea masennus ja/tai itsemurha-ajatuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

AVONEXia on annettava varoen potilaille, joilla on tai on aiemmin ollut masennustiloja, etenkin aiempia itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masennusta ja itsemurha-ajatuksia tiedetään esiintyvän

tavallista enemmän MS-potilaille ja interferonihoidon yhteydessä. Potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan kaikista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista hoitavalle lääkärille välittömästi.

Potilaita, joilla on masennusta, tulee seurata huolellisesti hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. AVONEX-hoidon lopettamista tulee harkita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

AVONEXia on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia, ja potilaille, jotka käyttävät epilepsialääkkeitä, etenkin jos potilaan epilepsia ei pysy lääkityksellä riittävästi hallinnassa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava ja tarkka seuranta voi olla paikallaan annettaessa AVONEXia potilaille, joilla on vaikea myelosuppressio tai vakavaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA): Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombositopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombositopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombositymäärä, hemolyysistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosititasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja AVONEX-valmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Nefroottinen oireyhtymä: Nefroottista oireyhtymää erilaisten taustalla olevien munuaistautien, kuten kollapsoivan fokaalisen segmentaalisen glomeruloskleroosin (FSGS), minimaalisin muutoksin ilmenevän munuaistaudin (MCD), membranoproliferatiivisen glomerulonefriitin (MPGN) ja membranooittisen glomerulopatian (MGN) yhteydessä on raportoitu beetainterferoni -valmisteilla toteutetun hoidon yhteydessä. Tapahtumia on raportoitu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeetahoidon jälkeen. Varhaisvaiheen merkkejä tai oireita, esim. edeemaa, proteinuriaa ja munuaisten toiminnan heikkenemistä, suositellaan tarkkailemaan säännöllisin väliajoin erityisesti, jos potilaalla on tavanomaista suurempi munuaissairauden riski. Nefroottinen oireyhtymä on hoidettava viipymättä ja AVONEX-hoidon lopettamista on harkittava.

Interferonibeetan käyttäjillä on markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu maksavaurioita, kuten seerumin maksaentsyymiarvojen nousua, hepatiittia, autoimmuunihepatiittia ja maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa näitä reaktioita esiintyi muiden maksavaurioita mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä. Useiden lääkevalmisteiden tai muiden maksatoksisien aineiden (esim. alkoholi) samanaikaisen käytön aiheuttamaa additiivisten vaikutusten mahdollisuutta ei ole vahvistettu. Potilaita tulee seurata maksavaurioiden varalta, ja varovaisuutta tulee noudattaa, kun interferoneita käytetään samanaikaisesti muiden maksavaurioita mahdollisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

Potilaita, joilla on jokin sydänsairaus, kuten rasisrintakipua, sydämen vajaatoimintaa tai rytmihäiriöitä, tulee seurata tarkkaan sairauden pahenemisen varalta AVONEX-hoidon aikana. AVONEXin haittavaikutuksina olevat flunssan kaltaiset oireet saattavat rasittaa potilasta, jolla on taustalla sydänsairaus.

Interferonien käytön yhteydessä on tehty poikkeavia laboratoriolöydöksiä. Siksi AVONEX-hoidon aikana suositellaan selvitettäväksi MS-potilaiden seurannassa yleensä tutkittavien laboratorioarvojen lisäksi seuraavat: valkosolujen kokonaismäärä, valkosolujen erittelylaskenta sekä verihiutaleiden määrä ja veren kemialliset määritykset maksa-arvot mukaan luettuna. Myelosuppressiopotilaille voi olla tarpeen seurata intensiivisemmin täydellistä verenkuvaa, valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutaleiden määrä mukaan luettuna.

Potilaille saattaa kehittyä vasta-aineita AVONEXia vastaan. Osalla potilaista vasta-aineet vähentävät interferonibeeta-1a:n aktiivisuutta *in vitro* (neutraloivat vasta-aineet). Neutraloivat vasta-aineet liittyvät AVONEX in biologisen tehon vähenemiseen *in vivo* ja saattavat aiheuttaa kliinisen tehon heikkenemistä. On arvioitu, että vasta-aineiden muodostuminen tasaantuu 12 kuukauden hoidon jälkeen. Viimeisimmissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat enintään kolmen vuoden ajan AVONEXia, noin 5–8 %:lle potilaista kehittyi neutraloivia vasta-aineita.

Erilaisten määrittämenetelmien käyttö seerumin interferonivasta-aineiden toteamiseen vaikeuttaa eri tuotteiden antigeenisyyden vertailua.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pistoskohdan nekroositapauksia (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan reaktioiden riskin minimoimiseksi potilaita on neuvottava käyttämään aseptista pistostekniikkaa ja vaihtamaan pistoskohtaa jokaisen annoksen yhteydessä.

Potilaan omatoimisessa lääkitsemisessä käyttämä menetelmä on arvioitava säännöllisesti, erityisesti jos on ilmennyt pistoskohdan reaktioita. Potilasta on kehotettava keskustelemaan lääkärin kanssa, jos potilaan iho rikkoutuu, mihin voi liittyä pistoskohdan turvotusta tai nesteiden vuotamista pistoskohdasta. Hoidon lopettamisen tarve yhden nekroosikohdan ilmenemisen jälkeen riippuu nekroosin laajuudesta. AVONEX-hoitoa pistoskohdan nekroosin ilmenemisen jälkeen jatkavien potilaiden on vältettävä AVONEX-valmisteen antamista affisioituneelle alueelle, kunnes se on täysin parantunut. Jos ilmenee useita leesioita, vaihda pistoskohtaa tai keskeytä hoito, kunnes leesio on parantunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Järjestelmällisiä yhteisvaikutustutkimuksia ihmisellä ei ole tehty.

AVONEXin yhteisvaikutuksia kortikosteroidien tai adrenokortikotropiinihormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliinisten tutkimusten perusteella AVONEXia voidaan kuitenkin käyttää MS-potilailla yhdessä kortikosteroidien tai kortikotropiinin kanssa pahenemisvaiheiden aikana.

Interferonien on raportoitu vähentävän maksan sytokromi P450:stä riippuvaisten entsyymien toimintaa ihmisellä ja eläimillä. Suurten AVONEX-annosten vaikutusta P450:stä riippuvaiseen metaboliaan on tutkittu apinoilla eikä vaikutuksia maksan metaboliakapasiteettiin ole havaittu. Varovaisuutta on noudatettava, kun AVONEXia annetaan yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen leveys ja joiden puhdistuma riippuu laajalti maksan sytokromi P450:stä (esim. epilepsialääkkeet ja eräät depressiolääkkeet).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rekistereistä ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta kerätyt laajat tiedot (yli 1 000 raskauden lopputulos) osoittavat, että altistuminen interferonibeetalle ennen hedelmöitymistä tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei lisää vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Altistuksen kesto ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei kuitenkaan tiedetä varmasti, koska tietoja kerätessä interferonibeetan käyttö raskauden aikana oli vasta-aiheista, joten hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus huomattiin ja/tai varmistui. Tiedot altistuksesta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana ovat hyvin suppeita.

Eläinkokeiden perusteella (ks. kohta 5.3) keskenmenon riski voi olla suurentunut. Interferonibeetalle altistuneiden raskaana olevien naisten keskenmenoriskiä ei voida tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella arvioida riittävästi, mutta tähänastiset tiedot eivät viittaa lisääntyneeseen riskiin.

Avonexin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Suppeat tiedot interferonibeeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon ja interferonibeetan kemialliset/fysiologiset ominaisuudet viittaavat siihen, että rintamaitoon erittyvät interferonibeeta-1a:n pitoisuudet ovat olemattoman pieniä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia rintaruokittuun vastasyntyneeseen tai imeväiseen.

Avonexia voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Reesusapinoilla on tehty hedelmällisyyteen ja kehitykseen liittyneitä tutkimuksia interferonibeeta-1a:n sukuisella aineella. Erittäin suuria annoksia käytettäessä koe-eläimillä havaittiin keskenmenoja ja ovulaation estymistä (ks. kohta 5.3).

Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miehen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä esiintyvät keskushermostoperäiset haittavaikutukset saattavat herkillä potilailla vaikuttaa jossain määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Flunssan kaltaiset oireet ovat tavallisin AVONEX-hoidon yhteydessä esiintyvä haittavaikutus. Yleisimmin ilmoitettuja flunssan kaltaisia oireita ovat myalgia, kuume, vilunväreet, hikoilu, astenia, päänsärky ja pahoinvointi. AVONEX-annoksen titraamisen hoidon alussa on osoitettu vähentävän flunssan kaltaisten oireiden vaikeusastetta ja ilmaantuvuutta. Flunssan kaltaiset oireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoidon alussa ja vähenevät hoitoa jatkettaessa.

Ohimeneviä neurologisia oireita, jotka voivat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta, voi esiintyä injektion jälkeen. Ohimeneviä hypertoniakohtauksia tai vaikeita lihasheikkouskohtauksia, jotka estävät tahdonalaiset liikkeet, voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana. Nämä kohtaukset ovat lyhytkestoisia, liittyvät ajallisesti injektioihin ja saattavat uusiutua myöhempien injektioiden jälkeen. Joissakin tapauksissa näihin oireisiin liittyy flunssan kaltaisia oireita.

Haittavaikutusten frekvenssi on ilmaistu potilasvuosina seuraavan luokituksen mukaisesti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$ potilasvuotta);
Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$ potilasvuotta);
Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$ potilasvuotta);
Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$ potilasvuotta);
Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$ potilasvuotta);
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Potilasaika tarkoittaa niiden itsenäisten aikayksikköjen summaa, joina tutkimuspotilas on altistunut AVONEX-valmisteelle ennen haittavaikutuksen ilmaantumista. Esimerkiksi 100 potilasvuotta voidaan havaita 100 potilaalla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan, tai 200 potilaalla, jotka saivat hoitoa puolen vuoden ajan.

Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksissa (kliinisissä tutkimuksissa ja havainnointitutkimuksissa, joiden seurantajakso kesti kahdesta kuuteen vuotta) havaitut haittavaikutukset ja muut markkinoille tulon jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei tiedetä.

