

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi AVONEX injektiopullo sisältää 30 mikrog (6 milj. IU) interferonibeeta-1a:ta valkoisena tai melkein valkoisena kylmäkuivattuna jauheena.

30 mikrogrammaa AVONEX ia vastaa antiviraaliselta aktiivisuudeltaan 6 milj. IU WHO:n interferonibeetastandardin, Second International Standard for Interferon (Human Fibroblast Gb-23-902-531). Aktiivisuuden vastaavuutta muihin standardeihin ei tiedetä.

3. LÄÄKEMUOTO

AVONEX (interferonibeeta-1a), injektiokuiva-aine ja liuotin lihaksensisäiseen (i.m.) annosteluun liuottamisen jälkeen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Terapeuttiset indikaatiot

AVONEX (interferonibeeta-1a) on tarkoitettu relapsoivan multipeliskleroosin (MS-tauti) hoitoon sellaisilla ambulatorisilla potilailla (potilaat, jotka kykenevät kävelemään ilman apua), joilla on ollut vähintään kaksi uusiutuvaa neurologista toimintahäiriötä (relapsia) kuluneen kolmen vuoden aikana, mutta merkkejä taudin etenemisestä relapsien välillä ei ole näkyvissä. AVONEX hidastaa toimintakyvyn heikkenemistä sekä vähentää pahenemisvaiheiden määrää kahden vuoden jakson aikana.

AVONEX ia ei ole toistaiseksi tutkittu etenevää MS-tautia sairastavilla potilailla. AVONEX-hoito tulee keskeyttää niillä potilailla, joille kehittyy etenevä MS-tauti.

AVONEX-hoito ei tehoa kaikkiin potilaisiin. Kliinisiä kriteereitä, joiden perusteella hoidon vaste voitaisiin ennustaa ei tiedetä.

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun AVONEX (interferonibeeta-1a) annos relapsoivan MS-taudin hoidossa on 30 mikrog (1 ml valmista injektionestettä) lihakseen kerran viikossa (ks. **6.6. Käyttö- käsittely- ja hävittämisohjeet**). AVONEX-hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Optimaalista annosta ei ole täysin selvitetty.

Injektion pistoskohtaa tulee vaihdella viikottain (ks. **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**).

AVONEX in 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.

AVONEX in käytöstä 16-vuotiailla tai nuoremmilla ei ole kokemuksia, joten AVONEX ia ei tulisi määrätä alle 16-vuotiaille.

Tällä hetkellä ei tiedetä kuinka kauan potilaita tulisi hoitaa AVONEX illa. Kliinisiä kokemuksia yli kaksi vuotta kestävästä AVONEX-hoidosta ei toistaiseksi ole. Kaikille potilaille täytyy 2 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 Kontraindikaatiot

AVONEX (interferonibeeta-1a) on vasta-aiheinen, jos potilas on yliherkkä luonnolliselle tai rekombinaatio-DNA tekniikalla tuotetulle interferonibeetalle, ihmisalbumiinille tai muille valmisteen aineosille.

- AVONEX on vasta-aiheinen, jos potilas on raskaana (ks. **4.6. Käyttö raskauden ja imetyksen aikana**), jos potilaalla on vaikea masennustila tai itsemurha-ajatuksia tai molempia, jos potilaalla on epilepsia, joka ei pysy hallinnassa lääkähoidolla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

AVONEX in (interferonibeeta-1a) pitkäaikaisturvallisuuteen liittyvät kokemukset ovat toistaiseksi vähäisiä. Tähän mennessä ainoastaan harvoja potilaita on seurattu kahden vuoden ajan.

Potilaita on informoitava beetainterferonin tavallisimmista haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisista oireista (ks. 4.8. Haittavaikutukset). Nämä oireet ovat voimakkaimmillaan hoidon alussa, mutta vähenevät hoidon jatkuessa.

AVONEX ia on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt masennusoireita. Masennusoireita ja itsemurha-ajatuksia tiedetään esiintyvän interferonin käytön yhteydessä ja potilaita on kehotettava välittömästi kertomaan hoitavalle lääkärille näistä oireista. Masentuneita potilaita on tarkkailtava huolella AVONEX-hoidon aikana ja heidän tulee saada asianmukainen lääkitys. Myös hoidon lopettamista on harkittava.

AVONEX ia on käytettävä varoen potilailla, joilla on esiintynyt kouristelua. Jos aikaisemmin kouristelemattomille potilaille ilmaantuu kouristuksia AVONEX-hoidon aikana, on syy selvitettävä ja potilaille tulee aloittaa asianmukainen antikonvulsiivinen lääkitys ennen AVONEX-hoidon jatkamista.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa AVONEX ia potilaille, joilla on vaikea myeliinikato tai vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Potilaita, joilla on jokin sydänsairaus, kuten rasisintakipu, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriöitä, tulee seurata tarkkaan AVONEX-hoitoa aloitettaessa. AVONEX in haittavaikutuksina aiheuttamat flunssan kaltaiset oireet saattavat myös olla stressitekijä potilaalla, jolla on vakavia sydänsairauksia.

