

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Plegridy® 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze Plegridy 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a* in 0,5 ml Injektionslösung.

Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon beta-1a-Anteils von Peginterferon beta-1a ohne Berücksichtigung der Pegylierung.

* Der Wirkstoff, Peginterferon beta-1a, ist ein kovalentes Konjugat aus Interferon beta-1a, gewonnen in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters, O-2-Methylpropionaldehyd als Linker und 20.000 Dalton (20 kDa) Methoxypolyethylenglykol.

Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht-pegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Fertigspritze enthält 0,13 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung mit einem pH-Wert von 4,5–5,1.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plegridy wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Multiplen Sklerose erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Die Wirksamkeit von Plegridy ist gegenüber Placebo nachgewiesen worden. Direkte Vergleichsdaten zu Plegridy versus nicht-pegyliertem Interferon beta oder Wirksamkeitsdaten zu Plegridy bei einem Wechsel von nicht-pegyliertem Interferon beta liegen nicht vor. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn Patienten zwischen pegylierten und nicht-pegylierten Interferonen umgestellt werden. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Tabelle 1: Titrationsplan bei Behandlungsbeginn

Dosis	Zeitpunkt*	Menge (Mikrogramm)	Farbe Spritzen-Etikett
Dosis 1	Tag 0	63	Orange
Dosis 2	Tag 14	94	Blau
Dosis 3	Tag 28	125 (Erhaltungsdosis)	Grau

* Anwendung alle zwei Wochen (14 Tage)

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Plegridy beträgt 125 Mikrogramm, alle 2 Wochen (14 Tage) als subkutane Injektion angewendet.

Behandlungsbeginn

Generell wird empfohlen, dass die Patienten die Behandlung mit 63 Mikrogramm als Dosis 1 (Tag 0) beginnen, danach bei Dosis 2 (Tag 14) auf 94 Mikrogramm steigern und mit Dosis 3 (Tag 28) die vollständige Dosis von 125 Mikrogramm erreichen, die danach alle zwei Wochen (14 Tage) als Erhaltungsdosis (125 Mikrogramm) fortgeführt wird (siehe Tabelle 1). Eine Starterpackung, die die ersten beiden Dosen (63 Mikrogramm und 94 Mikrogramm) enthält, ist erhältlich.

Eine Dosistitration zu Beginn der Behandlung kann helfen, grippeähnliche Symptome, die zu Behandlungsbeginn mit Interferonen auftreten können, zu mildern. Eine prophylaktische und begleitende Behandlung mit Entzündungshemmern, Analgetika und/oder Antipyretika kann grippeähnliche Symptome, die in manchen Fällen während einer Interferon-Behandlung auftreten, verhindern oder mildern (siehe Abschnitt 4.8).

Wurde eine Dosis ausgelassen, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen.

- Bei sieben oder mehr Tagen bis zur nächsten geplanten Dosis: Patienten sollten ihre ausgelassene Dosis sofort anwenden. Die Behandlung kann dann wie geplant mit der nächsten anstehenden Dosis fortgeführt werden.
- Bei weniger als sieben Tagen bis zur nächsten geplanten Dosis: Patienten sollten einen neuen 2-Wochen-Dosierungsplan beginnen, der ab dem Tag beginnt, an dem die ausgelassene Dosis nachgeholt wird. Ein Patient sollte keine zwei Dosen von Plegridy innerhalb von 7 Tagen anwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Plegridy bei Patienten über 65 Jahren wurden aufgrund der begrenzten Anzahl dieser Patienten in klinischen Studien nicht hinreichend untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf Studiendaten zu leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz, sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Plegridy wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Plegridy wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren bei Multipler Sklerose nicht etabliert. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Plegridy ist zur subkutanen Anwendung.

Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal die Patienten in der richtigen Praktik der subkutanen Selbstinjektion mit einer Fertigspritze unterweist. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Stelle der subkutanen Injektion zu wechseln. Die üblichen Stellen für die subkutane Injektion sind Abdomen, Arm und Oberschenkel.

An jeder Plegridy Fertigspritze ist eine Injektionsnadel angebracht. Fertigspritzen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und sind nach der Anwendung zu beseitigen.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte Plegridy vor der Injektion Raumtemperatur erreichen (nach ungefähr 30 Minuten). Zum Erwärmen von Plegridy dürfen keine externen Wärmequellen, wie z. B. heißes Wasser, verwendet werden.

Die Plegridy Fertigspritze darf nicht angewendet werden, wenn die Flüssigkeit verfärbt oder trüb ist oder Partikel enthält. Die Flüssigkeit in der Spritze muss klar und farblos sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder Peginterferon oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit aktueller schwerer Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberschädigung

Unter Anwendung von Arzneimitteln, die Interferon beta enthalten, wurden erhöhte Serum-Transaminase-Spiegel, Hepatitis, Autoimmun-Hepatitis und seltene Fälle schweren Lebersversagens berichtet. Bei der Anwendung von Plegridy wurden erhöhte Leberenzymwerte festgestellt. Die Patienten sind auf Anzeichen von Leberschädigungen hin zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Depression

Bei Patienten mit depressiven Erkrankungen in der Vorgeschichte sollte Plegridy mit Vorsicht angewendet werden (siehe Ab-

schnitt 4.3). Depressionen treten bei Patienten mit Multipler Sklerose und in Verbindung mit einer Interferonanwendung vermehrt auf. Die Patienten sind dazu anzuhelfen, jegliche Anzeichen einer Depression und/oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen.