Kunkin yleisyyskategorian haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan vakavimmasta alkaen.

<p>Tutkimukset</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>melko harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>alentuneet lymfosyyttiarvot, alentuneet valkosoluarvot, alentuneet neutrofiiliarvot, alentunut hematokriitti, suurentuneet veren kaliumarvot, suurentuneet veren ureatyyppi-arvot</p> <p>alentuneet trombosyyttiarvot</p> <p>painon lasku, painon nousu, maksaentsyymiarvojen poikkeavuudet</p>
<p>Sydän</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>kardiomyopatia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), sydämentykytys, sydämen rytmihäiriöt, takykardia</p>
<p>Veri ja imukudos</p> <p><i>tuntematon</i></p> <p><i>harvinaiset</i></p>	<p>pansytopenia, trombosytopenia</p> <p>tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeninen purppura / hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä.*</p>
<p>Hermosto</p> <p><i>hyvin yleiset</i></p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>päänsärky²</p> <p>lihasten spastisuus, hypestesia</p> <p>neurologiset oireet, pyörtyminen³, lisääntynyt lihasjänteys, huimaus, parestesiat, kouristuskohtaukset, migreeni</p>
<p>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>voimakas nuha</p> <p>hengenahdistus</p> <p>keuhkoverenpainetauti[†]</p>
<p>Ruoansulatuselimistö</p> <p><i>yleiset</i></p>	<p>oksentelu, ripuli, pahoinvointi²</p>

<p>Iho ja ihonalainen kudos</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>melko harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>ihottuma, lisääntynyt hikoilu, ruhjeet</p> <p>hiustenlähtö</p> <p>angioneuroottinen ödeema, kutina, rakkulainen ihottuma, nokkosihottuma, psoriaasin paheneminen</p>
<p>Luusto, lihakset ja sidekudos</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>lihaskrampit, niskakipua, lihaskipu², nivelkipu, raajakipu, selkäkipu, lihasjäykkyys, tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys</p> <p>Systeeminen lupus erythematosus (SLE), lihasheikkous, niveltulehdus</p>
<p>Munuaiset ja virtsatiet</p> <p><i>harvinaiset</i></p>	<p>nefroottinen oireyhtymä, glomeruloskleroosi (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)</p>
<p>Umpieritys</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>hypotyreoosi, hypertyreoosi</p>
<p>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</p> <p><i>yleiset</i></p>	<p>ruokahaluttomuus</p>
<p>Infektiot</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>pistoskohdan paise¹</p>
<p>Verisuonisto</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>punastuminen</p> <p>vasodilataatio</p>

<p>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</p> <p><i>hyvin yleiset</i></p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>melko harvinaiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>flunssankaltaiset oireet, kuume², vilunväreet², hikoilu²</p> <p>kipu pistoskohdassa, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan mustelmat, voimattomuus², kipu, väsymys², huonovointisuus, yöhikoilu</p> <p>pistoskohdan polte</p> <p>pistoskohdan reaktiot, pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan selluliitti¹, pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan verenvuoto, rintakipu</p>
<p>Immuunijärjestelmä</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>anafylaktiset reaktiot, anafylaktinen sokki, yliherkkyysoireet (angioneuroottinen ödeema, hengenahdistus, nokkosihottuma, ihottuma, kutiseva ihottuma)</p>
<p>Maksa ja sappi</p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), hepatiitti, autoimmuunihepatiitti</p>
<p>Sukupuolielimet ja rinnat</p> <p><i>melko harvinaiset</i></p>	<p>metrorragia, menorragia</p>
<p>Psyykkiset häiriöt</p> <p><i>yleiset</i></p> <p><i>tuntematon</i></p>	<p>masennus (ks. kohta 4.4), unettomuus</p> <p>itsemurha, psykoosi, ahdistuneisuus, sekavuus, tunteiden ailahtelevuus</p>

* Interferonibeetavalmisteen luokkamerkintä (ks. kohta 4.4).

† Interferonivalmisteen koskeva luokkavaikutus, ks. *keuhkoverenpainetauti*-kohta jäljempänä.

¹Injektiokohdan reaktioita, mukaan lukien kipu, tulehdus ja erittäin harvoin paiseet tai selluliitti, jotka saattavat vaatia kirurgisia toimenpiteitä, on ilmoitettu.

²Esiintymisfrekvenssi on suurempi hoidon alussa.

³Pyörtymistä voi esiintyä AVONEX-injektion jälkeen. Sitä esiintyy yleensä vain kerran hoidon alkuvaiheessa eikä se toistu myöhempien injektioiden kohdalla.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Pediatriiset potilaat

Vähäiset tiedot kirjallisuudesta, kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla, jotka ovat iältään 10-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin ja jotka saavat 30 mikrogrammaa AVONEX-valmistetta lihakseen (i.m.) kerran viikossa, on yhdenmukainen aikuisilla havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Turvallisuutta koskevat tiedot saatiin 96 viikon pituisesta, avoimesta, satunnaistetusta tutkimuksesta aaltomaista MS-tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla, jotka olivat iältään 10- < 18-vuotiaita (vain 10 % koko tutkimuspotilasjoukosta oli < 13-vuotiaita) ja jotka saivat AVONEX-valmistetta vaikuttavana vertailuvalmisteena, ja ne osoittavat, että AVONEX-ryhmässä (n = 72) seuraavia aikuispotilailla yleisiä haittavaikutuksia raportoitiin pediatriisilla potilailla hyvin yleisesti: lihaskipu, raajakipu, väsymys ja nivelkipu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhtään yliannostustapausta ei ole raportoitu. Yliannostapauksissa tulee potilaat kuitenkin toimittaa sairaalaan tarkkailtavaksi ja antaa tarvittavaa tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interferonit, ATC-koodi: L03 AB07

Interferonit ovat luonnon proteiineja, joita eukaryoottisolut tuottavat virusinfektioiden ja muiden biologisten tekijöiden vaikutuksesta. Interferonit ovat sytokiineja, jotka välittävät antiviraalisia, antiproliferatiivisia ja immunomodulatorisia vaikutuksia. Interferoniluokkia tunnetaan kolme: alfa, beeta ja gamma. Interferonit alfa ja beeta on luokiteltu tyyppi I interferoneiksi ja interferoni gamma on tyyppi II interferoni. Näillä interferoneilla on sekä päällekkäisiä että selkeästi toisistaan poikkeavia biologisia vaikutuksia. Ne saattavat poiketa toisistaan myös solussa olevan synteesisipaikan suhteen.

Interferonibeetaa tuottavat erilaiset solutyypit, kuten fibroblastit ja makrofagit. Luonnollinen interferonibeeta ja AVONEX (interferonibeeta-1a) ovat glykosyloituja siten, että kummassakin on yhteen typpiin sidottu kompleksinen hiilihydraattiosa. Muiden proteiinien glykosyloitumisen tiedetään vaikuttavan niiden stabiiliuteen, aktiivisuuteen, jakautumiseen ja puoliintumisaikaan veressä. Kuitenkaan interferonibeetan glykosyloitumisen vaikutuksia ei täysin tunneta.

Vaikutusmekanismi

AVONEX vaikuttaa biologisesti sitoutumalla tiettyihin reseptoreihin ihmisen solujen pinnalla. Tämä sitoutuminen saa aikaan mutkikkaan sarjan solunsisäisiä vaikutuksia, jotka johtavat monien geenituotteiden ja –markkereiden ilmentymiseen. Niitä ovat MHC-luokka I, Mx-proteiini, 2'5'-oligoadenyylaattisyntetaasi, beeta₂-mikroglobuliini ja neopteriini. Näitä aineita on mitattu AVONEXilla

hoidettujen potilaiden seerumista ja veren soluista. Yhden lihakseen annetun AVONEX-annoksen jälkeen näiden aineiden pitoisuudet seerumissa ovat koholla vähintään neljä päivää tai jopa viikon.

Ei tiedetä onko AVONEXin vaikutusmekanismi MS-taudin hoidossa sama kuin yllä kuvatuilla biologisilla vaikutuksilla, koska MS-taudin patofysiologiaa ei täysin tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kylmäkuivatun AVONEXin vaikutus MS-taudin hoidossa on osoitettu plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 301 (AVONEX n = 158, plasebo n = 143) relapsoivaa MS-tautia sairastavalla potilaalla. Relapsoivalle MS-taudille oli luonteenomaista vähintään kahden pahenemisvaiheen esiintyminen edeltävien kolmen vuoden aikana tai vähintään yhden pahenemisvaiheen esiintyminen vuodessa ennen tutkimukseen osallistumista, kun potilas oli sairastanut MS-tautia alle kolme vuotta. Kliiniseen tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joiden EDSS-pisteet olivat 1,0–3,5 tutkimukseen osallistumisen alkaessa. Koeasetelman mukaisesti potilaita seurattiin eripituisia aikoja; 150 AVONEX-potilasta oli mukana tutkimuksessa vuoden, 85 potilasta kaksi vuotta. Tutkimuksessa yhteensä 22 %:lla AVONEX-potilaista ja 35 %:lla plaseboryhmän potilaista todettiin (Kaplan-Meierin tapahtumataulukkoanalyysin perusteella) toimintakyvyn heikkenemistä kahden vuoden kuluessa. Jos pistemäärä EDSS-asteikolla (Expanded Disability Status Scale) lisääntyi 1,0 pisteellä vähintään kuudeksi kuukaudeksi, sairauden katsottiin edenneen. Tutkimuksessa todettiin myös vuotuisen pahenemisvaiheiden lukumäärän laskeneen kolmanneksella. Tämä vaikutus havaittiin yli vuoden hoidon jälkeen.

Kaksoissokkoperiaatteella tehty satunnaistettu annosvertailututkimus 802:lla relapsoivaa MS-tautia sairastavalla potilaalla (AVONEX 30 mikrogrammaa n = 402, AVONEX 60 mikrogrammaa n = 400) ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa tai suuntausta 30 ja 60 mikrogramman annosten välillä kliinisessä tehossa eikä MRI-parametreissa.