Potilaita on varoitettava beetainterferonin keskenmenoja aiheuttavasta vaikutuksesta (ks. **4.6. Käyttö raskauden ja imetyksen aikana ja 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**).

Interferonin käyttöön liittyy poikkeavia laboratoriolöydöksiä. Siksi AVONEX-hoidon aikana on säännöllisesti tehtävä valkosolujen erittelylaskenta sekä verihiutaleiden määrittäminen ja maksan arvojen määrittäminen.

AVONEX ille saattaa kehittyä neutraloivla seerumivasta-aineita. 12 kuukauden hoidon jälkeen noin 15 %:lle potilaista (95 % luotettavuusvälillä, 6-30 %:lle) kehittyi seerumivasta-aineita AVONEX ille. Osalla potilaista seerumin vasta-aineiden kehittyminen liittyy lääkkeen kliinisen tehon heikkenemiseen.

4.5 Interaktiot muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut interaktiot

Lääkeaineinteraktiotutkimuksia ihmisillä ei AVONEX illa (interferonibeeta-1a) ole suoritettu.

AVONEX in yhteisvaikutuksia kortikosteroidien tai ACTH:n kanssa ei ole tutkittu riittävästi. Kliinisten tutkimusten perusteella AVONEX ia voidaan kuitenkin käyttää multipeliskleroosipotilailla yhdessä kortikosteroidien tai ACTH:n kanssa pahenemisvaiheiden aikana.

Interferonien on raportoitu vähentävän maksan sytokromi P450:stä riippuvaisten entsyymien toimintaa ihmisellä ja eläimillä. Varovaisuutta on noudatettava, kun AVONEX ia annetaan yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys ja joiden puhdistuma riippuu laajalti maksan sytokromi P450:stä (esim. epilepsialääkkeet ja eräät depressiolääkkeet).

4.6 Käyttö raskauden ja imetyksen aikana

Sikiöön mahdollisesti kohdistuvista haitallisista vaikutuksista johtuen AVONEX (interferonibeeta-1a) on vasta-aiheinen raskauden aikana. Interferonibeeta-1a:n käyttöä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkittu. Reesusapinoilla tehdyissä tutkimuksissa annettaessa korkeita annoksia interferonibeeta-1a:ta esiintyi keskenmenoja. Näin ollen ei voida poissulkea mahdollisuutta, että interferonibeeta-1a aiheuttaisi keskenmenoja myös ihmisellä käytettäessä suuri annoksia.

Sukukypsien AVONEX ia käyttävien naisten tulee huolehtia asianmukaisesta ehkäisystä. Raskautta suunnitteleville tai raskaaksi tuleville naisille pitää kertoa hoidon mahdollisista vaaroista ja suositella hoidon keskeyttämistä.

Imetys

AVONEX in erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. AVONEX illa saattaa kuitenkin olla vakavia haittavaikutuksia lapseen, joten joko imetys tai AVONEX in käyttö on lopetettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Eräät melko harvinaiset keskushermostoperäiset haittavaikutukset (ks. **4.8. Haittavaikutukset**) saattavat vaikuttaa herkkien potilaiden ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Flunssan kaltainen oireyhtymä on tavallisin interferonihoidon aikana esiintyvä haittavaikutus. Tällöin tavallisimpia oireita ovat lihassärky, kuume, vilunväristykset, voimattomuus, päänsärky ja pahoinvointi. Oireet ovat voimakkaimmillaan hoidon alussa ja vähenevät hoitoa jatkettaessa.

Muita harvemmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat esimerkiksi ripuli, laihtuminen, oksentelu, nivelsäryt, huimaus, unettomuus, levottomuus, ihottuma, reaktiot pistospaikassa, verisuonten laajentuminen ja tykytykset. Myös yliherkkyysoireita saattaa ilmaantua.

Kouristuksia ja rytmihäiriöitä saattaa joskus esiintyä AVONEX-(interferonibeeta-1a) hoidon aikana (ks. **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**).

Masennusoireita ja itsemurhia on raportoitu interferonin käytön yhteydessä, joten AVONEX ia tulee käyttää varoen masennuspotilailla (ks. **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**).

AVONEX-hoidon aikana saattaa esiintyä muutoksia laboratorioarvoissa mutta ne eivät yleensä vaadi hoitoa. Kiertävät lymfosyytit, valkosolut, verihiutaleet ja neutrofiilit voivat laskea. Myös hematokriitin laskua saattaa esiintyä.