Patienten, die Anzeichen einer Depression zeigen, sollten während der Therapie engmaschig überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Abbruch der Therapie mit Plegridy ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden als seltene Komplikationen der Behandlung mit Interferon beta, einschließlich Plegridy, berichtet. Beim Auftreten schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen muss Peginterferon beta-1a abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Nekrosen an der Injektionsstelle, wurden bei der subkutanen Anwendung von Interferon beta berichtet. Um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind Patienten über die Anwendung einer aseptischen Injektionstechnik zu unterweisen. Die Praktik zur Selbstinjektion durch den Patienten soll regelmäßig überprüft werden, insbesondere dann, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind. Tritt bei einem Patienten eine Hautläsion auf, die von einer Schwellung oder einem Flüssigkeitsaustritt aus der Injektionsstelle begleitet sein kann, ist der Patient anzuweisen, Rücksprache mit seinem Arzt zu halten. In den klinischen Studien mit Plegridy trat bei einem behandelten Patienten eine Nekrose an der Injektionsstelle auf. Es hängt vom Ausmaß der Nekrose ab, ob die Behandlung nach Auftreten einer Nekrose an einer einzigen Stelle abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Verminderung der peripheren zellulären Bestandteile

Eine Abnahme der zellulären Bestandteile im peripheren Blut aller Zelllinien, einschließlich seltener Panzytopenie und schwerer Thrombozytopenie, wurde bei Patienten, die Interferon beta erhielten, berichtet. Zytopenien, einschließlich seltener schwerer Neutropenie und Thrombozytopenie, wurden bei Patienten, die mit Plegridy behandelt wurden, beobachtet. Die Patienten sollten auf Symptome oder Anzeichen einer Verminderung der zellulären Bestandteile des peripheren Bluts überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Nephropathien gemeldet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimalchanges-Glomerulopathie (MCGD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGP). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können nach mehreren Jahren

der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Ein regelmäßiges Monitoring auf frühe Anzeichen oder Symptome, z. B. Ödeme, Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion, wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenerkrankung. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Absetzen der Behandlung mit Plegridy sollte in Betracht gezogen werden.

Schwere Nierenfunktionsstörungen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Plegridy bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, manifestiert als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z. B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahlen, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozyten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutaustreiches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich, und ein sofortiges Absetzen von Plegridy wird empfohlen.

Abnorme Laborwerte

Bei der Anwendung von Interferonen werden abnorme Laborwerte beobachtet. Neben den Laborparametern, deren Bestimmung bei Patienten mit Multipler Sklerose normalerweise erforderlich ist, wird deshalb vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen nach Beginn der Behandlung mit Plegridy und danach in periodischen Abständen eine Überwachung des Gesamtblutbilds mit Differenzialblutbild, der Thrombozytenzahl und der chemischen Blutwerte, einschließlich Leberfunktionstests (z. B. Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT)), empfohlen, sofern keine klinischen Symptome auftreten.

Bei Patienten mit Myelosuppression kann eine intensivere Überwachung des großen Blutbilds, einschließlich Differenzialblutbild sowie Thrombozytenwerte, erforderlich sein.

Bei der Anwendung von Interferon beta-Arzneimitteln wurde Schilddrüsenunterfunktion und Schilddrüsenüberfunktion beobachtet. Regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests werden bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung in der Vorgeschichte oder bei medizinischer Indikation empfohlen.

Krampfanfälle

Plegridy sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen und bei mit Antiepileptika behandelten Patienten mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere wenn deren Epilepsie mit Antiepileptika nicht hinreichend beherrscht ist (siehe Abschnitt 4.8).

Herzerkrankungen

Bei Patienten, die mit Interferon beta behandelt wurden, wurde über eine Verschlechterung der kardialen Erkrankung berichtet. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse war bei der Plegridy-Behandlungsgruppe (125 Mikrogramm alle 2 Wochen) vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (7 % in jeder Gruppe). Bei Patienten, die in der ADVANCE-Studie Plegridy erhielten, wurden keine schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse berichtet. Nichtsdestotrotz sollten Patienten mit vorbestehenden relevanten Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung oder Herzrhythmusstörungen, insbesondere zu Beginn der Behandlung auf eine Verschlechterung des kardialen Zustands hin überwacht werden.

Immunogenität

Patienten können gegen Plegridy Antikörper entwickeln. Daten von Patienten, die bis zu 2 Jahre mit Plegridy behandelt wurden, legen nahe, dass weniger als 1 % (5/715) persistierende neutralisierende Antikörper gegen den Interferon beta-1a-Anteil des Peginterferon beta-1a entwickelten. Neutralisierende Antikörper vermindern möglicherweise die klinische Wirksamkeit von Plegridy. Die Bildung von Antikörpern gegen den Interferon-Anteil von Peginterferon beta-1a hatte jedoch keine erkennbare Auswirkung auf die Sicherheit oder klinische Wirksamkeit, wobei die Analyse durch die geringe Inzidenz von Immunogenität eingeschränkt war.