AVONEXin teho MS-taudin hoidossa on osoitettu myös satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 383 potilaalla (AVONEX n = 193, plasebo n = 190), joilla oli yksittäinen demyelinaatiotapahtuma, jonka yhteydessä magneettikuvauksessa todettiin vähintään kaksi siihen sopivaa aivoleesiota. Toisen tapahtuman ilmaantumiseriski pieneni AVONEX-ryhmässä. Myös vaikutuksia MRI-löydöksiin oli havaittavissa. Toisen demyelinaatiotapahtuman ilmaantumiseriski oli plaseboryhmässä arviolta 50 % kolmen vuoden kuluessa ja 39 % kahden vuoden kuluessa ja vastaavasti AVONEX-ryhmässä 35 % kolmen vuoden kuluessa ja 21 % kahden vuoden kuluessa. Post hoc -analyysissä potilailla, joilla lähtötilanteen MRI:ssä oli vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio ja yhdeksän T2-leesiota, toisen tapahtuman riski oli plaseboryhmässä 56 % ja AVONEX-ryhmässä 21 % kahden vuoden kuluessa. Kuitenkaan aikaisen AVONEX-hoidon merkitys ei ole tiedossa edes tässä suuren riskin alaryhmässä, koska tutkimus oli ennemminkin suunniteltu määrittämään seuraavan tapahtuman ilmaantumisaikakohtaa kuin sairauden kehittymistä pitkällä aikavälillä. Lisäksi tällä hetkellä ei ole vakiintunutta määritelmää suuren riskin potilaalle. Perinteisen määritelmän mukaan se olisi potilas, jolla on vähintään yhdeksän selvästi erottuvaa T2-leesiota lähtötason kuvauksessa ja vähintään yksi uusi gadoliniumilla tehostuva tai T2-leesio vähintään kolmen kuukauden kuluttua tehdyssä seurantakuvaussessa. Joka tapauksessa hoitoa tulisi harkita vain suuren riskin potilaille.

Pediatriset potilaat

Vähäiset tutkimustiedot tehosta/turvallisuudesta osoittivat aikuisten kanssa yhdenmukaisia tuloksia, kun kerran viikossa lihakseen annettua AVONEX 15 mikrogrammaa -valmistetta (n = 8) verrattiin hoitamattomaan tilanteeseen (n = 8) seuranta-ajan ollessa 4 vuotta. EDSS-pisteet kuitenkin lisääntyivät hoitoryhmällä 4 vuoden seuranta-aikana, mikä viittaa sairauden etenemiseen. Saatavilla ei ole suoraa vertailua nykyiseen suositeltuun aikuisten annokseen.

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos -valmistetta tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa vaikuttavana vertailuvalmisteena 10- – < 18-vuotiailla aaltomaista MS-tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Avoimessa, satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa 150 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan hoitona joko 240 mg:n annos dimetyylifumaraattia suun kautta kahdesti päivässä tai 30 mikrogramman annos AVONEX-valmistetta injektiona lihakseen (i.m.) kerran viikossa 96 viikon ajan.

Hoitoaikien mukaisessa (ITT) potilasjoukossa niiden potilaiden osuus, joilla ei todettu viikolla 96 uusia tai laajentuneita T2-hyperintensiivisiä leesioita lähtötilanteeseen verrattuna, oli dimetyylifumaraattihoitoa saaneilla suurempi kuin AVONEX-hoitoa saaneilla tutkittavilla (12,8 % dimetyylifumaraattihoitoa saaneista verrattuna 2,8 %:iin AVONEX-hoitoa saaneista).

Kaksoissokkoutetussa (double-blind, double-dummy) vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa 215 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan joko fingolimodia suun kautta (0,5 mg kerran päivässä tai ≤ 40 kg painavat potilaat 0,25 mg kerran päivässä) tai 30 mikrog AVONEX-valmistetta lihakseen kerran viikossa enintään 24 kuukauden ajan.

Ensisijainen päätapahtuma, joka oli korjattu vuotuinen relapsimäärä viikolla 96, oli fingolimodia saaneilla potilailla (0,122) merkittävästi pienempi kuin AVONEX-valmistetta saaneilla potilailla (0,675), mikä tarkoittaa, että vuotuisen relapsimäärän suhteellinen vähenemä oli 81,9 % ($p < 0,001$).

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili potilailla, jotka saivat AVONEX-valmistetta näissä kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, oli kvalitatiivisesti yhdenmukainen aikuispotilailla aiemmin havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

AVONEXin farmakokineettistä profiilia on tutkittu epäsuorasti menetelmällä, joka mittaa interferonin antiviraalista aktiivisuutta. Tämän menetelmän rajoitukset liittyvät siihen, että se on sensitiivinen interferonille, mutta ei spesifisesti interferonibeetalle. Vaihtoehtoiset määrittämenetelmät eivät ole riittävän herkkiä.

Annettaessa AVONEXia lihakseen saavutetaan seerumin antiviraalisen aktiivisuuden huippu viiden ja viidentoista tunnin välillä. Aktiivisuuden puoliintumisaika on noin kymmenen tuntia. Kun otetaan huomioon, kuinka nopeasti lääke imeytyy injektiokohdasta, biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Biologinen hyötyosuus on vielä suurempi, jos aineen imeytymisnopeutta ei huomioida. Annostelua lihakseen ei voida korvata annostelulla ihon alle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus: interferonibeeta-1a:sta ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä eikä ihmisillä.

Krooninen toksisuus: Reesusapinoilla suoritettussa, 26 viikkoa kestäneessä toistuvaisannosten toksisuutta mittaavassa tutkimuksessa, jossa interferonibeeta-1a:ta annettiin lihakseen kerran viikossa yhdistettynä toiseen immunomoduloivaan aineeseen, monoklonaaliseen anti-CD40-ligandivasta-aineeseen, ei havaittu immuunivastetta interferonibeeta-1a:lle eikä merkkejä toksisuudesta.

Paikallinen siedettävyyden: Samaan pistoskohtaan annettujen toistuvien lihaksensisäisten injektioiden aiheuttamaa ärsytystä ei ole tutkittu eläimillä.

Mutageenisuus: Mutageenisuustutkimuksia on tehty vähän, mutta ne ovat olleet asianmukaisia. Mutageenisia vaikutuksia ei ole todettu.

Hedelmällisyyden heikkeneminen: Reesusapinoilla on suoritettu hedelmällisyys- ja kehittymistutkimuksia interferonibeeta-1a:n sukuisella aineella. Erittäin suuria annoksia käytettäessä havaittiin keskenmenoja ja ovulaation estymistä koe-eläimillä. Muilla alfa- ja beeta-interferoneilla on todettu samanlaisia annoksesta riippuvia vaikutuksia. Mitään teratogeenisiä vaikutuksia tai vaikutuksia

sikiön kehitykseen ei ole todettu, joskin käytettävissä olevat tiedot interferonibeeta-1a:n vaikutuksista peri- ja postnataalisella jaksolla ovat puutteelliset.

Interferonibeeta-1a:n vaikutuksesta miehen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti
Väkevä etikkahappo
Arginiinihydrokloridi
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

EI SAA JÄÄTYÄ.

AVONEX PEN -kynä sisältää esitäytetyn AVONEX-ruiskun, ja se on säilytettävä jääkaapissa.

Jos jääkaappia ei ole käytettävissä, AVONEX PEN -kynää voi säilyttää huoneenlämmössä (15–30 °C) enintään viikon ajan.

Säilytä AVONEX PEN -kynä sisäpakkauksessa valolta suojattuna (ks. kohta 6.5).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty AVONEX-ruisku on kertakäyttöisen, hävitettävän, jousitoimisen kynäinjektorin eli AVONEX PEN -kynän sisällä. Kynän sisällä oleva ruisku on 1 ml:n esitäytetty lasinen (tyyppi I) ruisku, joka sisältää 0,5 ml nestettä. Siinä on avaamattomuuden osoittava tulppa ja mäntä, jonka tiiviste on bromobutyyliä.

Pakkauskoko: Jokainen AVONEX PEN -kynä on pakattu erilliseen kartonkikoteloon, jossa on lisäksi yksi injektioneula ja kynän suojus. AVONEX PEN -kyniä on saatavana neljän tai kahdentoista kynän laatikoissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön: injektioneste, liuos, on esitäytetyssä ruiskussa AVONEX PEN -kynän sisällä.

Kun AVONEX PEN -kynä on otettu jääkaapista, sen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (15-30 °C) noin 30 minuutin ajan ennen antoa.

Älä käytä ulkopuolista lämmönlähdettä, kuten kuumaa vettä, AVONEX 30 mikrogrammaa -injektionesteen lämmittämiseen.

Jokainen kertakäyttöinen, hävitettävä, esitötetty kynä sisältää kerta-annoksen AVONEX-valmistetta. Injektioneste, liuos, näkyy AVONEX PEN -kynässä olevan soikean lääkeikkunan läpi. Jos injektioneste sisältää hiukkasia eikä ole kirkasta ja väritöntä, esitötettyä kynää ei saa käyttää. Pakkaus sisältää injektioneulan. Valmiste ei sisällä säilytysainetta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. maaliskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT



1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos

interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE (ET)

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 30 mikrogrammaa (6 milj. IU) interferonibeeta-1a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Laatikko, jossa on neljä esitäytettyä ruiskua, joissa kussakin on 0,5 ml liuosta.

Laatikko, jossa on kaksitoista esitäytettyä ruiskua, joissa kussakin on 0,5 ml liuosta.

Jokainen ruisku on pakattu sinetöityyn muovipakkaukseen, jossa on lisäksi yksi injektioneula lihaksensisäistä injektiota varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Avonexia voi säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) enintään viikon ajan.

EI SAA JÄÄTYÄ.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (sinetöity muovipakkaus). Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/033/003, 4 ruiskun pakkaus
EU/1/97/033/004, 12 ruiskun pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

avonex

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos
interferonibeeta-1a

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biogen Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lihakseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Säilytä jääkaapissa.

Avonexia voi säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) enintään viikon ajan.

EI SAA JÄÄTYÄ.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (sinetöity muovipakkaus). Herkkä valolle.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos

interferoni-beta-1a

i.m.