Interferonien käytön yhteydessä yleensä saattaa esiintyä kreatiniinin, virtsan typen, ALAT - ja ASAT-arvojen ohimenevää nousua. Ohimenevää lievää virtsan kalsiumin nousua saattaa myös esiintyä.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole raportteja. Yliannostustapauksissa tulee potilaat kuitenkin toimittaa sairaalaan tarkkailtavaksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sytokiniinit, ATC-koodi: L03 AA

Interferonit kuuluvat luonnollisesti esiintyviin proteiineihin, joita eukaryoottisolut tuottavat virusinfektioiden ja muiden biologisten induktioiden seurauksena. Interferonit ovat sytokiineja, jotka säätelevät antiviraalisia, antiproliferatiivisia ja immunomodulatorisia vaikutuksia. Interferoniluokkia tunnetaan kolme: alfa, beeta ja gamma. Interferonit alfa ja beeta on luokiteltu tyyppi I:n interferoneiksi ja interferoni gamma on tyyppi II:n interferoni. Näillä interferoneilla on sekä päällekkäisiä että selkeästi toisistaan poikkeavia biologisia vaikutuksia. Ne saattavat poiketa toisistaan myös solussa olevan synteesispaikan suhteen.

Beetainterferonia tuottavat erilaiset solutyypit, kuten fibroblastit ja makrofagit. Luonnollinen beetainterferoni ja AVONEX (interferonibeeta-1a) ovat glykosyloituja siten, että kummassakin on yhteen typpiin sidottu kompleksinen hiilivetyosa. Muiden proteiinien glykosyloitumisen tiedetään vaikuttavan niiden stabilisuuteen, aktiivisuuteen, kulkeutumiseen ja puoliintumisaikaan veressä. Kuitenkaan, beetainterferonin glykosyloitumisen vaikutuksia ei täysin tunneta.

AVONEX vaikuttaa biologisesti sitoutumalla määrättyihin reseptoreihin ihmisen solujen pinnalla. Tämä sitoutuminen saa aikaan suuren määrän solunsisäisiä vaikutuksia, jotka johtavat moniin geenituotteisiin ja -markkereihin. Niitä ovat 2'/5'-oligoadenylaattisyntetaasi, beeta₂-mikroglobuliini ja neopteriini. Näitä aineita on mitattu AVONEX illa hoidettujen potilaiden seerumista ja veren soluista. Yhden AVONEX-annoksen jälkeen näiden aineiden seerumipitoisuudet ovat koholla vähintään 4 päivää tai jopa viikon.

Ei tiedetä onko AVONEX in vaikutusmekanismi MS-taudin hoidossa sama kuin yllä kuvatut biologiset vaikutukset, koska MS-taudin patofysiologiaa ei täysin tunneta.

AVONEX -hoidon vaikutus on osoitettu plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 301 (AVONEX, n = 158; plasebo, n = 143) relapsoivaa MS tautia sairastavalla potilaalla. Tutkimussuunnitelman mukaisesti potilaita seurattiin eri pituisia aikoja; 150 AVONEX-potilasta oli mukana tutkimuksessa vuoden, 85 potilasta kaksi vuotta.

Tutkimuksessa yhteensä 22 %:lla AVONEX-potilaista (Kaplan-Meier elintaulukko analyysi) ja 35 %:lla plaseboryhmän potilaista todettiin toimintakyvyn heikkenemistä kahden vuoden kuluttua. Toimintakyvyn heikkeneminen mitattiin laajennetulla toimintakyvyn rajoittuneisuusasteikolla, (Expanded Disability Status Scale (EDSS)), yhden pisteen nousuna, joka kesti vähintään kuusi kuukautta. Tutkimuksessa todettiin myös vuotuisen pahenemisvaiheiden lukumäärän laskeneen kolmanneksella. Tämä vaikutus havaittiin yli vuoden hoidon jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

AVONEX in (interferonibeeta-1a) farmakokineettistä profiilia on tutkittu epäsuorasti menetelmällä, joka mittaa interferonin antiviraalista aktiivisuutta. Tämän menetelmän rajoitukset liittyvät siihen, että se on sensitiivinen interferonille, mutta ei spesifinen beetainterferonille.

Annettaessa AVONEX ia (interferonibeeta-1a) lihakseen saavutetaan seerumin antiviraalisen aktiivisuuden huippu 5-15 tunnissa. Aktiivisuuden puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Biologinen hyötyosuus on noin 40 %. Biologinen hyötyosuus on vielä suurempi, jos aineen imeytymisnopeutta ei huomioida. Lihakseen annosteltuna biologinen hyötyosuus on kolminkertainen ihonalaiseen annosteluun verrattuna. Ihon alle annostelu ei korvaa lihakseen annostelua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus: interferonibeeta-1a:sta ei ole olemassa karsinogeenisuustutkimuksia eläimillä tai ihmisillä.

Krooninen toksisuus: interferonibeeta-1a:sta ei ole olemassa pitkäaikaista toksisuutta mittaavia tutkimuksia.

Paikallinen siedettävyys: Toistetun i.m.-annostelun aiheuttamaa ärsytystä samassa pistoskohdassa ei ole tutkittu eläimillä.

Mutageenisuus: Asianmukaisia mutageenisuustutkimuksia on suoritettu rajoitetusti. Tulokset ovat olleet negatiivisia.