3 % der Patienten (18/681) entwickelten persistierende Antikörper gegen den PEG-Anteil von Peginterferon beta-1a. In der durchgeführten klinischen Studie hatte die Entwicklung von Antikörpern gegen den PEG-Anteil des Peginterferon beta-1a keine erkennbare Auswirkung auf die Sicherheit oder klinische Wirksamkeit (einschließlich jährlicher Schubrate, MRT-Läsionen und Behinderungsprogression).

Leberfunktionsstörungen

Bei der Anwendung von Plegridy an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten und eine engmaschige Kontrolle in Betracht zu ziehen. Die Patienten müssen auf Anzeichen einer Leberschädigung hin überwacht werden. Außerdem ist Vorsicht geboten, wenn Interferone zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die mit einer leberschädigenden Wirkung in Zusammenhang gebracht werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Natriumgehalt

Eine Fertigspritze enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die klinischen Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit Multipler Sklerose während den Schüben Plegridy und Kortikosteroide erhalten können. Es wurde berichtet, dass Interferone die Aktivität der Zytochrom P450-abhängigen Leberenzyme bei Menschen und Tieren verringern. Bei der Anwendung von Plegridy in Kombination mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, deren Ausscheidung weitgehend vom Zytochrom P450-System der Leber abhängt, ist Vorsicht geboten, wie z.B. manche Klassen von Antiepileptika und Antidepressiva.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn die Patientin unter der Anwendung von Plegridy schwanger wird oder plant, schwanger zu werden, sollte sie über die möglichen Risiken informiert werden und eine Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Schwangerschaft sollte bei Patientinnen mit einer hohen Schubrate vor Beginn der Behandlung das Risiko eines schweren Schubes nach Absetzen von Plegridy gegen ein mögliches erhöhtes Risiko eines Spontanaborts abgewogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten über die Anwendung von Plegridy während der Schwangerschaft vor. Die verfügbaren Daten deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Spontanaborte hin. Ein Beginn der Behandlung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Peginterferon beta-1a in die Muttermilch übergeht. Auf Grund

möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte entweder abgestellt oder die Plegridy-Behandlung beendet werden.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Peginterferon beta-1a auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Bei sehr hohen Dosen wurden anovulatorische Wirkungen bei Versuchstieren beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität bei Tieren liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nebenwirkungen in Bezug auf das zentrale Nervensystem im Zusammenhang mit der Anwendung von Interferon beta können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer höheren Inzidenz als Placebo) bei Plegridy 125 Mikrogramm, subkutane Gabe alle 2 Wochen, waren Erytheme an der Injektionsstelle, grippeähnliche Erkrankungen, Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie, Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, Asthenie, Juckreiz an der Injektionsstelle und Arthralgie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei mit Plegridy 125 Mikrogramm, subkutan alle 2 Wochen behandelten Patienten zu einem Abbruch führten, waren grippeähnliche Erkrankungen (< 1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien erhielten 1468 Patienten Plegridy für bis zu 177 Wochen (Gesamtexposition entspricht 1932 Patienten-jahren). 1093 Patienten erhielten mindestens 1 Jahr und 415 Patienten mindestens

2 Jahre lang Plegridy. Die Erfahrungen aus der randomisierten, unkontrollierten Phase (2. Jahr) der ADVANCE-Studie und aus der 2-jährigen Sicherheitserweiterungsstudie ATTAIN entsprachen den Erfahrungen aus der 1-jährigen placebokontrollierten Phase der ADVANCE-Studie.

Die unten stehende Tabelle fasst die Nebenwirkungen (Inzidenz größer als unter Placebo und mit plausiblen möglichen Zusammenhang) von 512 Patienten, die mit Plegridy 125 Mikrogramm, subkutan alle 2 Wochen, behandelt wurden, und von 500 Patienten, die bis zu 48 Wochen Placebo erhielten, zusammen.

Die Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA als „bevorzugte Begriffe“ den jeweiligen MedDRA-Systemorganklassen zugeordnet. Die Häufigkeitsangaben der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- Sehr selten ($< 1/10000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Grippeähnliche Symptome

47 % der Patienten, die Plegridy 125 Mikrogramm alle 2 Wochen erhielten, und 13 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichteten über grippeähnliche Erkrankungen. Die Häufigkeit von grippeähnlichen Symptomen (z.B. grippeähnliche Erkrankungen, Schüttelfrost, Hyperpyrexie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Myalgie, Schmerzen und Fieber) war zu Behandlungsbeginn am höchsten und nahm im Lauf der ersten sechs Monate ab. Von den Patienten, die über grippeähnliche Symptome berichteten, gaben 90 % an, dass diese leicht oder mittelschwer ausgeprägt waren. Keine dieser Nebenwirkungen wurde als schwerwiegend erachtet. Weniger

