

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVONEX® 30 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede BIO-SET Durchstechflasche enthält 30 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a.

Nach der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) enthält die Flasche 1,0 ml Lösung. Die Konzentration beträgt 30 Mikrogramm pro ml.

Bei Verwendung des World Health Organisation (WHO) Standards für Interferon enthalten 30 Mikrogramm AVONEX® eine antivirale Aktivität von 6 Millionen I.E. Mit anderen Standards gemessene Aktivitäten sind nicht bekannt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Die Flasche enthält einen weißen bis gebrochenen weißen Pressling.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVONEX ist indiziert für die Behandlung von:

- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben; AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.
- Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).

AVONEX ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter Aufsicht eines in der Behandlung dieser Erkrankung erfahrenen Arztes zu beginnen.

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene Dosis für die Behandlung schubförmiger Verlaufsformen der MS beträgt 30 Mikrogramm (1 ml Lösung), einmal wöchentlich verabreicht als intramuskuläre (i.m.) Injektion (siehe Abschnitt 6.6). Es konnte kein zusätzlicher Nutzen bei Verabreichung einer höheren Dosis (60 Mikrogramm) einmal wöchentlich belegt werden.

Titration: Um bei Patienten die Häufigkeit und Schwere grippeähnlicher Symptome (siehe Abschnitt 4.8) zu reduzieren, kann bei Behandlungsbeginn eine Titration durchgeführt werden. Die Titration unter Verwendung des BIO-SET oder der Fertigspritze kann eingeleitet werden, indem die Therapie mit einer ¼ Dosis begonnen und wöchentlich jeweils um eine ¼ Dosis gesteigert wird, bis die volle Dosis (30 Mikrogramm/Woche) in der vierten Woche erreicht wird.

Eine alternative Möglichkeit der Titration ist, die Therapie mit etwa der halben Dosis AVONEX einmal wöchentlich zu beginnen, bevor die volle Dosis erreicht wird. Um ausreichende Wirksamkeit zu erzielen, sollte nach der anfänglichen Titrationsphase eine Dosis von 30 Mikrogramm einmal wöchentlich erreicht und beibehalten werden.

Vor jeder Injektion und über weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Einnahme eines antipyretisch wirksamen Analgetikums empfohlen, um die mit der AVONEX-Gabe einhergehenden grippeähnlichen Symptome abzumildern. Diese Symptome treten gewöhnlich während der ersten Behandlungsmonate auf.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen: Klinische Studien schlossen keine ausreichende Zahl von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ein, um ermitteln zu können, ob diese anders auf die Behandlung ansprechen als jüngere Patienten. Jedoch gibt es bedingt durch die Art der Clearance des wirksamen Bestandteils keine theoretischen Gründe für eine Dosisanpassung bei älteren Menschen.

Art der Anwendung

Die Stelle für die intramuskuläre Injektion ist jede Woche zu wechseln (siehe Abschnitt 5.3).

Ärzte können ihren Patienten eine 25 mm, 25 Gauge Nadel zur Verabreichung der intramuskulären Injektion verordnen, wenn diese für den Patienten geeignet ist.

Zurzeit ist nicht bekannt, wie lange die Patienten zu behandeln sind. Nach zweijähriger Therapie sollte eine erneute klinische Beurteilung erfolgen. Die Entscheidung über eine längerfristige Fortführung der Therapie ist individuell für den jeweiligen Patienten durch den behandelnden Arzt zu treffen. Bei Entwicklung einer chronisch progredienten MS ist die Therapie abzusetzen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Behandlungsbeginn während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

- Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon-β, Humanalbumin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die aktuell an schweren Depressionen erkrankt sind und/oder Suizidgedanken haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

AVONEX ist mit Vorsicht bei Patienten mit früheren oder aktuellen depressiven Erkrankungen anzuwenden, insbesondere bei solchen, die in der Vorgeschichte schon einmal Suizidgedanken hatten (siehe Abschnitt 4.3). Depressionen und Suizidgedanken treten bekanntermaßen häufiger bei Multiple Sklerose-Patienten und in Zusammenhang mit der Verabreichung von Interferonen auf. Die Patienten sind daher dazu anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Depression und/oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen.