Hedelmällisyyden heikkeneminen: Reesusapinoilla on suoritettu hedelmällisyys- ja kehittymistutkimuksia interferonibeeta-1a:n sukuisella aineella. Erittäin korkeilla annoksilla havaittiin keskenmenoja ja anovulatorisia vaikutuksia 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-1an vaikutuksista peri- ja postnataalisilla jaksoilla ovat puutteelliset.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine: Ihmisen seerumin albumiini, dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaatti, natriumkloridi.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuus

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

AVONEX in (interferonibeeta-1a) kelpoisuusaika on 18 kuukautta.

6.4 Säilytys

AVONEX (interferonibeeta-1a) säilytetään alle 25°C:ssa.

Injektiokuiva-aine tai valmis injektioneste ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi (-tyypit) ja pakkauskoko (-koot)

AVONEX - pakkauksessa on neljä erillistä annosta: AVONEX (interferoni-beeta-1a) on 3 ml:n kirkkaassa lasisessa injektio-pullossa, jossa on 13 mm:n bromibutyylidikumitulppa ja alumiininen suojasinetti. Mukana on myös esitäytetty lasiruisku, jossa on 1 ml liuotinta AVONEX injektionesteen valmistamiseksi sekä 2 injektioneulaa.

6.6 Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohteet (tarvittaessa)

Valmis injektioneste tulisi käyttää välittömästi. Sitä voidaan kuitenkin säilyttää jääkaapissa (2-8°C) enintään 6 tuntia ennen injektiota.

AVONEX injektionesteen valmistamiseen käytetään liuotinta, joka on esitäytetyssä kerta-annosruiskussa, mitään muuta liuotinta ei saa käyttää. Ruiskun sisältö injisoidaan vihreällä neulalla AVONEX - injektio-pulloon. Injektio-pulloa pyöritetään (EI SAA RAVISTAA) kevyesti, kunnes kaikki aineet ovat liuenneet. Valmis liuos tarkastetaan ja, jos siinä on hiukkasia tai väri poikkeaa värittömästä tai hieman kellertävästä, on liuos hävitettävä. Valmista liuosta vedetään 1 millilitra injektio-pullost ruiskuun (kohta merkitty ruiskuun), AVONEX 30 mikrog annostelua varten. Pakkauksessa on mukana sininen neula i.m. injektiota varten. Seos ei sisällä säilöntäainetta. Jokainen AVONEX injektio-pullo sisältää ainoastaan yhden annoksen. Mahdollisesti ylijäänyt injektioneste on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BIOGEN FRANCE S.A.
55, avenue des Champs Pierreux
92012 NANTERRE Cédex
Ranska

8. NUMERO YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II
MAAHANTUONNISTA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN
HALTIJA, TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET
SEKÄ MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET

A. VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Maahantuonnista ja erän vapauttamisesta vastaava valmistaja Euroopan talousalueella
Solvay Duphar B.V. Medical Devices, Veerveg 12-8121 AA Olst, Alankomaat.

Valmistuslupa myönnetty 28. lokakuuta 1991, hyvinvoinnin, kansanterveyden ja kulttuuriasian ministeriö, Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Hoofdinspectie voor de Geneesmiddelen, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk, Alankomaat.

B. TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys, jota ei voida uusia.

C. ERITYISVELVOITTEET

Myyntiluvan haltijan on määrätyn aikataulun mukaisesti toteutettava seuraava tutkimusohjelma, jonka tulosten perusteella arvioidaan vuosittain uudelleen valmisteen hyöty/haittasuhde.

Kliiniset tiedot

- a) Tutkimus C94-801: Neljä vuotta kestävä avoin tutkimus multipeliskleroosi (MS)-potilailla.

Tutkimukseen on otettu kolmesataakahdeksankymmentä (380) potilasta. Annostus on 30 mikrog lihakseen neljän vuoden ajan. Potilaiden seuranta käsittää turvallisuuden ja vasta-ainemuodostuksen seurannan. Turvallisuus- ja vasta-ainetietoja seurataan jatkuvasti, mutta ne tullaan myös muodollisesti analysoimaan ja käsittelemään turvallisuutta koskevissa väliaikaraporteissa vuosittain. Neutraloivien vasta-aineiden vaikutuksia AVONEX in farmakodynamiikkaan koskeva analyysi jätetään seuraavan turvallisuuskatsauksen yhteydessä syyskuussa 1997. Lopullinen tutkimusraportti valmistuu joulukuussa 2000.

- b) Tutkimus C94-805: Kolme vuotta kestävä annosvertailusokkotutkimus relapsoivassa MS-taudissa, primaarisena kliinisenä päätepiirteenä vammaisuus.