MedDRA Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Gelegentlich
	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisches urämisches Syndrom*	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Konvulsion	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pulmonale arterielle Hypertonie ⁺	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Sehr häufig
	Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephrotisches Syndrom	Selten
	Glomerulosklerose	

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklassen	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig
	grippeähnliche Erkrankung	
	Fieber	
	Schüttelfrost	
	Schmerzen an der Injektionsstelle	
	Asthenie	
	Injektionsstelle juckend	
	Hyperthermie	Häufig
	Schmerz	
	Ödem an der Injektionsstelle	
	Wärme an der Injektionsstelle	
	Injektionsstelle Hämatom	
	Ausschlag an der Injektionsstelle	
	Schwellung an der Injektionsstelle	
	Verfärbung an der Injektionsstelle	
	Injektionsstelle entzündet	
	Injektionsstelle nekrotisch	Selten
Untersuchungen	Körpertemperatur erhöht	Häufig
	Alaninaminotransferase erhöht	
	Aspartataminotransferase erhöht	
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	
	Hämoglobin erniedrigt	
	Thrombozytenzahl vermindert	Gelegentlich
	Leukozytenzahl erniedrigt	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Häufig

* Klassenbezeichnung für alle Interferon beta-Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

+ Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe pulmonale arterielle Hypertonie unten.

als 1 % der Patienten, die Plegridy in der placebokontrollierten Phase der ADVANCE-Studie erhielten, brachen die Behandlung aufgrund von grippeähnlichen Symptomen ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Erythem an der Injektionsstelle, Schmerz, Juckreiz oder Ödem) wurden von 66 % der Patienten, die Plegridy 125 Mikrogramm alle 2 Wochen erhielten, im Vergleich zu 11 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Erytheme an der Injektionsstelle waren die am häufigsten berichteten Reaktionen an der Injektionsstelle. Von den Patienten, die über Reaktionen an der Injektionsstelle berichteten, gaben 95 % an, dass diese leicht oder mittelschwer ausgeprägt waren. Einer der 1468 Patienten, die in klinischen Studien Plegridy erhielten, berichtete über eine Nekrose an der Injektionsstelle, die mit medizinischer Standardbehandlung geheilt werden konnte.

Abnormalitäten der Leber-Transaminasen

Bei Patienten, die Plegridy erhielten, traten erhöhte hepatische Transaminasewerte häufiger auf als bei Patienten, die Placebo erhielten. Die erhöhten Enzymwerte lagen größtenteils unter dem 3-fachen der Normalwert-Obergrenze (ULN). Erhöhte Werte der Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase (> 5-facher ULN) wurden für 1 % bzw. < 1 % der Patienten, die Placebo erhielten, und 2 % bzw. < 1 % der

Patienten, die Plegridy erhielten, beobachtet. Erhöhte Werte der Leber-Transaminasen im Serum zusammen mit erhöhten Bilirubin-Werten wurden bei zwei Patienten festgestellt, die vor der Anwendung von Plegridy in den klinischen Studien abnormale Leberwerte aufgewiesen hatten. Beide Patienten mit diesen Krankheitsfällen erholten sich nach Absetzen von Plegridy.

Hämatologische Erkrankungen

Bei 7 % der Patienten, die Plegridy erhielten, und bei 1 % der Patienten, die Placebo erhielten, wurde eine Abnahme der weißen Blutkörperchen von $< 3,0 \times 10^9/l$ beobachtet. Die durchschnittliche Anzahl der Leukozyten blieb bei Patienten, die Plegridy erhielten, innerhalb des Normbereichs. Die Abnahme der weißen Blutkörperchen war nicht mit einem erhöhten Risiko von Infektionen oder schwerwiegenden Infektionen verbunden. Die Häufigkeit einer potentiell klinisch signifikanten Abnahme der Lymphozytenzahl ($< 0,5 \times 10^9/l$) ($< 1\%$), der Neutrophilenzahl ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($< 1\%$) und Thrombozytenzahl ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) war bei Patienten, die Plegridy erhielten und bei Patienten, die Placebo erhielten, vergleichbar. Zwei schwerwiegende Fälle wurden bei Patienten, die Plegridy erhielten, gemeldet: bei einem Patienten ($< 1\%$) trat eine schwere Thrombozytopenie auf (Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^9/l$), bei einem weiteren Patienten ($< 1\%$) eine schwere Neutropenie (Neutrophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$). Bei beiden Patienten erholten sich die Werte nach Absetzen

von Plegridy. Bei Patienten, die Plegridy erhielten, wurde eine leichte Abnahme der Durchschnittswerte der roten Blutkörperchen (RBC) beobachtet. Die Häufigkeit einer potentiell klinisch signifikanten Abnahme der roten Blutkörperchen ($< 3,3 \times 10^{12}/l$) war bei Patienten, die Plegridy erhielten, und bei Patienten, die Placebo erhielten, vergleichbar.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 16 % der Patienten, die Plegridy 125 Mikrogramm alle 2 Wochen erhielten, und bei 14 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Angioödem, Urtikaria) wurden bei weniger als 1 % der Patienten berichtet und die Patienten erholten sich umgehend nach einer Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden.