2. ANTOTAPA

Katso pakkausseloste.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT



1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä
interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE (ET)

Yksi 0,5 ml:n esitäytetty kynä sisältää 30 mikrogrammaa (6 milj. IU) interferonibeeta-1a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetatitrihydraatti, väkevä etikkahappo, arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä.

4 esitäytettyä kynää. Yksi kertapakkaus sisältää 1 Avonex-kynän, injektioneulan ja kynän suojuksen.

12 esitäytettyä kynää. Yksi kertapakkaus sisältää 1 Avonex-kynän, injektioneulan ja kynän suojuksen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

EI SAA JÄÄTYÄ.

Avonex-kynää voi säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) enintään viikon ajan.

Herkkä valolle. Säilytä Avonex-kynä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/97/033/005, 4 ruiskun pakkaus
EU/1/97/033/006, 12 ruiskun pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

avonex pen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, esitötetyssä kynässä

interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE (ET)

Yksi 0,5 ml:n esitötetty kynä sisältää 30 mikrogrammaa (6 milj. IU) interferonibeeta-1a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Osa monipakkausta. Ei myytäväksi erikseen.

Injektioneste, liuos, esitötetyssä kynässä.

Avonex-kynä, injektioneula ja kynän suojus.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

EI SAA JÄÄTYÄ.

Avonex-kynää voi säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) enintään viikon ajan.

Herkkä valolle. Säilytä Avonex-kynä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

avonex pen

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä

interferonibeeta-1a

i.m.

2. ANTOTAPA

Katso pakkausseloste.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos interferonibeeta-1a Esitäytetty ruisku

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Osa tiedoista on saattanut muuttua, vaikka olisitkin käyttänyt Avonexia aiemmin.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

[Tietoruutu]

Tähän selosteeseen tehdään toisinaan muutoksia.

Tarkista aina uutta lääkepakkausta ostaessasi, onko seloste muuttunut.

Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AVONEX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AVONEXia
3. Miten AVONEXia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AVONEXin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Miten AVONEX pistetään

1. Mitä AVONEX on ja mihin sitä käytetään

Mitä AVONEX on

Avonexin vaikuttava aine on valkuaisaine *interferonibeeta-1a*. Interferonit ovat elimistön luontaisesti muodostamia aineita, jotka torjuvat infektioita ja tauteja. Avonexin sisältämä valkuaisaine koostuu täsmälleen samoista aineista kuin ihmiselimistössä esiintyvä interferonibeeta.

Mihin AVONEXia käytetään

Avonexia käytetään multipeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon. Avonex-hoito ei paranna MS-tautia, mutta se voi estää sairauden pahenemista.

MS-taudin oireet ovat aina yksilöllisiä. Niitä voivat olla esimerkiksi:

- tasapainovaikeudet tai huimaus, kävelyvaikeudet, jäykkyyks ja lihaskrampit, väsymys, kasvojen, käsien tai jalkojen puutuminen
- äkillinen tai krooninen kipu, rakon ja suolen toimintahäiriöt, sukupuolielämän ongelmat ja näkövaikeudet
- ajattelu- ja keskittymisvaikeudet, masennus.

MS-taudissa voi esiintyä myös ajoittaisia pahenemisvaiheita eli relapseja, joiden aikana taudin oireet pahenevat tai kehittyvät uusia oireita.

[Tietoruutu]

Avonex toimii parhaiten, kun sitä käytetään

- **aina samaan aikaan**
- **kerran viikossa**
- **säännöllisesti.**

Älä lopeta Avonex-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Avonex voi vähentää pahenemisvaiheiden määrää ja hidastaa MS-taudin aiheuttamaa toimintakyvyn heikkenemistä. Lääkärisi kertoo sinulle, miten pitkään sinun tulee jatkaa Avonex-hoidon käyttöä tai milloin voit lopettaa sen.

Miten AVONEX vaikuttaa

MS-tauti aiheuttaa hermoston (aivojen tai selkäytimen) vaurioita. MS-potilaan elimistön puolustusmekanismit vaurioittavat elimistön omaa myeliiniä, joka ympäröi hermosyitä ja toimii niiden eristeenä. Jos myeliini vaurioituu, viestien kulku aivojen ja elimistön välillä heikkenee. Tämä johtaa MS-taudin oireisiin. Avonex estää nähtävästi elimistön puolustusmekanismeja vaurioittamasta myeliiniä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AVONEXia

Älä käytä AVONEXia

- **Jos olet allerginen** interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **Jos sinulla on vaikea masennus** tai ajattelet itsemurhaa.

Kerro lääkärille välittömästi, jos jokin näistä koskee sinua.

[Tietoruutu]

Avonex ja allergiset reaktiot. Avonex sisältää valkuaisaineita, joten pieni allergisen reaktion mahdollisuus on olemassa.

Lisää tietoa masennuksesta. Älä käytä Avonexia, jos sinulla on vaikea masennus tai ajattelet itsemurhaa.

Lääkärisi saattaa määrätä sinulle Avonexia, vaikka sairastaisitkin masennusta. On kuitenkin tärkeää kertoa lääkärille, jos sairastat masennusta tai sinulla on muita mielialahäiriöitä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Avonexia jos sinulla on tai on aiemmin ollut:

- **masennusta** tai mielialahäiriöitä
- **itsemurha-ajatuksia.**

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy mielialan muutoksia tai itsemurha-ajatuksia tai tunnet olosi epätavallisen surulliseksi, ahdistuneeksi tai arvottomaksi.

- **epilepsia** tai muu kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus, joka ei pysy hallinnassa lääkityksen avulla
- **vakavia munuais- tai maksavaivoja**
- **tavallista vähemmän veren valkosoluja tai verihiutaleita**, jolloin infektioiden, verenvuotojen tai anemian riski suurenee

- **sydänvaivoja**, joiden oireina saattaa olla rintakipu etenkin rasituksen jälkeen, nilkkojen turpoaminen, hengenahdistus (*kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*), tai epäsäännöllinen sydämen syke (rytmihäiriöt)
- pistoskohdan ärsytystä, joka voi johtaa iho- ja kudonsvaurioon (pistoskohdan kuduskuolio eli nekroosi). Kun olet valmis pistämään pistoksen, noudata tarkoin ohjeita tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa 7 ”Miten AVONEX pistetään”. Näin vähennetään pistoskohdan reaktioiden riskiä.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy jotakin näistä tai jos nämä tilat pahenevat Avonex-hoidon aikana.

Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Avonexin käytön aloittamisen jälkeen.

Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihiutaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille Avonex-hoidostasi

- **jos sinulle tehdään verikokeita**. Avonex saattaa vaikuttaa testituloksiin.

[Tietoruutu]

Kerro myös muulle sinua hoitavalle hoitohenkilökunnalle, että käytät Avonex-hoitoa. Avonex saattaa esimerkiksi vaikuttaa muihin lääkityksiisi tai verikokeiden tuloksiin, jos sinulle määrätään muita lääkkeitä tai sinulle tehdään verikokeita.

Pediatriset potilaat

Avonexin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska Avonexin käytöstä tässä potilasryhmässä on vähän tietoa. Avonexia ei saa käyttää alle 10 vuoden ikäisille lapsille, koska vielä ei ole varmistettu, tehoaako valmiste heillä ja onko se heille turvallinen.

Muut lääkevalmisteet ja AVONEX

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, etenkin epilepsia- tai masennuslääkkeitä. Avonex voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan tai päinvastoin. Tämä koskee kaikkia lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä tai luontaistuotteita.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia rintaruokittuun vastasyntyneeseen tai imeväiseen. Avonexia voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, jos sinua huimaa. Avonex aiheuttaa toisinaan huimausta. Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai sinulle kehittyy muita mahdollisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia.

Tärkeää tietoa AVONEXin sisältämistä aineista

Avonex on käytännöllisesti katsoen natriumiton. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi viikoittainen annos.

3. Miten AVONEXia käytetään

Suositteltu viikoittainen annos

Yksi Avonex-injektio kerran viikossa.

Pyri pistämään Avonex-injektiot joka viikko samana viikonpäivänä samaan kellonaikaan.

Jos olet päättänyt aloittaa Avonex-hoidon, lääkärisi saattaa antaa sinulle Avostartclip-titrauslaittepakkauksen. Avostartclip kiinnitetään ruiskuun ja sen avulla voit hoidon alussa suurentaa Avonex-annosta vähitellen. Näin voidaan vähentää joillakin potilailla Avonex-hoidon alussa esiintyviä flunssan kaltaisia oireita. Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua Avostartclip-titrauslaittepakkauksen käytössä.

(Tietoruutu)

Avonex-hoidon aloitus

Jos olet Avonexin uusi käyttäjä, lääkärisi on ehkä suositellut annoksen suurentamista vähitellen, jotta elimistösi ehtii tottua lääkkeen vaikutuksiin ennen kokonaisten annosten käyttöä. Saat käyttöösi Avostartclip-titrauslaittepakkauksen. Avostartclip-pysäytinholkki kiinnitetään ruiskuun, jolloin hoidon alussa voidaan pistää pienempi Avonex-annos. Käytä Avostartclip-pysäytinholkkia aina kerran ja hävitä se sen jälkeen mahdollisesti jäljelle jääneen Avonexin kanssa. Lisätietoja pysäytinholkin käytöstä saat lääkäriltäsi.

Pistoksen ottaminen

Jos lääkärisi on opettanut sinut pistämään itse Avonex-injektiosi, voit pistää lääkkeesi itse. Pistoksen ottamista koskevat ohjeet ovat tämän selosteen lopussa (ks. kohta 7, *Miten AVONEX pistetään*).

Jos sinun on vaikea käsitellä ruiskua, käänny lääkärisi puoleen. Hän voi mahdollisesti auttaa asiassa.

[Tietoruutu]

Avonex-injektioiden pistämisestä kerrotaan tarkemmin tämän selosteen lopussa.

Muut neulavaihtoehdot:

Avonex-pakkaus sisältää neulan injektion ottamista varten. Lääkärisi saattaa määrätä sinulle lyhyemmän tai ohuemman neulan ruumiinrakenteesi perusteella. Kysy lääkäriltäsi, onko tämä sinun hoidossasi tarpeen.