Ehdotettua 30 mikrog:n annosta verrataan 60 mikrog:n annokseen kerran viikossa lihakseen annosteltuna. Tämän tutkimuksen primaarinen päätepiiste on vammaisuuden eteneminen. Näiden kahden annostason turvallisuuden ja tehonpistevertailun lisäksi määritetään neutraloivien vasta-aineiden kliiniset vaikutukset ja niiden vaikutukset magneettikuvan perusteella vertaamalla kummassakin annosryhmässä vasta-aineita kehittäviä koehenkilöitä niihin, joilla vasta-aineita ei muodostu. Tämän tutkimuksen odotetaan antavan varmaa tietoa neutraloivan vasta-ainetitterin cut-off-tasosta, joka ennustaa kliinisen tehon menetystä.

Tutkimussuunnitelman mukaan on tehtävä tehokkuuden välianalyysit vuoden ja kahden vuoden kuluttua siitä, kun kaikki potilaat on otettu tutkimukseen. Koska kaikki potilaat on otettu tutkimukseen vuoden 1997 alussa, nämä välianalyysit tehdään syyskuussa 1998 ja 1999. Lopullinen tutkimusraportti koskien primaarisia ja sekundaarisia tehokkuuden päätemuuttujia ja turvallisuutta valmistuvat maaliskuussa 2001.

- c) Tutkimus C95-812: Kolmen vuoden plasebokontroloitu tutkimus potilailla, joilla on ensimmäinen demyelinaatiotapahtuma ja magneettikuvassa vähintään kaksi MS-tautiin sopivaa aivoleesiota.

Tämän tutkimuksen päätemuuttajat ovat kliinisesti varman MS-taudin kehittyminen ja multipplelit magneettikuvaan perustuvat parametrit. Tämä tutkimus antaa lisänäyttöä AVONEX in multippleliskleroosin etenemistä hidastavasta tehosta. Tehon välianalyysi tehdään tutkimussuunnitelman mukaisesti 2 vuoden kuluttua siitä kun viimeinen potilas on otettu tutkimukseen. Tämän analyysin odotetaan ajoittuvan joulukuuhun 1999. Tämä tutkimus päättyisi välianalyysiin, jos primaarin päätemuuttujan, kliinisesti varman MS-taudin kehitymisajan P-arvo on alle 0,029. Muutoin loppuraportti tehdään syyskuussa 2001.

(ks. taulukko)

VAADITUT KLIINiset TUTKIMUKSET

Tutkimus	Primaarinen päätemuuttaja	Potilaiden lukumäärä	Päätavoite	Tulosten aikataulu
Avoin tutkimus MS-taudissa (C94-801)	turvallisuus	380	- turvallisuus - antigeenisuus - NAB ¹ :n vaikutus farmakodynamiikkaan	Turvallisuusanalyysit: syyskuu 1997 syyskuu 1998 syyskuu 1999 Loppuraportti: joulukuun 2000
Annosvertailu 30 µg vs. 60 µg relapsoivassa MS-taudissa (C94-805)	1,5 pisteen lisäykseen tai 6 kokonaispisteen saavuttamiseen EDSS:ssä kuluva aika	< 808	- suuremman annoksen teho - turvallisuus - NAB:n vaikutus kliiniseen tehoon/MK-löydökseen	Tutkimussuunnitelman mukaiset tehon välianalyysit: syyskuu 1998 syyskuu 1999 Loppuraportti: maaliskuun 2001
Plasebokontrolloitu tutkimus potilailla, joilla ensimmäinen demyelinaatio-tapahtuma ja > 2 aivoleesiota MK:ssa (C95-812)	Kliinisesti varman MS-taudin kehittymiseen kuluva aika	< 380	- teho MS-taudin varhaisessa vaiheessa - NAB:n vaikutus kliiniseen tehoon	Tutkimussuunnitelman mukaiset tehon välianalyysit: joulukuun 1999 Loppuraportti: syyskuun 2001

¹NAB: Neutraloivat vasta-aineet

Turvallisuuskatsaukset on jätettävä määräysten mukaisesti kuuden kuukauden välein. Ensimmäinen katsaus on määrätty syyskuuksi 1997, jolloin myös neljännesvuosiraportit jätetään muille viranomaisille. Valmisteyhteenveto tarkistetaan tarvittaessa.

Kaikkien tutkimusten tulokset yhdistetään ja analysoidaan neutraloivien vasta-aineiden kliinisen merkityksen selvittämiseksi. Jos kliinisesti merkittäviä neutraloivia vasta-ainetittereitä todetaan, Biogen huolehtii siitä, että kliiniseen rutiinikäyttöön soveltuva määrittäminen menetelmä on käytettävissä.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON
OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI
AVONEX (interferonibeeta-1a)

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET)
1 injektiopullo sisältää: interferonibeeta-1a 30 mikrog (6 milj. IU).

LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin. Pakkauksessa 4 annosta injektiokuiva ainetta, 4 liuotinruiskua, 2 injektioneulaa, yksi injektionesteen valmistusta varten (BD-neula 21 Ga, 1 1/2) ja yksi antamista varten (BD-neula 23 Ga, 1 1/4).