Depression und Suizidgedanken

Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Depression und Suizidgedanken betrug 8 % sowohl für die Plegridy (125 Mikrogramm, alle 2 Wochen)-Gruppe als auch die Placebo-Gruppe. Die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Depression und Suizidgedanken war bei Patienten, die Plegridy 125 Mikrogramm alle 2 Wochen erhielten, und bei Patienten, die Placebo erhielten, vergleichbar und gering ($< 1\%$).

Krampfanfälle

Die Häufigkeit von Krampfanfällen war niedrig und bei Patienten, die Plegridy (125 Mi-

kogramm, alle 2 Wochen) erhielten, und bei Patienten, die Placebo erhielten, vergleichbar (1 % in der jeweiligen Gruppe).

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten zur Beobachtung in ein Krankenhaus eingewiesen und eine geeignete unterstützende Behandlung sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Immunstimulanzien; Interferone
 ATC-Code: L03AB13

Plegridy ist ein Interferon beta-1a, das mit einem O-2-Methylpropionaldehyd-Linker an ein einzelnes, lineares Methoxypolyethylenglykol von 20.000 Da (mPEG-O-2-Methylpropionaldehyd) mit einem Substitutionsgrad von einem Mol Polymer/Mol Protein konjugiert ist. Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt ca. 44 kDa, wobei der Proteinanteil etwa 23 kDa ausmacht.

Wirkmechanismus

Der eindeutige Wirkmechanismus des Peginterferon beta-1a bei der Multiplen Sklerose (MS) ist nicht bekannt. Plegridy bindet an den Typ 1 Interferonrezeptor auf der Zelloberfläche und löst eine intrazelluläre Signaltransduktionskaskade aus, welche die Interferon-induzierte Genexpression reguliert. Zu den möglicherweise von Plegridy vermittelten biologischen Wirkungen gehören die Hochregulierung anti-inflammatorischer Zytokine (z. B. IL-4, IL-10, IL-27), die Runterregulierung proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) und die Migrationsinhibition aktivierter T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke; es können jedoch noch weitere Mechanismen beteiligt sein. Ob der Wirkmechanismus von Plegridy bei der MS durch den gleichen bzw. die gleichen Reaktionsweg/-e vermittelt wird wie oben beschrieben, ist unbekannt, da die Pathophysiologie der MS nicht ausreichend erforscht ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Plegridy besteht aus Interferon beta-1a, das über die alpha-Aminogruppe des N-terminalen Aminosäurerests an ein einziges, lineares 20 kDa Methoxypolyethylenglykol-Molekül konjugiert ist.

Interferone bilden eine Familie natürlich vorkommender Proteine, die von Zellen als Antwort auf bestimmte biologische und chemische Stimuli gebildet werden, und vermitteln in der Natur zahlreiche Zellantworten, die antivirale, antiproliferative oder immunmodulierende Effekte haben. Die pharmakologischen Eigenschaften von Plegridy entsprechen denen von Interferon beta-1a und es wird angenommen, dass sie vom Proteinanteil des Moleküls vermittelt werden.

Pharmakodynamische Reaktionen wurden anhand der Messung der Induktion Interferon-ansprechender Gene, einschließlich derer, die die 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase (2',5'-OAS), das Myxovirus-Resistenz-Protein A (MxA) und einige Chemokine und Zytokine kodieren, wie auch Neopterin (D-Erythro-1,2,3,-Trihydroxypropylpterin), ein Produkt des Interferon-induzierbaren Enzyms GTP-Cyclohydrolase I, untersucht. Bei gesunden Probanden wurde die Geninduktion bei Anwendung von nicht-pegyliertem Interferon beta-1a (i.m.) bzw. Plegridy gleicher Aktivitätsdosen (6 Millionen I.E.) verglichen; Höchstwert und Exposition (Fläche unter der Wirkungskurve) waren bei Anwendung von Plegridy höher. Bei Plegridy war die Antwort anhaltend und länger andauernd, mit einem gemessenen Anstieg bis zu 15 Tage, im Vergleich zu 4 Tagen bei nicht-pegyliertem Interferon beta-1a. Erhöhte Neopterin-Konzentrationen wurden sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Multiple Sklerose-Patienten, die mit Plegridy behandelt wurden, festgestellt, wobei ein anhaltender und länger andauernder Anstieg über 10 Tage im Vergleich zu 5 Tagen für nicht-pegyliertes Interferon beta-1a gemessen wurde. Nach dem 2-wöchigen

Dosisintervall sanken die Neopterin-Konzentrationen wieder auf ihr Ausgangsniveau.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit und Sicherheit von Plegridy wurden anhand der Daten des placebo-kontrollierten ersten Jahres der 2-jährigen randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie an Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (ADVANCE-Studie) beurteilt. 1.512 Patienten wurden randomisiert und erhielten 125 Mikrogramm Plegridy subkutan alle 2 (n = 512) bzw. 4 (n = 500) Wochen versus Placebo (n = 500).

Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate (ARR) nach einem Jahr. Das Studiendesign und die demographischen Patientendaten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Es liegen keine Daten aus klinischen Wirksamkeits-/Sicherheitsstudien zum Vergleich von pegyliertem und nicht-pegyliertem Interferon beta-1a oder von Patienten, die zwischen pegyliertem und nicht-pegyliertem Interferon wechselten, vor.

Im Vergleich zu Placebo (p = 0,0007) reduzierte die Applikation von Plegridy alle 2 Wochen die jährliche Schubrate (ARR) nach einem Jahr signifikant um 36 % (Tabelle 3 auf Seite 6), wobei gleichbleibende Schubratenreduktionen in den Untergruppen, definiert durch demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale, beobachtet wurden. Plegridy reduzierte auch signifikant das Schuberisiko um 39 % (p = 0,0003), das Risiko einer anhaltenden Behinderungsprogression um 38 % mit 12-wöchiger Bestätigung (p = 0,0383) und um 54 % (p = 0,0069) mit 24-wöchiger Bestätigung (post hoc Analyse), die Anzahl der neuen oder sich neu vergrößernden T2-Läsionen um 67 % (p < 0,0001), die Anzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen um 86 % (p < 0,0001) und die Anzahl neuer hypointensiver T1-Läsionen um 53 % (p < 0,0001) im Vergleich zu Placebo. Ein Behandlungseffekt wurde schon nach sechs Monaten

Tabelle 2: Studiendesign

Studiendesign	
Krankengeschichte	Patienten mit schubförmig remittierender MS, mit mindestens 2 Schüben in den vergangenen 3 Jahren und 1 Schub im Vorjahr und mit einem EDSS-Wert von $\leq 5,0$
Nachbetreuung	1 Jahr
Studienpopulation	83 % Patienten ohne Vorbehandlung 47 % ≥ 2 Schübe im Vorjahr 38 % mindestens 1 Gd+-Läsion bei Eingangsuntersuchung 92 % ≥ 9 T2-Läsionen bei Eingangsuntersuchung 16 % EDSS ≥ 4 17 % mit Vorbehandlung
Ausgangsdaten	
Durchschnittsalter [Jahre]	37
Mittlere/mediane Krankheitsdauer [Jahre]	3,6/2,0
Durchschnittliche Anzahl der Schübe in den vergangenen 3 Jahren	2,5
Durchschnittlicher EDSS-Wert bei Studienbeginn	2,5

EDSS: Expanded Disability Status Scale
 Gd+: Gadolinium-aufnehmend

Tabelle 3: Klinische und MRT-Ergebnisse

	Placebo	Plegridy 125 Mikrogramm appliziert alle zwei Wochen	Plegridy 125 Mikrogramm appliziert alle vier Wochen
Klinische Endpunkte			
N	500	512	500
jährliche Schubrate	0,397	0,256	0,288
Rate Ratio		0,64	0,72
95 % KI		0,50–0,83	0,56–0,93
p-Wert		0,0007	0,0114
Anteil der Probanden mit Schüben	0,291	0,187	0,222
HR		0,61	0,74
95 % KI		0,47–0,80	0,57–0,95
p-Wert		0,0003	0,020
Anteil mit 12-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression*	0,105	0,068	0,068
HR		0,62	0,62
95 % KI		0,40–0,97	0,40–0,97
p-Wert		0,0383	0,0380
Anteil mit 24-wöchiger bestätigter Behinderungsprogression*	0,084	0,040	0,058
HR		0,46	0,67
95 % KI		(0,26–0,81)	(0,41–1,10)
p-Wert		0,0069	0,1116
MRT-Endpunkte			
N	476	457	462
Durchschn. (mediane) Anzahl neuer oder sich neu vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen (Bereich)	13,3 [6,0] (0–148)	4,1 [1,0] (0–69)	9,2 [3,0] (0–113)
Durchschn. Läsionenverhältnis (95 % KI) p-Wert		0,33 (0,27, 0,40) ≤ 0,0001	0,72 (0,60, 0,87) 0,0008
Durchschn. (mediane) Anzahl Gd- aufnehmender Läsionen (Bereich)	1,4 [^] [0,0] (0–39)	0,2 [0,0] (0–13)	0,9 [0,0] (0–41)
% Reduzierung versus Placebo p-Wert		86 < 0,0001	36 0,0738
Durchschn. (mediane) Anzahl neuer hypointenser Läsionen (Bereich)	3,8 [1,0] (0–56)	1,8 [0,0] (0–39)	3,1 [1,0] (0–61)
% Reduzierung versus Placebo p-Wert		53 < 0,0001	18 0,0815

HR: Hazard-Ratio

KI: Konfidenzintervall

* Anhaltende Behinderungsprogression war definiert als ein Anstieg um mindestens 1 Punkt ab Ausgangs-EDSS ≥ 1 oder 1,5 Punkte Anstieg für Patienten mit einem Ausgangs-EDSS von 0, über 12/24 Wochen anhaltend.