Jos sinun on vaikea käsitellä ruiskua, keskustele lääkärin kanssa ruiskuapuvälineen käytöstä. Se on nimenomaan Avonexin pistämiseen suunniteltu pidike, joka helpottaa lääkkeen pistämistä.

AVONEX-hoidon kesto

Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka kauan sinun tulee jatkaa Avonex-hoitoa. On tärkeää, että jatkat Avonexin käyttöä säännöllisesti. Älä muuta hoitoasi muutoin kuin lääkärin kehotuksesta.

Jos pistät enemmän kuin sinun pitäisi

Oikea annos on yksi Avonex-injektio kerran viikossa. Jos olet ottanut useampia kuin yhden Avonex-injektion kolmen päivän aikana, **kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai apteekista**.

Jos injektio unohtuu

Jos unohtat ottaa viikoittaisen injektion, pistä se heti kun muistat. Ota seuraava Avonex-annos tasan viikon kuluttua. Jatka pistosten ottamista uutena viikonpäivänä. Jos haluat ottaa Avonex-injektion mieluiten tietynä viikonpäivänä, keskustele lääkärisi kanssa siitä, miten voit palauttaa pistosaikataulun takaisin haluamaasi päivään. Älä ota kahta injektiota korvataksesi unohtuneen injektion.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

[Tietoruutu]

Haittavaikutusluettelo voi vaikuttaa huolestuttavalta, mutta sinulla ei välttämättä esiinny mitään näistä oireista.

Vakavat haittavaikutukset: hakeudu lääkärin hoitoon

Vakavat allergiset reaktiot

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista:

- kasvojen, huulten tai kielen turvotus
- hengitysvaikeudet
- ihottuma.

Soita välittömästi lääkärille. Älä ota uutta Avonex-annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Masennus

Jos sinulle kehittyy masennusoireita:

- tunnet olosi epätavallisen surulliseksi, ahdistuneeksi tai arvottomaksi.

Soita välittömästi lääkärille.

Maksavaivat

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista:

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta
- kutinaa joka puolella kehoa
- pahoinvointia, oksentelua
- alttiutta mustelmille.

Soita välittömästi lääkärille, sillä oireet voivat johtua mahdollisesta maksavaivasta.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

[Tietoruutu]

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset. Näitä haittavaikutuksia ilmoitettiin Avonexilla tehtyjen tutkimusten aikana. Luvut perustuvat kyseisiä haittoja ilmoittaneiden henkilöiden määriin. Näin saat käsityksen siitä, miten todennäköisiä eri haittavaikutukset ovat.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- flunssankaltaiset oireet – päänsärky, lihassärky, vilunväreet tai kuume: ks. *Flunssankaltaiset oireet* alla
- päänsärky.

Yleiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- ruokahaluttomuus
- heikotus ja väsymys
- univaikeudet
- masennus
- punastuminen
- nuha
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- puutuminen tai ihon kihelmöinti
- ihottuma, mustelmat
- runsas hikoilu, yöhikoilu
- kipu lihaksissa, nivelissä, käsivarsissa, jaloissa tai niskassa
- lihaskrampit, nivelten ja lihasten jäykkyys
- kipu, mustelmat ja punoitus pistoskohdassa
- verikoetulosten muutokset. Sinulla saattaa esiintyä väsymystä, toistuvia infektioita ja selittämätöntä mustelmanmuodostusta tai verenvuotoa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- hiustenlähtö
- kuukautiskierron muutokset
- polte pistoskohdassa.

Harvinaiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- hengitysvaikeudet
- munuaisvaivat, munuaisten arpeutuminen mukaan lukien, mikä saattaa heikentää munuaisten toimintaa.

Jos sinulle kehittyy jokin tai kaikki seuraavista oireista:

- vaahtoa virtsassa
- uupumusta
- turvotusta, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, ja painon nousua.

Kerro näistä lääkärille, sillä ne saattavat olla mahdollisen munuaisvaivan oireita.

- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiin (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyytis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörrytys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesi toiminnassa.

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Muut haittavaikutukset

[Tietoruutu]

Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt Avonex-hoitoa saaneilla potilailla, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tiedetä.

Jos sinua huimaa, älä aja autoa.

- kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta
- hermostuneisuus tai ahdistuneisuus, tunteiden ailahtelu, ajattelun poikkeavuudet tai aistiharhat (olemattomien asioiden näkeminen tai kuuleminen), sekavuus tai itsemurhat
- tunnottomuus, huimaus, kouristuskohtaukset tai migreenikohtaukset

- sydämentykytyys, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke tai sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa seuraavia oireita: heikentynyt rasituksen sieto, kyvyttömyys maata selällään, hengenahdistus tai nilkkojen turvotus
- maksavaivat (kuvattu edellä)
- nokkosihottuma tai rakkulainen ihottuma, kutina, aiemman psoriaasin paheneminen
- pistoskohdan turvotus tai verenvuoto, pistoskohdan kudostuho (nekroosi) tai rintakipu pistoksen jälkeen
- painon nousu tai lasku
- muutoksia eri laboratoriotuloksissa, kuten maksaentsyymiarvojen muutokset
- keuhkoverenpainetauti: Sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen.

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Injektion vaikutukset

- **Pyöritys:** Lääkärisi saattaa antaa ensimmäisen Avonex-injektion. Sinua saattaa pyöräyttää, ja saatat jopa pyörtyä. Näin ei todennäköisesti tapahdu uudelleen.
- **Heti injektion jälkeen lihakset saattavat tuntua jännittyneiltä tai hyvin heikoilta** – aivan kuin pahenemisvaiheen aikana. Tämä on harvinaista. Sitä tapahtuu vain injektion ottamisen yhteydessä, ja vaikutus menee pian ohi. Tällaista saattaa tapahtua milloin tahansa Avonex-hoidon aikana.
- **Jos sinulle kehittyy ihoärsytystä tai iho-ongelmia** injektion jälkeen, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Flunssankaltaiset oireet

[Tietoruutu]

Kolme yksinkertaista keinoa vähentää flunssankaltaisten oireiden vaikutusta:

1. **Ota Avonex-injektio juuri ennen nukkumaanmenoa.** Nukkuessasi et välttämättä tunne vaikutuksia.
2. **Ota parasetamolia tai ibuprofeenia** puoli tuntia ennen Avonex-injektiota ja toistuvasti uudelleen enintään vuorokauden ajan. Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa siitä, mikä annos on sopivin.
3. **Jos sinulla on kuumetta, juo runsaasti vettä** nestetasapainon ylläpitämiseksi.

Avonex-injektion ottamisen jälkeen saattaa esiintyä flunssankaltaisia oireita. Niitä ovat esimerkiksi

- päänsärky
- lihassärky
- vilunväreet tai kuume.

Nämä oireet eivät johdu flunssasta

Ne eivät tartu muihin. Niitä esiintyy eniten Avonex-hoidon alussa. Lääkäri saattaa antaa sinulle Avostartclip-titrauslaitepakkauksen, jonka avulla voit hoidon alussa suurentaa Avonex-annosta vähitellen. Näin voidaan vähentää flunssankaltaisia oireita. Kun jatkat lääkkeen käyttöä, flunssankaltaiset oireet lievittyvät vähitellen.

Lapset (vähintään 10-vuotiaat) ja nuoret

Kliinisissä tutkimuksissa joitakin haittavaikutuksia, kuten lihaskipua, raajakipua, väsymystä ja nivelkipua, raportoitiin lapsilla ja nuorilla yleisemmin kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan pitää kirjata saamasi valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Sinun kannattaa myös itse kirjata nämä tiedot muistiin siltä varalta, että sinulta kysytään niitä joskus myöhemmin.

5. AVONEXin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alkuperäispakkauksessa (sinetöity muovipakkaus). Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Avonexia voidaan säilyttää myös huoneenlämmössä (15 °C - 30 °C) enintään viikon ajan.

ÄLÄ käytä Avonexia, jos huomaat, että

- esitäytetty ruisku on rikki
- sinetöity muovipakkaus on vaurioitunut tai avattu
- liuos on värjäytynyt tai siinä on näkyviä hiukkasia
- avaamattomuuden osoittava korkki on rikki.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AVONEX sisältää

Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a, 30 mikrogrammaa / 0,5 ml

Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Avonex-injektioneste, liuos, on käyttövalmis injektioneste

Yhdessä Avonex-pakkauksessa on neljä tai kaksitoista käyttövalmista (esitäytettyä) ruiskua. Yksi ruisku sisältää 0,5 ml kirkasta, väritöntä nestettä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä. Jokainen ruisku on pakattu sinetöityyn muovipakkaukseen. Pakkaus sisältää myös erillisen neulan injektion pistämistä varten.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark Ap
Biotek Allé 1,
DK-3400 Hillerød,
Tanska

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

Tämän selosteen isotekstinen versio on saatavilla valmisteen paikallisilta edustajilta.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
☎ +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

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

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

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 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

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 (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

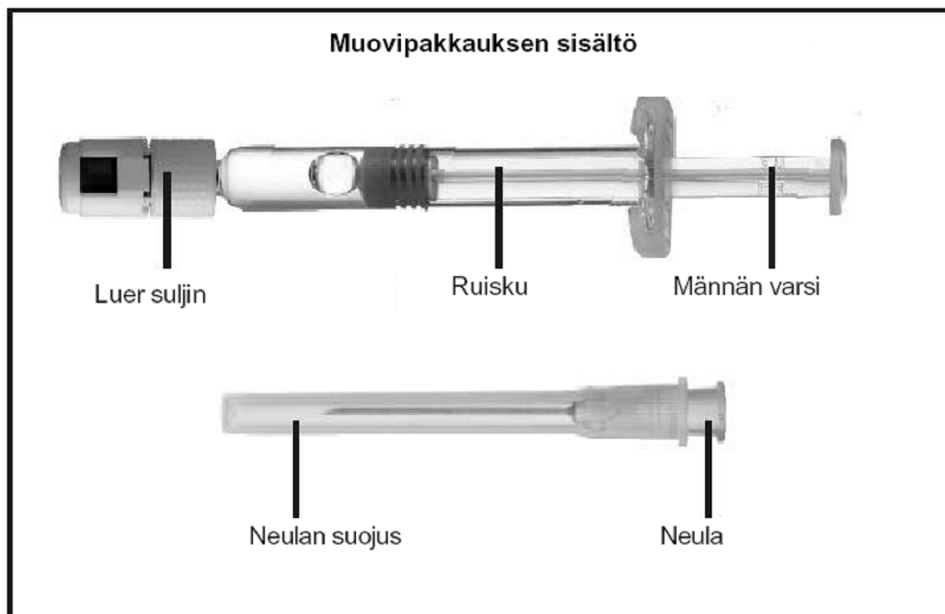
Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

7. Miten AVONEX pistetään**Sinulle on opetettu aiemmin, miten Avonex pistetään.**

Nämä ohjeet on tarkoitettu vain muistin virkistämiseksi. Jos olet epävarma jostakin, ota yhteys lääkäriisi tai apteekkiin.