4. LUETTELO APUAINEISTA
Ihmisen seerumin albumiini, natriumkloridi, di - ja mononatriumfosfaatti.

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI
Lihaksensisäiseen (i.m.) injektioon. Liuotetaan pakkauksessa olevaan liuottimeen. Ks. oheinen käyttöohje pakkausselosteessa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ LASTEN
ULOTTUMATTOMISSA**
Ei lasten ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ
<kuukausi/vuosi>

9. SÄILYTYSOHJEET
Säilytetään alle 25°C:ssa. EI SAA JÄÄTYÄ.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
BIOGEN FRANCE S.A.
55, avenue des Champs Pierreux
92012 NANTERRE CEDEX
Ranska

12. NUMERO YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ
.....

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
Reseptil^{XXXX}ŠŠke

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

- 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA VAHVUUS JA/TAI ANTOREITTI**
AVONEX 30 mikrog (6 milj. IU) Interferonibeeta -1a.
I.m. injektio
- 2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**
BIOGEN FRANCE S.A.
- 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**
<kuukausi/vuosi>
- 4. ERÄNUMERO**
- 5. LISÄTIETOJA**
Ks. oheinen käyttöohje pakkausselosteessa.
Säilytetään alle 25°C:ssa. EI SAA JÄÄTYÄ.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

Lääkeaine (3 ml injektiopullossa)

- 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA VAHVUUS JA/TAI ANTOREITTI**
AVONEX
Lihaksensisäinen (IM) injektio
- 2. ANTOTAPA**
Ks. pakkausseloste.
- 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**
<kuukausi/vuosi>
- 4. ERÄNUMERO**
- 5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**
30 mikrog Interferonibeeta-1a

Vesi injektiota varten, esitäytetyssä kerta-annosruiskussa

- 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA VAHVUUS JA/TAI ANTOREITTI**
1 ml injektionesteisiin kšytettšvš vesi.
- 2. ANTOTAPA**
Ei merkitystä.
- 3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**
<kuukausi/vuosi>
- 4. ERÄNUMERO**
- 5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**
1 ml injektionesteisiin kšytettšvš vesi.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Lukekaa tämä pakkausseloste huolella läpi ennen AVONEX in käyttöä. Siinä kerrotaan tärkeimmät seikat lääkkeestä. Koska tiedot tarkistetaan säännöllisesti, lukekaa pakkausseloste joka kerran aloittaessanne uutta pakkausta. Lisätietoja saatte lääkäriltänne tai apteekista.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AVONEX (interferoni-beeta-1a), 30 mikrog, 6 milj. IU.

2. VAIKUTTAVA AINE (VAIKUTTAVAT AINEET) JA APUAINEET

1 injektio-pullo: Vaikuttava aine: interferoni-beeta-1a (6 milj IU).

Apuaineet: ihmisen seerumin albumiini, di- ja mononatriumfosfaatti, natriumkloridi.

Liutinruisku: Injektionesteisiin käytettävä vesi.

3. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

AVONEX pakkaus sisältää neljä erillistä annosta. Yksi kerta-annos koostuu kylmäkuivatusta injektiokuiva-aineesta ja esitäytetystä liutinruiskusta (injektionesteisiin käytettävä vesi). Pakkaus sisältää myös 2 neulaa (vihreän injektionesteen valmistamista ja sinisen lihaksensisäistä injektiota varten).

4. FARMAKOTERAPEUTTINEN RYHMÄ

Interferoni-beeta-1a kuuluu lääkeaineryhmään, joka säätelee kehon immuunisysteemiä.

5. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA, JOS ERI KUIN MYYNTILUVAN HALTIJA

Myyntiluvan haltija: valmistaja:

BIOGEN FRANCE S.A.
55, Avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - Ranska

Erän vapauttamisesta vastaava:

SOLVAY-DUPHAR B.V.
Veerweg 12
8121 AA Olst - Hollanti

6. KÄYTTÖTARKOITUKSET

AVONEX ia tulee käyttää ainoastaan lääkärin valvonnassa.

AVONEX ia (interferoni-beeta-1a) käytetään aaltomaisesti ilmenevän (relapsoivan) multippeliskleroosin (MS-tauti) hoitoon. Se on osoittautunut hyödylliseksi pidentäen kohtauksetonta aikaa sekä harventaen pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä.

7. TIEDOT, JOTKA OVAT TARPEELLISIA ENNEN LÄÄKKEEN NAUTTIMISTA

-Vasta-aiheet käytölle:

AVONEX ia (interferonibeeta-1a) ei tule käyttää seuraavissa tiloissa:

- Yliherkkyys beetainterferonille, ihmisen seerumin albumiinille tai muille valmisteen aineosille.
- Raskaus tai sen suunnittelu.
- Imetys.
- Epileptiset kohtaukset, mikäli ne eivät ole lääkityksellä hallinnassa.