Patienten, die Anzeichen von Depressionen zeigen, müssen unter der Therapie engmaschig überwacht und entsprechend behandelt werden. In diesen Fällen ist ein Abbruch der Therapie mit AVONEX in Erwägung zu ziehen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.8).

AVONEX ist mit Vorsicht bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfanfällen und bei mit Antiepileptika behandelten Patienten anzuwenden, insbesondere wenn deren Epilepsie mit Antiepileptika nicht hinreichend beherrscht wird (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Vorsicht ist geboten und eine engmaschige Kontrolle ist in Erwägung zu ziehen für die Gabe von AVONEX bei Patienten mit schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen bzw. mit schwerer Myelosuppression.

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 Blutaussstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und

ein sofortiges Absetzen von AVONEX wird empfohlen.

Nephrotisches Syndrom: Während der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-changes-Glomerulopathie (MCGP), membranoproliferative 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, wie z.B. Ödeme, Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Absetzen der Behandlung mit AVONEX sollte erwogen werden.

Nach der Marktzulassung wurde von Leberschädigungen einschließlich erhöhter Leberenzym Spiegel im Serum, Hepatitis, Autoimmun-Hepatitis und Leberversagen unter Interferon beta berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen erfolgte dies bei begleitender Behandlung mit anderen Medikamenten, die mit einer leberschädigenden Wirkung assoziiert waren. Das Potential additiver Wirkungen durch die Gabe von multiplen Wirkstoffen oder anderen leberschädigenden Substanzen (z.B. Alkohol) wurde nicht untersucht. Die Patienten sind auf Anzeichen einer Leberschädigung hin zu überwachen. Außerdem ist Vorsicht geboten, wenn Interferone zusammen mit anderen Medikamenten verabreicht werden, die mit Leberschädigungen in Zusammenhang gebracht wurden.

Patienten mit Herzerkrankungen wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie sind während der Behandlung mit AVONEX sorgfältig bezüglich einer Verschlechterung ihres klinischen Zustands hin zu überwachen. Grippeähnliche Symptome, die bei der Behandlung mit AVONEX beobachtet werden, können für Patienten mit einer kardialen Grunderkrankung eine Belastung darstellen.

Bei der Anwendung von Interferonen werden abnorme Laborwerte beobachtet. Neben den Laborparametern, deren Bestimmung bei Patienten mit MS normalerweise erforderlich ist, wird deshalb während der Behandlung mit AVONEX eine Überwachung des Gesamtblutbildes mit Differenzialblutbild, der Thrombozytenzahl und der chemischen Blutwerte (einschließlich Leberfunktionstests) empfohlen. Bei Patienten mit Myelosuppression kann eine häufigere Überprüfung des Blutbildes mit Differenzialblutbild sowie der Thrombozytenwerte erforderlich sein.

Patienten können gegen AVONEX Antikörper entwickeln. Die Antikörper von einigen dieser Patienten reduzieren die Aktivität des Interferon beta-1a *in vitro* (neutralisierende Antikörper). Neutralisierende Antikörper sind assoziiert mit einer Reduktion des biologischen

Effekts von AVONEX *in vivo* und können unter Umständen mit einer Reduktion der klinischen Wirksamkeit zusammenhängen. Es wird geschätzt, dass das Plateau für die Inzidenz der Bildung von neutralisierenden Antikörpern nach 12 Monaten Behandlung erreicht ist. Daten von Patienten, die bis zu zwei Jahre mit AVONEX behandelt wurden, legen nahe, dass ungefähr 8 % der Patienten neutralisierende Antikörper entwickeln.

Da verschiedenartige Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern gegen Interferone verwendet werden, ist ein Vergleich der Antigenität unterschiedlicher Präparate nur begrenzt möglich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt.