Pistoskohdat

- **Avonex pistetään lihakseen**, esimerkiksi yläreiden lihaksiin. Avonexin pistämistä pakaraan ei suositella.
- **Pistä lääke eri pistoskohtaan joka viikko.** Tämä vähentää iho- ja lihasärsytyksen riskiä.
- **Älä pistä lääkettä** kohtaan, jossa on mustelma, kipua, infektio tai avoin haava.



A. Esivalmistelu

(1) Ota yksi sinetöity muovipakkaus jääkaapista.

- Tarkista pakkauksen suojapaperiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä. Älä käytä lääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Poista pakkauksen suojapaperi kokonaan. Tarkista, että pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku ja yksi injektioneula (ks. kuva ”Muovipakkauksen sisältö”).

(2) Anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi

- Anna ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi ainakin puolen tunnin ajan. Tällöin pistoksen antaminen on miellyttävämpää kuin jääkaappikylmää lääkettä käytettäessä. **Vinkki:** Älä lämmitä ruiskua minkään ulkoisen lämmönlähteen avulla, esimerkiksi lämpimässä vesihautessa.

(3) Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

(4) Ota tarvittaessa esille puhdistuspyyhkeitä ja laastareita (ei pakkauksessa).

- **Valitse puhtas, kova alusta** pistoksen tarvittavia välineitä varten. Aseta pakkaus alustalle.

B. Injektion käyttöönvalmistaminen

1



Tarkasta ruiskussa oleva neste.

Nesteen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos liuos on sameaa tai värjäytynyttä tai siinä on näkyviä hiukkasia.

2



Poista ruiskun korkki.

Ruiskussa on valkoinen, avaamattomuuden osoittava korkki.

Tarkista, että korkki on ehjä eikä sitä ole avattu.

Jos se näyttää avatulta, älä käytä ruiskua.

Pida ruiskua niin, että valkoinen korkki on ylöspäin.

Taivuta korkkia kulmaan, kunnes se irtoaa nakshtaen.

Älä koske liitoskappaleeseen.

Älä paina mäntää.

3



Kiinnitä neula.

Avaa neulan pakkaus niin, että neulan kanta tulee näkyviin. Älä poista suojusta.

Paina neula kiinni ruiskuun.

Kierrä sitä myötäpäivään, kunnes se kiinnittyy paikalleen.

Vinkki: Varmista, että injektioneula on tiukasti kiinni ruiskussa. Muuten siitä voi vuotaa nestettä.

Jos sinua on kehoitettu suurentamaan Avonex-annosta vähitellen, saatat tarvita Avostartclip-titrauslaittepakkausten, jonka saat lääkäriltä.

Kysy lisätietoja lääkäriltä.

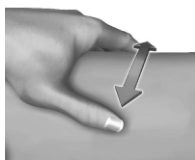
Vedä neulan muovisuojaus pois. Älä kierrä sitä.

Vinkki: Jos kierrät neulan suojusta poistaessasi sitä, myös neula saattaa vahingossa irrota.



C. Lääkkeen pistäminen

1



Puhdista pistoskohta ja venytä sitä.

Puhdista valitsemasi pistoskohdan iho puhdistuspyyhkeellä, jos se on tarpeen. Anna ihon kuivua.

Venytä toisella kädellä pistoskohtaa ympäröivää ihoa.

Rentouta lihakset.

2



Pistä lääke.

Pistä neula nopeasti ja rivakasti lihakseen suorassa kulmassa ihoon nähden.

Neulan tulee painua kokonaan ihon sisään.

Paina mäntää hitaasti, kunnes ruisku on tyhjä.

Jos käytät ruiskua, johon on kiinnitetty Avostartclip, saat pienemmän Avonex-annoksen. Ruisku ei tyhjene.

3



Poista neula.

Venytä edelleen ihoa tai purista ihoa pistoskohdan ympäriltä ja vedä neula pois.

Jos käytät puhdistuspyyhkeitä, puhdista pistoskohta sellaisella.

Laita tarvittaessa pistoskohtaan laastari.



Hävitä roskat asianmukaisesti

Hävitä neula ja ruisku kunkin pistoksen jälkeen laittamalla ne erityiseen säiliöön (esim. terävän jätteen astiaan). Älä hävitä niitä talousjätteen mukana.

Jos käytät Avostartclip-laitetta, ruisku (ja Avostartclip) on hävitettävä pistoksen jälkeen. Jäljelle jäävää Avonexia **ei saa** käyttää.

Paperiroskat ja käytetyt puhdistuspyyhkeet voidaan hävittää talousjätteen mukana.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

AVONEX 30 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä kynässä interferonibeeta-1a Esitäytetty kynä

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Osa tiedoista on saattanut muuttua, vaikka olisitkin käyttänyt Avonexia aiemmin.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

[Tietoruutu]

Tähän pakkausselosteeseen tehdään toisinaan muutoksia.
Tarkista aina uutta lääkepakkausta ostaessasi, onko pakkausseloste muuttunut.

[Tietoruutu]

Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AVONEX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AVONEXia
3. Miten AVONEX PEN -kynää käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AVONEX PEN -kynän säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Miten AVONEX PEN -kynällä pistetään

1. Mitä AVONEX on ja mihin sitä käytetään

[Tietoruutu]

Avonex toimii parhaiten, kun sitä käytetään

- aina samaan aikaan
- kerran viikossa
- säännöllisesti.

Älä lopeta Avonex-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Mitä AVONEX on

Avonex Pen -kynää käytetään Avonex-valmisteeseen pistämiseen. Avonexin vaikuttava aine on valkuaisaine *interferonibeeta-1a*. Interferonit ovat elimistön luontaisesti muodostamia aineita, jotka torjuvat infektioita ja tauteja. Avonexin sisältämä valkuaisaine koostuu täsmälleen samoista aineista kuin ihmiselimistössä esiintyvä interferonibeeta.

Mihin Avonexia käytetään

Avonexia käytetään multipeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon. Avonex-hoito ei paranna MS-tautia, mutta se voi estää sairauden pahenemista.

MS-taudin oireet ovat aina yksilöllisiä. Niitä voivat olla esimerkiksi:

- tasapainovaikeudet tai huimaus, kävelyvaikeudet, jäykkyys ja lihaskrampit, väsymys, kasvojen, käsien tai jalkojen puutuminen
- äkillinen tai krooninen kipu, rakon ja suolen toimintahäiriöt, sukupuolielämän ongelmat ja näkövaikeudet
- ajattelu- ja keskittymisvaikeudet, masennus.

MS-taudissa voi esiintyä myös ajoittaisia pahenemisvaiheita eli relapseja, joiden aikana taudin oireet pahenevat tai kehittyvät uusia oireita.

Avonex voi vähentää pahenemisvaiheiden määrää ja hidastaa MS-taudin aiheuttamaa toimintakyvyn heikkenemistä. Lääkärisi kertoo sinulle, miten pitkään sinun tulee jatkaa Avonex-hoidon käyttöä tai milloin voit lopettaa sen.

Miten AVONEX vaikuttaa

MS-tauti aiheuttaa hermoston (aivojen tai selkäytimen) vaurioita. MS-potilaan elimistön puolustusmekanismit vaurioittavat elimistön omaa myeliiniä, joka ympäröi hermosyitä ja toimii niiden eristeenä. Jos myeliini vaurioituu, viestien kulku aivojen ja elimistön välillä heikkenee. Tämä johtaa MS-taudin oireisiin. Avonex estää nähtävästi elimistön puolustusmekanismeja vaurioittamasta myeliiniä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AVONEXia

[Tietoruutu]

Avonex ja allergiset reaktiot

Avonex sisältää valkuaisaineita, joten pieni allergisen reaktion mahdollisuus on olemassa.

Lisää tietoa masennuksesta

Älä käytä Avonex-valmistetta, jos sinulla on vaikea masennus tai ajattelet itsemurhaa. Lääkäri saattaa määrätä sinulle edelleen Avonex-valmistetta, vaikka sairastaisitkin masennusta. On kuitenkin tärkeää kertoa lääkärille, jos sairastat masennusta tai sinulla on muita mielialahäiriöitä.

Älä käytä AVONEXIA

- **Jos olet allerginen** interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **Jos sinulla on vaikea masennus** tai ajattelet itsemurhaa.

Kerro lääkärille välittömästi, jos jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Avonexia, jos sinulla on tai on aiemmin ollut:

- **masennusta** tai mielialahäiriöitä
- **itsemurha-ajatuksia**

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy mielialan muutoksia tai itsemurha-ajatuksia tai tunnet olosi epätavallisen surulliseksi, ahdistuneeksi tai arvottomaksi.

- **epilepsia** tai muu kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus, joka ei pysy hallinnassa lääkityksen avulla
- **vakavia munuais- tai maksavaivoja**

- **tavallista vähemmän veren valkosoluja tai verihiutaleita**, jolloin infektioiden, verenvuotojen tai anemian riski suurenee
- **sydänvaivoja**, joiden oireina saattaa olla rintakipu etenkin rasituksen jälkeen, nilkkojen turpoaminen, hengenahdistus (*kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*), tai epäsäännöllinen sydämen syke (rytmihäiriöt)
- pistoskohdan ärsytystä, joka voi johtaa iho- ja kudonvaurioon (pistoskohdan kudonkuolio eli nekroosi). Kun olet valmis pistämään pistoksen, noudata tarkoin ohjeita tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa 7 ”Miten AVONEX PEN -kynällä pistetään”. Näin vähennetään pistoskohdan reaktioiden riskiä.