-Tarpeelliset käyttöä koskevat varotoimenpiteet:

Jokainen AVONEX -injektiopullo sisältää vain yhden annoksen. Mahdollisesti jäljelle jäänyt injektioneeste tulee hävittää.

Potilaan tulee kertoa AVONEX-hoidostaan lääkärille ja muulle hoitohenkilökunnalle, sillä AVONEX saattaa vaikuttaa muuhun lääkitykseen ja verikoetuloksiin. AVONEX ia ei suositella alle 16-vuotiaille lapsille.

Mahdollisesta masennuksesta tai itsemurha-ajatuksista tulee kertoa lääkärille välittömästi.

Potilaan, jolla on jokin vakava sydänsairaus tai aiemmin ollut kouristuskohtauksia, tulee ilmoittaa niistä lääkärille.

-Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset, jotka voivat vaikuttaa lääkkeen tehoon:

AVONEX (interferonibeeta-1a) ei normaalisti reagoi muiden lääkkeiden kanssa, mutta kerro lääkärille, jos käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. AVONEX on annettava erillisenä pistoksena, sitä ei saa sekoittaa muihin injektioneesteisiin.

-Erityisvaroitukset:

AVONEX ia ei pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

Ei lasten ulottuville.

8. VÄLTTÄMÄTTÖMÄT LÄÄKKEEN OIKEAA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT OHJEET

-Annostus:

Normaaliannos on 30 mikrog, 6 milj. IU (1 ml käyttövalmista injektioneestettä) injisoituna kerran viikossa. Mikäli mahdollista, annos tulee antaa aina samana ajankohtana (sama viikonpäivä ja kelloaika).

-Antotapa ja tarvittaessa antoreitti:

AVONEX annetaan lihaksensisäisenä injektiona. Injektiopaikkaa tulee vaihdella.

-Ohjeet liuoksen valmistamiseen ja injisointiin:

Alkuvalmistelu

Jokainen yksittäispakkaus sisältää AVONEX- injektiopullon, esitäytetyn liuotinruiskun, neulan liuottimen lisäämistä varten (vihreä) ja neulan injisointia varten (sininen). On hyvä varata alkoholipitoisia puhdistuslappuja ja laastari valmiiksi.

Käsien pesun jälkeen varaa puhdas alusta tarvikkeille. Poista kansi annospakkauksesta varovasti käyttäen reikiä apuna.

Laita tarvikkeet esille.

Liuottimen lisääminen

Poista suojus esitäytetystä ruiskusta vetämällä. Varo koskettamasta ruiskun kärkeen tai painamasta ruiskun mäntää.

Avaa liuottimen lisäämistä varten (vihreä) tarkoitettu neula. Pidä suojapaperi neulan ympärillä ja kiinnitä neula ruiskuun kiertäen samalla puoli kierrosta.

Poista suojus AVONEX-injektiopullost.

Pyöhi AVONEX-injektiopullon kumitulppa alkoholipitoisella puhdistuslapulla.

Poista muovinen neulansuojus vetämällä, älä kierrä. Säilytä suojus myöhempää käyttöä varten. Työnnä neula AVONEX-injektiopullon kumitulpan läpi. Neulan kärjen tulee osoittaa seinämää kohti. Lisää liuotin hitaasti (koko ruiskun sisältö) injektiopulloon.

Pidä edelleen ruisku ja neula kiinnitettynä injektiopulloon, pyöritä kevyesti kunnes injektiokuiva-aine on liuennut. Vältä voimakasta ravistelua, sillä se saattaa aiheuttaa vaahtoamista. Jos liuos on samea, se tummuu tai siinä näkyy hiukkasia, sitä ei tule käyttää.

Ennen injektionesteen vetämistä ruiskuun, työnnä ruiskun mäntä pohjaan poistaaksesi ruiskusta ilman. Aseta sitten injektiopullo työskentelyalustalle hieman kallelleen. Pidä neula koko pituudeltaan injektiopullon sisällä, siten että neulan kärki on koko ajan nestepinnan alapuolella. Vedä hitaasti injektionestettä ruiskussa olevaan 1 ml merkkiin saakka.

Irrota ruisku ja neula injektiopullost. Laita suojapaperi vihreän neulan päälle. Kierrä ja poista vihreä neula ruiskusta. Varo koskettamasta ruiskun kärkeä.

Sininen neula on tarkoitettu AVONEX in injisointiin. Se on standardineula lihaksensisäistä injektiota varten. Käyttämällä samaa tekniikkaa kuin edellä, kiinnitä sininen neula ruiskuun. Poista neulan muovinen suojus vetämällä ja pidä se lähettyvilläsi. Poistaaksesi ilman ruiskusta, käännä ruisku neula ylöspäin, kopauta ruiskua varoen saadaksesi ilma ruiskun yläosaan. Paina ruiskun mäntää varovasti poistaaksesi ilman. Työnnä ruiskun mäntää varovasti poistaaksesi ilma ruiskusta siten, että vain pieni pisara liuosta menee hukkaan. Laita muovinen suojus takaisin neulan päälle ja valmistelee injektiokohta.