Die Wechselwirkung zwischen AVONEX und Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Die klinischen Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit MS AVONEX und Kortikosteroide oder ACTH während eines Schubes gleichzeitig erhalten dürfen.

Es wurde berichtet, dass Interferone die Aktivität von Zytochrom P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren verringern. Die Wirkung von hochdosiertem AVONEX auf den P450-abhängigen Stoffwechsel wurde an Affen untersucht. Dabei fand man keine Beeinträchtigung des Leberstoffwechsels. Vorsicht ist angebracht bei der Gabe von AVONEX in Kombination mit Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite, deren Ausscheidung weitgehend vom Zytochrom P450-System der Leber abhängt wie z.B. manche Klassen von Antiepileptika und Antidepressiva.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von AVONEX bei Schwangeren vor. Die verfügbaren Daten deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Spontanaborte hin. Die Einleitung der Behandlung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn die Patientin schwanger wird oder plant, unter der Einnahme von AVONEX schwanger zu werden, sollte sie über die potentiellen Gefahren informiert werden und eine Beendigung der Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Patientinnen mit einer hohen Schubhäufigkeit vor Beginn der Behandlung ist das Risiko eines schweren Schubes nach Absetzen von AVONEX im Fall einer Schwangerschaft gegen ein mögliches erhöhtes Risiko eines Spontanaborts abzuwägen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob AVONEX in die Muttermilch übergeht. Auf Grund möglicher

ernsthafter Nebenwirkungen beim Säugling sollte entweder abgestillt oder die AVONEX-Behandlung beendet werden.

Fertilität

Mit einer vergleichbaren Form des Interferon beta-1a wurden Fertilitäts- und Entwicklungsstudien an Rhesus-Affen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden anovulatorische und abortive Wirkungen bei den Versuchstieren beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Über die Wirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von AVONEX auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Nebenwirkungen in Bezug auf das zentrale Nervensystem können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei empfindlichen Patienten geringfügig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen der AVONEX-Therapie sind grippeähnliche Symptome. Zu den am häufigsten berichteten grippeähnlichen Symptomen zählen Muskelschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Titration von AVONEX zu Beginn der Therapie zeigte eine Reduktion der Schwere und der Häufigkeit der grippeähnlichen Symptome. Die grippeähnlichen Symptome sind tendenziell zu Beginn der Therapie am stärksten ausgeprägt und nehmen im Laufe der Behandlung an Häufigkeit ab.

Nach den Injektionen können vorübergehende neurologische Symptome auftreten, welche möglicherweise MS-Schübe vortäuschen. Zu jeder Zeit während der Behandlung können vorübergehende Episoden von erhöhtem Muskeltonus und/oder starker Muskelschwäche auftreten, die willkürliche Bewegungen verhindern. Diese Vorfälle sind von begrenzter Dauer, stehen in zeitlichem Zusammenhang zu den Injektionen und können nach weiteren Injektionen erneut auftreten. In einigen Fällen sind diese Symptome mit grippeähnlichen Symptomen assoziiert.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß des folgenden Klassifikationssystems in Patientenjahren angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$ Patientenjahren);
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ Patientenjahren);
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ Patientenjahren);
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ Patientenjahren);
Sehr selten ($< 1/10.000$ Patientenjahren);
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Unter Patientenzeit wird die Summe der einzelnen Zeitperioden verstanden, über die der Patient in der Studie mit AVONEX behandelt wurde, bevor die Nebenwirkung auftrat. So können zum Beispiel 100 Pa-

tientenjahre bei 100 über ein Jahr behandelten Patienten oder bei 200 über ein halbes Jahr behandelten Patienten beobachtet worden sein.

Nebenwirkungen aus Studien (klinische Prüfungen und Anwendungsbeobachtungen mit einer Nachbeobachtungszeit von zwei bis sechs Jahren) und sonstige Nebenwirkungen, die durch spontane Berichte nach Markteinführung mit unbekannter Häufigkeit festgestellt wurden, sind in der nebenstehenden Tabelle aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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.