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy jotakin näistä tai jos nämä tilat pahenevat Avonex-hoidon aikana.

Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Avonexin käytön aloittamisen jälkeen.

Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihiutaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille Avonex-hoidosta

- **jos sinulle tehdään verikokeita**. Avonex saattaa vaikuttaa testituloksiin.

[Tietoruutu]

Kerro myös muulle sinua hoitavalle hoitohenkilökunnalle, että käytät Avonex-hoitoa. Avonex saattaa esimerkiksi vaikuttaa muihin lääkityksiisi tai verikokeiden tuloksiin, jos sinulle määrätään muita lääkkeitä tai sinulle tehdään verikokeita.

Pediatriset potilaat

Avonexin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska Avonexin käytöstä tässä potilasryhmässä on vähän tietoa. Avonexia ei saa käyttää alle 10 vuoden ikäisille lapsille, koska vielä ei ole varmistettu, tehoaako valmiste heillä ja onko se heille turvallinen.

Muut lääkevalmisteet ja AVONEX

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, etenkin epilepsia- tai masennuslääkkeitä. Avonex voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan tai päinvastoin. Tämä koskee kaikkia lääkkeitä, myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia rintaruokittuun vastasyntyneeseen tai imeväiseen. Avonexia voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, jos sinua huimaa. Avonex aiheuttaa toisinaan huimausta. Älä aja tai käytä koneita, jos sinua huimaa tai sinulle kehittyi muita mahdollisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia.

Tärkeää tietoa AVONEXin sisältämistä aineista

Avonex on käytännöllisesti katsoen natriumiton. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per yksi viikoittainen annos.

3. Miten AVONEX PEN -kynää käytetään

[Tietoruutu]

Tarkempia tietoja Avonex Pen -kynällä pistämisestä pakkausselosteen kääntöpuolella.

Suositteltu viikoittainen annos

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

Yksi pistos Avonex Pen -kynällä kerran viikossa.

Pyri pistämään Avonex-injektiot joka viikko samana viikonpäivänä samaan kellonaikaan.

Pistoksen ottaminen

Voit pistää Avonex-valmistetta itse Avonex Pen -kynällä ilman lääkärin apua, jos sinulle on opetettu, miten tämä tehdään. Pakkausselosteen lopussa on ohjeet, miten pistos annetaan itse (ks. kohta 7, *Miten Avonex Pen -kynällä pistetään*).

Jos sinulla on vaikeuksia Avonex Pen -kynän käytössä, pyydä apua lääkäriltä.

AVONEX-hoidon kesto

Lääkärisi kertoo sinulle, kuinka kauan sinun tulee jatkaa Avonex-hoitoa. On tärkeää, että jatkat Avonexin käyttöä säännöllisesti. Älä muuta hoitoasi muutoin kuin lääkärin kehotuksesta.

Jos pistät enemmän kuin sinun pitäisi

Pistä yksi pistos Avonex Pen -kynällä kerran viikossa. Jos olet käyttänyt useamman kuin yhden Avonex Pen -kynän kolmen päivän aikana, **kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai apteekista.**

Jos injektio unohtuu

Jos unohdat ottaa viikoittaisen injektion, pistä se heti kun muistat. Pidä sitten viikon tauko ennen kuin pistät seuraavan pistoksen Avonex Pen -kynällä. Jatka pistosten ottamista uutena viikonpäivänä. Jos haluat ottaa Avonex-injektion mieluiten tiettyinä viikonpäivinä, keskustele lääkärisi kanssa siitä, miten voit palauttaa pistosaikataulun takaisin haluamaasi päivään. Älä ota kahta injektiota korvataksesi unohtuneen injektion.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[Tietoruutu]

Haittavaikutusluettelo voi vaikuttaa huolestuttavalta, mutta sinulla ei välttämättä esiinny mitään näistä oireista.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset: hakeudu lääkärin hoitoon

Vakavat allergiset reaktiot

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista:

- kasvojen, huulten tai kielen turvotus
- hengitysvaikeudet
- ihottuma.

Soita välittömästi lääkärille. Älä ota uutta Avonex-annosta ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Masennus

Jos sinulle kehittyy masennusoireita:

- tunnet olosi epätavallisen surulliseksi, ahdistuneeksi tai arvottomaksi.

Soita välittömästi lääkärille.

Maksavaivat

Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista:

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta
- kutinaa joka puolella kehoa
- pahoinvointia, oksentelua
- alttiutta mustelmille.

Soita välittömästi lääkärille, sillä oireet voivat johtua mahdollisesta maksavaivasta.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

[Tietoruutu]

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset. Näitä haittavaikutuksia ilmoitettiin Avonexilla tehtyjen tutkimusten aikana. Luvut perustuvat kyseisiä haittoja ilmoittaneiden henkilöiden määriin. Näin saat käsityksen siitä, miten todennäköisiä eri haittavaikutukset ovat.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- flunssankaltaiset oireet – päänsärky, lihassärky, vilunväreet tai kuume: ks. *Flunssankaltaiset oireet*
- päänsärky.

Yleiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- ruokahaluttomuus
- heikotus ja väsymys
- univaikeudet
- masennus
- punastuminen
- nuha
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- puutumisen tai ihon kihelmöinti
- ihottuma, mustelmat
- runsas hikoilu, yöhikoilu
- kipu lihaksissa, nivelissä, käsivarsissa, jaloissa tai niskassa
- lihaskrampit, nivelten ja lihasten jäykkyys
- kipu, mustelmat ja punoitus pistoskohdassa
- verikoetulosten muutokset. Sinulla saattaa esiintyä väsymystä, toistuvia infektioita ja selittämätöntä mustelmanmuodostusta tai verenvuotoa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- hiustenlähtö
- kuukautiskierron muutokset
- polte pistoskohdassa.

Harvinaiset haittavaikutukset

(saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- hengitysvaikeudet
- munuaisvaivat, munuaisten arpeutuminen mukaan lukien, mikä saattaa heikentää munuaisten toimintaa.

Jos sinulle kehittyy jokin tai kaikki seuraavista oireista:

- vaahtoa virtsassa
- uupumusta
- turvotusta, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, ja painon nousua.

Kerro näistä lääkärille, sillä ne saattavat olla mahdollisen munuaisvaivan oireita.

- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiin (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyytis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyöritys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesesi toiminnassa.

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Muut haittavaikutukset

[Tietoruutu]

Näitä haittavaikutuksia on esiintynyt Avonex-hoitoa saaneilla potilailla, mutta niiden esiintymistiheyttä ei tiedetä.

Jos sinua huimaa, älä aja autoa.

- kilpirauhasen vajaatoiminta tai liikatoiminta
- hermostuneisuus tai ahdistuneisuus, tunteiden ailahtelu, ajattelun poikkeavuudet tai aistiharhat (olemattomien asioiden näkeminen tai kuuleminen), sekavuus tai itsemurhat
- tunnottomuus, huimaus, kouristuskohtaukset tai migreenikohtaukset
- sydämentykytys, nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke tai sydänvaivat, jotka voivat aiheuttaa seuraavia oireita: heikentynyt rasiuksen sieto, kyvyttömyys maata selällään, hengenahdistus tai nilkkojen turvotus
- maksavaivat (kuvattu edellä)
- nokkosihottuma tai rakkulainen ihottuma, kutina, aiemman psoriaasin paheneminen
- pistoskohdan turvotus tai verenvuoto, pistoskohdan kudostuho (nekroosi) tai rintakipu pistoksen jälkeen
- painon nousu tai lasku
- muutoksia eri laboratoriotuloksissa, kuten maksaentsyymiarvojen muutokset
- keuhkoverenpainetauti: Sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen.

Jos jokin haittavaikutus huolestuttaa sinua, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Injektion vaikutukset

- **Pyöritys:** Lääkärisi saattaa antaa ensimmäisen Avonex-injektion. Sinua saattaa pyöräyttää, ja saatat jopa pyöräytyä. Näin ei todennäköisesti tapahdu uudelleen.

- **Heti injektion jälkeen lihakset saattavat tuntua jännittyneiltä tai hyvin heikoilta** – aivan kuin pahenemisvaiheen aikana. Tämä on harvinaista. Sitä tapahtuu vain injektion ottamisen yhteydessä, ja vaikutus menee pian ohi. Tällaista saattaa tapahtua milloin tahansa Avonex-hoidon aikana.
- **Jos sinulle kehittyy ihoärsytystä tai iho-ongelmia** injektion jälkeen, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Flunssankaltaiset oireet

[Tietoruutu]

Kolme yksinkertaista keinoa vähentää flunssankaltaisten oireiden vaikutusta:

1. **Ota Avonex Pen -pistos juuri ennen nukkumaanmenoa.** Nukkuessasi et välttämättä tunne vaikutuksia.
2. **Ota parasetamolia tai ibuprofeenia puoli tuntia ennen pistosta Avonex Pen -kynällä ja toistuvasti uudelleen** enintään vuorokauden ajan. Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, mikä annos on sopivin.
3. **Jos sinulla on kuumetta, juo runsaasti vettä** nestetasapainon ylläpitämiseksi.

Joillakin ihmisillä ilmenee flunssankaltaisia oireita Avonex Pen -kynän käytön jälkeen. Niitä ovat esimerkiksi

- päänsärky
- lihassärky
- vilunväreet tai kuume.

Nämä oireet eivät johdu flunssasta

Ne eivät tartu muihin. Niitä esiintyy eniten Avonex-hoidon alussa. Kun jatkat lääkkeen käyttöä, flunssankaltaiset oireet lievittyvät vähitellen.

Lapset (vähintään 10-vuotiaat) ja nuoret

Kliinisissä tutkimuksissa joitakin haittavaikutuksia, kuten lihaskipua, raajakipua, väsymystä ja nivelkipua, raportoitiin lapsilla ja nuorilla yleisemmin kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan pitää kirjata saamasi valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Sinun kannattaa myös itse kirjata nämä tiedot muistiin siltä varalta, että sinulta kysytään niitä joskus myöhemmin.