Injektio

Injektiokohta tulee valita ja puhdistaa uudella alkoholipitoisella puhdistuslapulla ennen pistosta. Irrota neulan suojus ja pistä neula ihon läpi lihakseen.

Injisoi hitaasti ja poista ruisku. Jos tarpeen, kiinnitä laastari injektiokohtaan.

Käytettyjen tarvikkeiden hävittäminen

Laita käyttökelvottomiksi tehdyt neulat, ruisku ja injektiopullo käärittynä muun paperijätteen ja puhdistuslappujen sekaan ja heitä ne roskiin.

-Toimenpiteet yliannostustapauksessa:

Annostelutavasta ja -käytännöstä johtuen yliannostustapaukset ovat epätodennäköisiä. Siitä huolimatta minkä tahansa lääkkeen yliannostelua tulee välttää.

9. KUVAAUS HAITTAVAIKUTUKSISTA, JOITA VOI ESIINTYÄ TAVANOMAISESSA KÄYTÖSSÄ

Kuten kaikki muutkin lääkkeet AVONEX (interferonibeeta-1a) voi aiheuttaa haittavaikutuksia:

- Yleisin haittavaikutus ovat flunssan kaltaiset oireet kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, lihaskivut, heikotus ja väsymys. Nämä ilmaantuvat yleisimmin hoidon alussa. Oireita lievittämään lääkäri voi neuvoa käyttämään kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen AVONEX in injisointia ja sen jälkeen joka 6. tunti vuorokauden ajan. Keskustele lääkärin kanssa muusta lääkityksestä AVONEX in käytön yhteydessä. Jos lääkäri suosittelee kuumetta alentavaa kipulääkehoitoa, noudata tarkoin ohjetta: älä yliannostele.

Muut vähemmän yleiset haittavaikutukset:

- Sydämentykytys
- Selkäkipu
- Punoitus
- Pahoinvointi,
- Oksentelu
- Ripuli
- Injektiokohdan punoitus tai kipu
- Ruokahaluttomuus
- Nivelkiput
- Nukkumishäiriöt,
- Hermostuneisuus
- Kutina

Kerro lääkärille tai hoitohenkilökunnalle välittömästi jos sinulla on yllämainittuja oireita tai muita epätavallisia tuntemuksia AVONEX-hoidon aikana.

10. VIITTAUS MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÖISSÄ MAINITTUUN VIIMEISEEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄÄN

AVONEX in (interferonibeeta-1a) kesto aika on 18 kuukautta. Valmistetta ei tule käyttää pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Ensimmäiset kaksi numeroa ilmoittavat kuukauden ja kaksi jälkimmäistä ilmoittavat vuosiluvun.

- AVONEX in säilytys

Injektiopullot säilytetään avaamattomina alle 25°C:een lämmössä. Älä säilytä AVONEX ia jääkaapin pakastinosassa. AVONEX ei saa jäätyä tai joutua alttiiksi korkeille lämpötiloille.

Valmista liuosta voidaan säilyttää jääkaapissa (2-8°C) enintään kuusi tuntia ennen pistamista. Liuos ei saa kuitenkaan jäätyä.

Varoitus silmin havaittavista muutoksista AVONEX ia (interferonibeeta-1a) ei saa käyttää:

- jos injektiopullon suojasinetti on rikki.
- jos valmis liuos on värjäytynyt tai siinä näkyy hiukkasia.

11. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTETTA ON VIIMEKSI MUUTETTU

12. MUUT TIEDOT

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/Belgi^e, Luxembourg, and Nederland

Biogen B.V.
Dutch Business Centre
Stawinskyiaan 305
1077 ZX Amsterdam
Alankomaat
Puh: (31) 20 57 11 866

Italia

Dompé Biotec S.p.A.
Dr. Armando De Vincentiis
Via Santa Lucia, 4
20122 Milan - Italia
Puh: (39) 2 583 834 10

Danmark

Astra Danmark A/S
Roskildevej 22
2620 Albertslund
Tanska
Puh: (43) 66 64 62

Sverige

Astra Läkemedel AB
151 85 Södertälje
Ruotsi
Puh: (46) 8 553 260 00

Deutschland and ...sterreich

Biogen GmbH
Karl Wiechert Allee 74
30625 Hannover - Saksa
Puh: (49) 511 540 570

Suomi

Suomen Astra Oy
PL 6
02431 Masala
Kirkkonummi
Suomi
Puh: (358) 9 61 36 51

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
28750 San Augustin de Guadalix - Madrid -
Espanja
Puh: (34) 1 841 82 50

United Kingdom and Ireland

Biogen Limited
Ocean House, The Ring
Bracknell, Berkshire RG12 1AX
Yhdistynyt Kuningaskunta
Puh: (44) 1 344 867 033

France, Eire, and Portugal

Biogen France S.A.
"Le Capitole"
55 avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex -Ranska
Puh: 01 41 37 95 95