Kinder und Jugendliche

Begrenzte veröffentlichte Daten lassen vermuten, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren, die einmal wöchentlich 30 Mikrogramm AVONEX i.m. erhalten, mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar ist.

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, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei einer Überdosierung sind die Patienten jedoch zur Beobachtung in ein Krankenhaus einzuweisen, damit eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferone, ATC-Code: L03 AB07.

Interferone sind eine Gruppe natürlich vorkommender Proteine, die von eukaryotischen Zellen im Rahmen der Immunantwort auf virale Infektionen und andere biologische Stimuli gebildet werden. Interferone sind Zytokine, die antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend wirken. Sie werden in drei Hauptgruppen eingeteilt: Interferon alpha, Interferon beta und Interferon gamma. Interferon alpha und Interferon beta bilden zusammen die Interferon-Klasse I, Interferon gamma gehört zur Interferon-Klasse II. Die verschiedenen Interferone besitzen sich

Untersuchungen	
<i>häufig</i>	Verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl, erniedrigter Hämatokrit, erhöhte Kaliumwerte im Blut, erhöhter Blutharnstoff
<i>gelegentlich</i>	Verminderte Thrombozytenzahl
<i>nicht bekannt</i>	Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, anomaler Leberfunktionstest
Herzerkrankungen	
<i>nicht bekannt</i>	Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4), Palpitation, Arrhythmie, Tachykardie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>nicht bekannt</i>	Panzytopenie, Thrombozytopenie
<i>selten</i>	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisches urämisches Syndrom*
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>sehr häufig</i>	Kopfschmerzen ²
<i>häufig</i>	Muskelspastik, Hypoästhesie
<i>nicht bekannt</i>	Neurologische Symptome, Synkope ³ , erhöhter Muskeltonus, Schwindelgefühl, Parästhesie, Krampfanfälle, Migräne
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>häufig</i>	Rhinorrhoe
<i>selten</i>	Dyspnoe
<i>nicht bekannt</i>	Pulmonale arterielle Hypertonie ⁺
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>häufig</i>	Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>häufig</i>	Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Kontusionen
<i>gelegentlich</i>	Alopezie
<i>nicht bekannt</i>	Angioneurotisches Ödem, Pruritus, blasiger Hautausschlag, Urtikaria, Verschlechterung einer Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
<i>häufig</i>	Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Myalgie ² , Arthralgie, Extremitätenschmerz, Rückenschmerzen, Muskelsteifigkeit, muskuloskelettale Steifigkeit
<i>nicht bekannt</i>	Systemischer Lupus erythematodes, Muskelschwäche, Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>selten</i>	Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
Endokrine Erkrankungen	
<i>nicht bekannt</i>	Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenüberfunktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>häufig</i>	Appetitlosigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>nicht bekannt</i>	Abszess an der Injektionsstelle ¹
Gefäßerkrankungen	
<i>häufig</i>	Hitzegefühl
<i>nicht bekannt</i>	Vasodilatation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>sehr häufig</i>	Grippeähnliche Symptome, Fieber ² , Schüttelfrost ² , Schwitzen ²
<i>häufig</i>	Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Blutergussbildung an der Injektionsstelle, Asthenie ² , Schmerzen, Erschöpfung ² , Unwohlsein, nächtliches Schwitzen
<i>gelegentlich</i>	Brennen an der Injektionsstelle
<i>nicht bekannt</i>	Reaktion an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Weichteilinfektion an der Injektionsstelle ¹ , Nekrose an der Injektionsstelle, Blutungen an der Injektionsstelle, Brustkorbschmerzen
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>nicht bekannt</i>	Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Atemnot, Urtikaria, Hautausschlag, juckender Hautausschlag)

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Leber- und Gallenerkrankungen	
nicht bekannt	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Autoimmun-Hepatitis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
gelegentlich	Metrorrhagie, Menorrhagie
Psychiatrische Erkrankungen	
häufig	Depressionen (siehe Abschnitt 4.4), Schlaflosigkeit
nicht bekannt	Suizid, Psychose, Angst, Verwirrtheit, emotionale Labilität

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

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

¹ Berichtet wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerzen, Entzündungen und, in sehr seltenen Fällen, Abszessbildung oder Cellulitis, die eine chirurgische Intervention erfordern können.