5. AVONEX PEN -kynän säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Avonex Pen -kynä sisältää esitätetyn Avonex-ruiskun. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Avonex Pen -kynää voi säilyttää myös huoneenlämmössä (15–30 °C) enintään viikon ajan.

ÄLÄ käytä Avonex Pen -kynää, jos huomaat, että

- kynä on rikki
- liuos ei ole väritöntä tai siinä on näkyvissä hiukkasia
- avaamattomuuden osoittava korkki on vaurioitunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AVONEX PEN sisältää

Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a, 30 mikrogrammaa / 0,5 ml

Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti, väkevä etikkahappo, arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 20 ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Yhdessä kertapakkauksessa on yksi Avonex Pen -kynä, yksi neula ja yksi kynän suojus. Avonex Pen -kynä sisältää esitäytetyn Avonex-ruiskun. Sitä saa käyttää vain riittävän harjoittelun jälkeen. Avonex Pen -kyniä on saatavana neljän tai kahdentoista kynän laatikoissa, ja ne riittävät yhdeksi tai kolmeksi kuukaudeksi.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

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

Tämän selosteen isotekstinen versio on saatavilla valmisteen paikallisilta edustajilta.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

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 15

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

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

Latvija
Biogen Latvia SIA
☎ +371 68 688 158

United Kingdom (Northern Ireland)
Biogen Idec (Ireland) Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

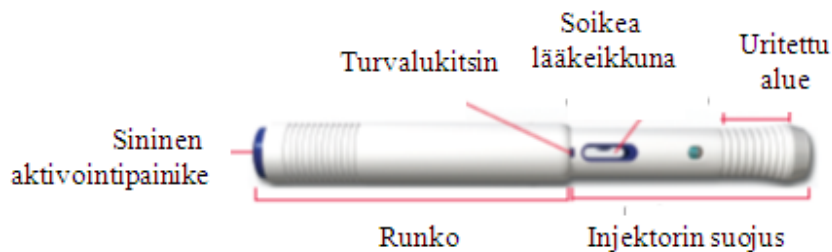
7. Miten AVONEX PEN -kynällä pistetään

Avonex Pen -kynä (kertakäyttöinen)

Pakkauksen sisältö: Avonex Pen -kynä, neula ja Avonex Pen -kynän suojus



Avonex Pen -kynä – käyttövalmis pistosta varten



Avonex Pen -kynä – pistoksen jälkeen (valmis hävitettäväksi)



Sinulle on opetettava, miten Avonex Pen -kynää käytetään.

Nämä ohjeet on tarkoitettu vain muistin virkistämiseksi. Jos olet epävarma jostakin tai sinulla on ongelmia, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Pistoskohdat

Käytä joka viikko eri pistoskohtaa.

Paras kohta on ulomman reisilihaksen yläosa.

Vuorottele oikean ja vasemman reiden välillä.

Merkitse muistiin, mihin kohtaan olet kullakin viikolla pistänyt.



- **Avonex pistetään lihakseen.** Paras kohta on ulomman **reisilihaksen yläosa** edellä olevan kuvan mukaisesti. Pistämistä pakaraan ei suositella.
- **Käytä joka viikko eri pistoskohtaa.** Tämä vähentää iho- ja lihasärsytyksen riskiä.
- **Älä pistä** lääkettä kohtaan, jossa on mustelma, kipua, infektio tai avonainen haava.

A. Käyttövalmistelut

1. Ota yksi Avonex Pen -kynä jääkaapista.

Tarkista, että pakkauksessa on yksi Avonex Pen -kynä, yksi neula ja yksi kynän suojus.

Älä ravista Avonex Pen -kynää.

Tarkista Avonex Pen -kynän etiketistä viimeinen käyttöpäivämäärä.

Älä käytä lääkettä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on jo ohitettu.

2. Anna Avonex Pen -kynän lämmitä.

Jätä se huoneenlämpöön puoleksi tunniksi.

Näin pistos tuntuu miellyttävämmältä kuin suoraan jääkaapista otettuna.

Huom.: Älä lämmitä Avonex Pen -kynää ulkoisella lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä.

3. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla ja kuivaa ne.

4. Ota esiin puhdistuspyyhkeitä ja laastareita, jos tarvitset niitä (eivät sisälly kynäpakkaukseen).

5. Aseta pistokseen tarvittavat tarvikkeet puhtaalle, kovalle alustalle.

B. Avonex Pen -kynän valmistelu

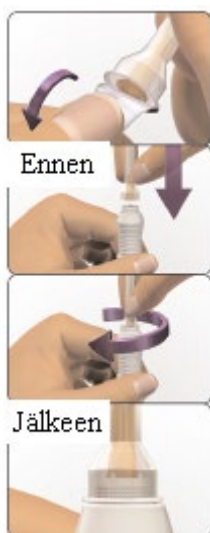


1 Poista avaamattomuuden osoittava korkki.

Varmista, että korkki on ehjä ja avaamaton. Jos vaikuttaa siltä, että korkki on avattu, älä käytä Avonex Pen -kynää.

- Pidä Avonex Pen -kynää kädessä niin, että korkki osoittaa ylöspäin.
- **Taivuta korkkia suorassa kulmassa niin, että se napsahtaa irti.**
- **Älä koske esiin tulevaa lasikärkeä.**

Huom.: Aseta kynä pöydälle ennen vaiheen 2 aloittamista.



2 Kiinnitä neula.

- Avonex Pen -kynä toimii vain pakkaukseen sisältyvällä neulalla.
- **Vedä folio pois** neulan suojuksen pohjasta.
- Paina neula kiinni kynän lasikärkeen. Pidä kynää pystyasennossa.
- **Älä irrota neulan suojusta.**
- Kierrä neulaa varovasti myötäpäivään, kunnes se on tukevasti kiinni, sillä muutoin neula voi vuotaa. Jos neula vuotaa, et saa ehkä täyttä annosta.

Huom.: Neulan suojus irtoaa automaattisesti jäljempänä kuvatussa vaiheessa 3.



3 Pidennä injektorin suojusta.

- Pidä toisella kädellä tukevasti kiinni kynän rungosta. Suuntaa neulan suojus pois päin itsestäsi ja muista ihmisistä.
- **Vedä** toisen käden yhdellä nopealla liikkeellä **injektorin suojus (uritettu alue) neulan päälle** niin, että neula peittyy kokonaan.
- **Muovinen neulan suojus napsahtaa irti.**

Huom.: **Älä paina** samaan aikaan sinistä aktivointipainiketta.

4 Tarkista, että injektorin suojus on pidennetty oikein.

- Tarkista, että injektorin suojus on pidennetty kokonaan. Soikean lääkeikkunan vieressä näkyy pieni suorakaiteen muotoinen alue. Tämä on turvalukitsin.



5 Tarkista neste.

- Katso soikeaa lääkeikkunaa. Siitä näkyvän nesteen on oltava kirkasta ja väritöntä.

Jos neste on sameaa tai värjäytynyttä tai jos siinä näkyy hiukkasia, **älä käytä kynää**. Ilmakuplan (-kuplien) esiintyminen on normaalia.



C. Avonex Pen -kynän käyttö



1 Puhdista pistokohta.

Puhdista valitsemasi pistoskohdan iho puhdistuspyyhkeellä, jos se on tarpeen. Anna ihon kuivua.

Huom.: Paras pistoskohta on ulomman reisilihaksen yläosa.



Turva- Turva-
lukitsin lukitsin
näkyvissä vapautettu

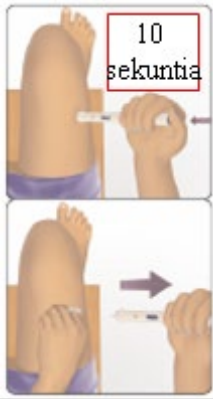
2 Aseta Avonex Pen -kynä iholle.

- Pidä toisella kädellä kynän runkoa kohtisuorassa pistoskohtaa vasten. Varmista, että kynän ikkunat ovat näkyvissä.

Huom.: Varo painamasta sinistä aktivointipainiketta liian aikaisin.

- **Vapauta turvalukitsin** painamalla kynän runkoa tukevasti ihoon.
- Tarkista, että turvalukitsin on vapautunut. Pieni suorakaiteen muotoinen ikkuna häviää näkyvistä. Avonex Pen -kynä on nyt käyttövalmis.

Huom.: Pidä kynää edelleen tukevasti ihoa vasten.



3 Anna pistos.

- Aloita pistos painamalla peukalolla sinistä aktivointipainiketta.

Kynästä kuuluva naksahdus osoittaa, että pistäminen on alkanut. **Älä nosta kynää iholta.**

- Pidä kynää edelleen iholla ja laske hitaasti 10 sekuntia.
- Kun **10 sekuntia** on kulunut, vedä kynä suoraan ylös niin, että neula irtoaa pistoskohdasta.
- Paina pistoskohtaa muutaman sekunnin ajan. Jos pistoskohdassa on verta, pyyhi se pois.

4 Varmista pistoksen onnistuminen.

- Tarkista pyöreä ikkuna. Ikkuna muuttuu **keltaiseksi**, kun koko annos on annettu.
- Älä käytä Avonex Pen -kynää uudelleen. Se on **kertakäyttöinen**.



5 Hävittäminen

- Aseta kynän suojuksen tasaiselle, kovalle alustalle.
- Huom.: **Älä pidä kynän suojusta kädessä.** Voit saada neulanpiston.
- Aseta neula suoraan kynän suojukseen.
 - Paina **tukevasti**, kunnes kuuluu naksahdus ja neula on suojattu. Tähän voidaan tarvita kumpaakin kättä. Kun kynä on suljettu, neulanpiston vaaraa ei ole.
 - Hävitä jäte asianmukaisesti. Lääkäri, hoitaja tai apteekkikhenkilökunta antaa ohjeet siitä, miten käytetty Avonex Pen -kynä hävitetään, esimerkiksi viiltävälle ja pistävälle jätteelle tarkoitettussa säiliössä.