[^] n = 477

beobachtet, wobei für Plegridy 125 Mikrogramm appliziert alle 2 Wochen eine Reduktion von 61 % ($p < 0,0001$) bei neuen oder sich neu vergrößernden T2-Läsionen im Vergleich zu Placebo festgestellt wurde. Plegridy 125 Mikrogramm appliziert alle zwei Wochen zeigte über Schub- und MRT-Endpunkte hinweg in einem Jahr einen numerisch größeren Behandlungseffekt als Plegridy appliziert alle vier Wochen.

Die Ergebnisse über 2 Jahre bestätigten, dass die Wirksamkeit über das placebo-kontrollierte erste Jahr der Studie anhielt. Im Vergleich zu Patienten, die Plegridy alle 4 Wochen erhielten, zeigten Patienten, die Plegridy alle 2 Wochen erhielten, statistisch signifikante Reduktionen über 2 Jahre in

einer *post hoc* Analyse bezüglich der Endpunkte, einschließlich der jährlichen Schubrate (24 %, $p = 0,0209$), des Schubrisikos (24 %, $p = 0,0212$), des Risikos einer Behinderungsprogression mit 24-wöchiger Bestätigung (36 %, $p = 0,0459$) und der MRT-Endpunkte (neue/vergrößernde T2- 60 %, Gd+- 71 % und neue hypointense T1-Läsionen 53 %; $p < 0,0001$ für alle Endpunkte).

Die Ergebnisse für diese Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Patienten, die auf eine vorherige MS-Behandlung nicht ansprachen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Subgruppen der Patienten mit höherer Krankheitsaktivität wurden, wie nachstehend

dargestellt, nach Schub und MRT-Kriterien definiert, mit folgenden Ergebnissen zur Wirksamkeit:

- Für Patienten mit ≥ 1 Schub im Vorjahr und ≥ 9 T2-Läsionen oder ≥ 1 Gd+-Läsion ($n = 1.401$) betrug die jährliche Schubrate im 1. Jahr 0,39 für Placebo, 0,29 für Plegridy appliziert alle 4 Wochen und 0,25 für Plegridy appliziert alle 2 Wochen. Die Ergebnisse dieser Subgruppe entsprachen denen der Gesamtpopulation.
- Für Patienten mit ≥ 2 Schüben im Vorjahr und mindestens 1 Gd+-Läsion ($n = 273$) betrug die jährliche Schubrate im 1. Jahr 0,47 für Placebo, 0,35 für Plegridy appliziert alle 4 Wochen und 0,33 für Plegridy appliziert alle 2 Wochen. Die Ergebnisse dieser Subgruppe waren numerisch übereinstimmend mit denen der Gesamtpopulation, aber nicht statistisch signifikant.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Plegridy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für Multiple Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Serumhalbwertszeit von Peginterferon beta-1a ist im Vergleich zu nicht-pegyliertem Interferon beta-1a länger. Die Serumkonzentration von Peginterferon beta-1a war im Bereich von 63–188 Mikrogramm dosisproportional, wie anhand einer Einzel- und Mehrfachdosisstudie an gesunden Probanden festgestellt wurde. Die Pharmakokinetik, die an Multiple Sklerose-Patienten festgestellt wurde, entsprach der von gesunden Probanden.

Resorption

Nach subkutaner Anwendung von Peginterferon beta-1a bei Multiple Sklerose-Patienten wurde die Höchstkonzentration nach 1–1,5 Tagen erreicht. Die festgestellte maximale Konzentration C_{max} betrug 280 ± 79 pg/ml (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach wiederholter Anwendung von 125 Mikrogramm alle zwei Wochen. Einzeldosen von 63 (6 Mio. I.E.), 125 (12 Mio. I.E.) bzw. 188 (18 Mio. I.E.) Mikrogramm subkutan angewendetem Peginterferon beta-1a ergaben einen ca. 4-, 9- bzw. 13-fach höheren Expositionswert (AUC_{168h}) und eine ca. 2-, 3,5- und 5-fach höhere C_{max} im Vergleich zu 30 (6 Mio. I.E.) Mikrogramm nicht-pegyliertem Interferon beta-1a intramuskulär angewendet.

Verteilung

Nach wiederholter subkutaner Anwendung von 125 Mikrogramm-Dosen alle zwei Wochen betrug das nicht korrigierte Verteilungsvolumen der Bioverfügbarkeit 481 ± 105 pg/ml (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Biotransformation und Elimination

Als einer der Hauptausscheidungswege von Plegridy wird die renale Elimination angenommen. Die kovalente Konjugation eines PEG-Moleküls an ein Protein kann die *in vivo* Eigenschaften des nicht-modifizierten Proteins verändern, einschließlich vermin-