² Die Häufigkeit des Auftretens ist zu Beginn der Behandlung höher.

³ Nach der Injektion von AVONEX kann es zu einer Synkope kommen. Dabei handelt es sich normalerweise um einen einmaligen Anfall, der in der Regel zu Beginn der Behandlung auftritt, und bei fortgesetzter Behandlung nicht mehr zu beobachten ist.

überschneidende, aber klar voneinander abgrenzbare biologische Wirkungen und können sich auch im Hinblick auf den zellulären Ort ihrer Synthese unterscheiden.

Interferon beta wird von verschiedenen Zelltypen, u.a. den Fibroblasten und Makrophagen, produziert. Natürliches Interferon beta und AVONEX (Interferon beta-1a) sind glykosyliert und haben einen einfach N-gebundenen komplexen Kohlenhydratrest. Von der Glykosylierung anderer Proteine ist bekannt, dass diese deren Stabilität, Aktivität, Gewebeverteilung und Halbwertszeit im Blut beeinflusst. Die Wirkungen von Interferon beta, die von der Glykosylierung abhängen, sind jedoch noch nicht vollständig erforscht.

Wirkmechanismus

AVONEX entwickelt seine biologische Wirkung durch Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der menschlichen Zellen. Diese Bindung leitet eine komplexe Kaskade intrazellulärer Reaktionen ein, die zur Exprimierung zahlreicher Interferon-induzierter Genprodukte und Marker führt. Dazu gehören MHC-Klasse I-Antigene, Mx-Protein, 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase, β_2 -Mikroglobulin und Neopterin. Einige dieser Substanzen wurden im Serum und in den Zellfraktionen aus Blutproben von Patienten gemessen, die mit AVONEX behandelt wurden. Nach einer einzelnen intramuskulären Gabe von AVONEX bleibt der Serumspiegel dieser Substanzen mindestens vier Tage bis eine Woche lang erhöht.

Ob der Wirkungsmechanismus von AVONEX bei MS durch denselben Reaktionsweg vermittelt wird wie die oben beschriebenen biologischen Wirkungen, ist unbekannt, weil die Pathophysiologie der MS nicht ausreichend erforscht ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkungen von lyophilisiertem AVONEX in der Behandlung von MS wurden in einer placebokontrollierten Studie an 301 Patienten (AVONEX n = 158, Placebo n = 143) mit schubförmiger MS – charakterisiert durch mindestens 2 Schübe in den letzten 3 Jahren oder durch mindestens einen Schub pro Jahr vor Eintritt, falls die Erkrankungsdauer

weniger als 3 Jahre betrug – gezeigt. Es wurden Patienten mit einem EDSS-Wert von 1,0 bis 3,5 zum Zeitpunkt des Eintritts in die klinische Studie eingeschlossen. Dem Studienplan entsprechend wurden die Patienten für eine unterschiedliche Zeitdauer im Rahmen der Studie beobachtet. 150 Patienten waren ein Jahr und 85 Patienten zwei Jahre mit AVONEX in der Studie behandelt worden. Der kumulative Prozentsatz von Patienten, die in der Studie nach zwei Jahren (ermittelt anhand eines Kaplan-Meier Diagramms) ein Fortschreiten der Behinderung zeigten, betrug 35 % bei den mit Placebo behandelten und 22 % bei den mit AVONEX behandelten Patienten. Das Fortschreiten der Behinderung wurde anhand des Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen, wobei eine Zunahme des Punktwertes um 1,0 mindestens sechs Monate andauern musste. Weiterhin wurde in der Studie eine Verringerung der jährlichen Schubrate um ein Drittel nachgewiesen. Der letztgenannte klinische Effekt wurde nach mehr als einjähriger Behandlung beobachtet.

Eine doppelblinde, randomisierte Dosisvergleichsstudie an 802 Patienten mit schubförmiger MS (AVONEX 30 Mikrogramm, n = 402, AVONEX 60 Mikrogramm, n = 400) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied oder Trend zwischen der 30 Mikrogramm und der 60 Mikrogramm Dosierung von AVONEX im Hinblick auf die klinischen und allgemeinen MRT-Parameter.

Die Wirksamkeit von AVONEX bei der Behandlung von MS wurde ebenso in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 383 Patienten (AVONEX n = 193, Placebo n = 190) mit einem einzigen demyelinisierenden Ereignis gezeigt, welches mit mindestens zwei kompatiblen MRT-Läsionen im Gehirn assoziiert war. In der mit AVONEX behandelten Patientengruppe konnte eine Reduktion des Risikos der Entwicklung eines zweiten demyelinisierenden Ereignisses nachgewiesen werden. Es konnte weiterhin ein Effekt auf MRT-Parameter gezeigt werden. Das geschätzte Risiko eines zweiten Ereignisses betrug in der Placebo-Gruppe 50 % in drei Jahren und 39 % in zwei Jahren.

In der AVONEX-Gruppe betrug das geschätzte Risiko 35 % (drei Jahre) und 21 % (zwei Jahre). In einer Post-hoc-Analyse wurden Patienten untersucht, bei denen im Baseline-MRT mindestens eine Gd-aufnehmende Läsion und neun T2-Läsionen nachgewiesen wurden. Diese Patienten hatten über zwei Jahre ein Risiko von 56 % in der Placebo-Gruppe und 21 % in der AVONEX-Gruppe für die Entwicklung eines zweiten Ereignisses. Die Auswirkung einer frühzeitigen Behandlung mit AVONEX, speziell in der Hochrisiko-Gruppe jedoch ist nicht bekannt, da diese Studie darauf ausgelegt war, die Zeit bis zur Entwicklung eines zweiten Ereignisses zu messen und nicht die Langzeitentwicklung der Erkrankung. Darüber hinaus gibt es momentan keine hinreichend etablierte Definition eines Hochrisiko-Patienten, obgleich ein eher konservativer Ansatz mindestens neun T2 hyperintense Läsionen bei der initialen Untersuchung und mindestens eine neue T2-Läsion oder eine neue Gd-aufnehmende Läsion bei einer Folgeuntersuchung, welche mindestens drei Monate nach der initialen Untersuchung durchgeführt wurde, akzeptiert. In jedem Fall ist die Behandlung nur bei Patienten mit einem hohen Risiko in Betracht zu ziehen.

Kinder und Jugendliche

Limitierte Wirksamkeits-/Sicherheitsdaten von AVONEX 15 Mikrogramm i.m. einmal wöchentlich (n = 8), verglichen mit einer Nichtbehandlung (n = 8) und einem Follow-Up-Zeitraum von 4 Jahren, zeigten Ergebnisse, die mit den bei Erwachsenen beobachteten Ergebnissen übereinstimmten, obgleich die EDSS-Werte bei der behandelten Gruppe über den Follow-Up-Zeitraum von 4 Jahren anstiegen, was auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweist. Es liegt kein direkter Vergleich mit der derzeit für Erwachsene empfohlenen Dosis vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von AVONEX wurde indirekt mit Hilfe eines Testverfahrens bestimmt, das die antivirale Interferon-Aktivität misst. Dieser Test ist begrenzt aussagefähig, da er für alle Interferone empfindlich ist; er besitzt also keine Spezifität für Interferon beta. Alternative Testverfahren sind nicht empfindlich genug.

Die antivirale Aktivität im Serum erreicht fünf bis 15 Stunden nach der intramuskulären Gabe von AVONEX ihren Höhepunkt und sinkt dann mit einer Halbwertszeit von ca. 10 Stunden. Bei angemessener Korrektur für die Absorptionsrate an der Injektionsstelle beträgt die berechnete Bioverfügbarkeit etwa 40 %. Die berechnete Bioverfügbarkeit ist größer ohne eine solche Korrektur. Die intramuskuläre Gabe kann nicht durch eine subkutane Applikation ersetzt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese: Für Interferon beta-1a liegen keine Daten zur Karzinogenität bei Menschen oder Tieren vor.

Chronische Toxizität: In einer 26-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Anwendung erhielten Rhesus-Affen einmal wöchentlich eine intramuskuläre Injektion in

Kombination mit einem weiteren immunmodulierenden Stoff, einem monoklonalen Antikörper gegen den CD40-Liganden. Dabei wurde keine Immunreaktion auf Interferon beta-1a nachgewiesen. Ebenso gab es keine Anzeichen für eine Toxizität.

Lokale Verträglichkeit: Die intramuskuläre Verträglichkeit nach wiederholten Injektionen an derselben Stelle wurde bei Tieren nicht untersucht.

Mutagenität: Begrenzte aber relevante Mutagenitätstests wurden durchgeführt. Die Ergebnisse waren negativ.

Beeinträchtigung der Fertilität: Mit einer vergleichbaren Form des Interferon beta-1a wurden Fertilitäts- und Entwicklungsstudien bei Rhesus-Affen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden anovulatorische und abortive Wirkungen bei Testtieren beobachtet. Ähnliche dosisabhängige reproduktive Wirkungen wurden auch mit anderen Formen von Interferon alpha oder beta beobachtet.

Es wurden keine teratogenen Effekte oder Wirkungen auf die fetale Entwicklung beobachtet, aber die verfügbaren Informationen über die Wirkungen von Interferon beta-1a in der peri- und postnatalen Zeit sind begrenzt.

Über die Wirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität liegen keine Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Humanserumalbumin
Natriumdihydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

AVONEX muss nach der Rekonstitution so bald wie möglich verabreicht werden. Die rekonstituierte Lösung kann jedoch vor der Injektion bei 2 °C–8 °C bis zu 6 Stunden lang aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Das Pulver und das rekonstituierte Produkt NICHT EINFRIEREN.

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AVONEX ist erhältlich als Packung mit vier Einzeldosispackungen: Jede Dosis ist in einer 3 ml-Durchstechflasche aus klarem Glas mit BIO-SET Vorrichtung und einem 13 mm-Bromobutyl-Gummistopfen enthalten. Es wird zusammen mit einer Glas-Fertigspritze, die 1 ml Lösungsmittel zur Re-

konstitution (Wasser für Injektionszwecke) enthält, und einer Nadel bereitgestellt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution von AVONEX zur Injektion wird die mitgelieferte, mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze benutzt. Kein anderes Lösungsmittel verwenden. Der Spritzeninhalt wird in die AVONEX Durchstechflasche gegeben, indem die Fertigspritze auf die BIO-SET Vorrichtung aufgeschraubt wird. Den Inhalt der Durchstechflasche durch vorsichtiges Schwenken mischen, bis sich alle festen Bestandteile gelöst haben; NICHT SCHÜTTELN. Die rekonstituierte Lösung inspizieren. Falls die Lösung mit dem Auge erkennbare Partikel oder Verfärbungen – mit Ausnahme einer leichten Gelbfärbung – aufweist, darf die Durchstechflasche nicht mehr verwendet werden. Nach der Rekonstitution die komplette Lösung (1 ml) zur Verabreichung von 30 Mikrogramm AVONEX in die Spritze aufziehen. Die Nadel zur intramuskulären Injektion liegt bei. Das Präparat enthält kein Konservierungsmittel. Jede Durchstechflasche AVONEX enthält nur eine Einzeldosis. Der restliche Inhalt der Durchstechflasche ist zu verwerfen.

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

EU/1/97/033/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. März 1997

Datum der letzten Zulassungsverlängerung:
13. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

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