derter renaler Clearance und reduzierter Proteolyse, wodurch sich die zirkulierende Halbwertszeit verlängert. Dementsprechend ist die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Peginterferon beta-1a bei gesunden Probanden ungefähr doppelt so lang als die von nicht-pegyliertem Interferon beta-1a. Bei Multiple Sklerose-Patienten lag $t_{1/2}$ von Peginterferon beta-1a im Kumulationsgleichgewicht (Steady State) bei 78 ± 15 Stunden (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die durchschnittliche Steady State-Clearance von Peginterferon beta-1a betrug $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Eine Einzeldosis-Studie an gesunden Probanden und Probanden mit unterschiedlichen Stadien einer Niereninsuffizienz (leichte, mäßige, schwere und terminale Niereninsuffizienz) zeigte einen minimalen Anstieg der AUC ($13\text{--}62\%$) und C_{\max} ($42\text{--}71\%$) bei Probanden mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 50 bis ≤ 80 ml/min/ $1,73$ m²), mäßiger (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 30 bis < 50 ml/min/ $1,73$ m²) und schwerer (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/ $1,73$ m²) Niereninsuffizienz gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate > 80 ml/min/ $1,73$ m²). Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die 2–3 Mal pro Woche Hämodialyse erfordert, zeigten ähnliche AUC- und C_{\max} -Werte wie Probanden mit normaler Nierenfunktion. Jede Hämodialyse reduzierte die Konzentration von Peginterferon beta-1a um ca. 24 %, was darauf hinweist, dass die Hämodialyse Peginterferon beta-1a teilweise aus dem Blutkreislauf eliminiert.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Peginterferon beta-1a wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht bestimmt.

Ältere Patienten

Klinische Erfahrungen bei Patienten über 65 Jahren sind begrenzt. Die Ergebnisse aus populationspharmakokinetischen Untersuchungen (bei Patienten bis zu 65 Jahren) legen nahe, dass das Alter keinen Effekt auf die Peginterferon beta-1a-Clearance hat.

Geschlecht

Bei einer populationspharmakokinetischen Untersuchung wurde kein Effekt des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Peginterferon beta-1a festgestellt.

Ethnische Zugehörigkeit

In einer populationspharmakokinetischen Untersuchung hatte die ethnische Zugehörigkeit keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Peginterferon beta-1a.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität

Nach wiederholter subkutaner Verabreichung von Peginterferon beta-1a an Rhesusaffen mit Dosen von bis zur 400-fachen Menge (basierend auf Exposition, AUC) der empfohlenen therapeutischen Dosis, wurden nach der ersten und zweiten Wochendosis keine weiteren Effekte als die bekannten leichten pharmakologischen Reaktionen der Rhesusaffen auf Interferon

beta-1a festgestellt. Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen waren auf 5 Wochen begrenzt, da die Exposition ab der dritten Woche aufgrund der Antikörperbildung der Rhesusaffen gegen menschliches Interferon beta-1a stark vermindert war. Auf Basis dieser Studien kann daher die Langzeitsicherheit von Patienten bei Dauergabe von Plegridy nicht beurteilt werden.

Mutagenese

Peginterferon beta-1a war im bakteriellen Rückmutationstest (Ames) *in vitro* nicht mutagen und in einem *in vitro* Assay mit menschlichen Lymphozyten nicht klastogen.

Karzinogenese

Peginterferon beta-1a wurde an Versuchstieren nicht auf Karzinogenität getestet. Auf Basis der bekannten Pharmakologie von Interferon beta-1a und der klinischen Erfahrung mit Interferon beta wird das karzinogene Potential als gering angenommen.

Reproduktionstoxizität

Peginterferon beta-1a wurde an trächtigen Tieren nicht auf Reproduktionstoxizität getestet. Fertilitäts- und Entwicklungsstudien an Rhesusaffen wurden mit nicht-pegyliertem Interferon beta-1a durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden anovulatorische und abortive Wirkungen bei Versuchstieren beobachtet. Zu möglichen Wirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität liegen keine Daten vor. Bei wiederholter Verabreichung von Peginterferon beta-1a an geschlechtsreife weibliche Affen wurden Wirkungen auf die Dauer des Menstruationszyklus und den Progesteronspiegel beobachtet. Die Reversibilität der Wirkungen auf die Dauer des Menstruationszyklus wurde nachgewiesen. Die Aussagekraft der Extrapolation dieser nicht-klinischen Daten auf den Menschen ist nicht bekannt.

Daten aus Studien mit anderen Interferon beta enthaltenen Substanzen zeigten kein teratogenes Potential. Zu den Wirkungen von Interferon beta-1a in der peri- und postnatalen Phase liegen nur begrenzte Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 %
Argininhydrochlorid
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Plegridy kann bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden, solange es vor Licht geschützt aufbewahrt wird. Wenn Plegridy für insgesamt 30 Tage bei Raumtemperatur gelagert wurde, muss es verwendet oder beseitigt werden. Wenn Zweifel bestehen, ob Plegridy 30 Tage oder länger bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde, muss es beseitigt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Siehe Abschnitt 6.3 für weitere Informationen zur Lagerung bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml-Fertigspritze aus Glas (Typ 1) mit einem Stopfen (Bromobutyl) und fester Nadelschutzkappe (thermoplastischer Kunststoff und Polypropylen) mit 0,5 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen:

Packungen mit zwei oder sechs Fertigspritzen mit 125 Mikrogramm (Fertigspritzen mit grauem Etikett) in einem versiegelten Plastikträger.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BIOGEN IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/934/003
EU/1/14/934/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATIONEN

10.2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt