

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVONEX™ 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 0,5 ml-Fertigspritze enthält 30 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a.

Die Konzentration beträgt 30 Mikrogramm pro 0,5 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.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AVONEX wird angewendet bei Erwachsenen zur 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 der schubförmigen MS beträgt 30 Mikrogramm (0,5 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 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.

Das AVOSTARTCLIP Titrations-Kit wurde nur zur Verwendung der Fertigspritze entwickelt. Es kann eingesetzt werden, um die Erhöhung in ¼ bzw. ½ Dosis-schritten umzusetzen. Der AVOSTARTCLIP darf nur einmal verwendet werden und muss dann zusammen mit der Spritze und dem in der Spritze verbliebenen AVONEX entsorgt 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 Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht vollständig erwiesen. Zurzeit vorliegende 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 10 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 liegt im Einzelfall dann im Ermessen des behandelnden Arztes. Bei Entwicklung einer chronisch progredienten MS ist die Therapie abzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon-β 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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 Multipler Sklerose-Patienten und in Zusammenhang mit der Verabreichung von Interferon 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 Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten

klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausriches 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), 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, 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 intensivere Überwachung 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. Neueste klinische Studien bei Patienten, die bis zu drei Jahre mit AVONEX behandelt wurden, legen nahe, dass ungefähr 5 % bis 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.

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Nekrose an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko von Reaktionen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen, eine aseptische Injektionstechnik anzuwenden und die Injektionsstellen bei jeder Dosis zu wechseln.

Das Verfahren zur Selbstinjektion durch den Patienten muss regelmäßig überprüft werden, insbesondere wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind. Der Patient ist anzuweisen, mit seinem Arzt zu sprechen, wenn bei ihm Hautrisse auftreten, die mit einer Schwellung oder dem Austritt von Flüssigkeit aus der Injektionsstelle einhergehen können. Ob die Therapie nach Auftreten einer einzelnen Nekrosestelle abgebrochen werden muss, hängt vom Ausmaß der Nekrose ab. Bei Patienten, welche die Therapie mit AVONEX nach Auftreten einer Nekrose an der Injektionsstelle fortsetzen, ist die Verabreichung von AVONEX in den betroffenen Bereich zu vermeiden, bis dieser vollständig abgeheilt ist. Wenn mehrere Läsionen auftreten, ist die Injektionsstelle zu wechseln oder die Therapie bis zur Abheilung zu unterbrechen.

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 Arzneimitteln 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

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen nach Exposition mit Interferon beta vor der Empfängnis oder im ersten Schwangerschaftstrimenon hin. Die Expositionsdauer während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten Schwangeren kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht hinreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von AVONEX während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemischen/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

AVONEX kann während der Stillzeit angewendet 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 Fä-

higkeit 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 (≥ 1/10 Patientenjahre);
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10 Patientenjahre);
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100 Patientenjahre);
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 Patientenjahre);
Sehr selten (< 1/10.000 Patientenjahre);
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 Patientenjahre 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

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, muskuloskeletale Steifigkeit
<i>nicht bekannt</i>	Systemischer Lupus erythematoses, 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)
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>nicht bekannt</i>	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Autoimmun-Hepatitis

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

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

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

einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Kinder und Jugendliche

Begrenzte Daten aus der Fachliteratur, klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 18 Jahren, die einmal wöchentlich 30 Mikrogramm AVONEX i.m. erhalten, mit dem bei Erwachsenen beobachteten übereinstimmt.

Die Sicherheitsinformationen, die durch die Anwendung von AVONEX als aktivem Komparator in einer 96-wöchigen offenen, randomisierten Studie bei pädiatrischen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose im Alter von 10 bis 18 Jahren gewonnen wurden (mit nur 10 % der gesamten Studienpopulation < 13 Jahre), zeigen, dass in der AVONEX-Gruppe (n = 72) folgende unerwünschte Ereignisse, die in der Erwachsenenpopulation häufig auftreten, in der pädiatrischen Population als sehr häufig berichtet wurden: Myalgie, Extremitätenschmerz, Erschöpfung und Arthralgie.

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 anzuzeigen (siehe nachstehende Angaben).

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit
 im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel
 und Gesundheitsprodukte

Abteilung Vigilanz
 Avenue Galilée – Galileelaan 5/03
 1210 Brüssel

oder

Postfach 97
 1000 Brüssel Madou
 Website: www.notifyeffetindesirable.be
 E-Mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance
 de Nancy
 ou Division de la pharmacie et des
 médicaments de la Direction de la santé
 Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

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: alpha, beta und gamma. Interferon alpha und beta bilden zusammen die Interferon-Klasse I, Interferon gamma gehört zur Interferon-Klasse II. Die verschiedenen Interferone besitzen sich 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 sie 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, ist jedoch 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.

AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung wurde als aktiver Komparator in 2 kontrollierten klinischen Studien bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 18 Jahren mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

In einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie wurden 150 Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 einer 96-wöchigen Behandlung mit entweder Dimethylfumarat, das oral in einer Dosis von 240 mg zweimal täglich angewendet wurde, oder AVONEX, das in einer Dosis von 30 µg einmal wöchentlich als intramus-

kuläre (i.m.) Injektion gegeben wurde, zugewiesen.

In der ITT-Population führte die Behandlung mit Dimethylfumarat im Vergleich zu AVONEX zu einem höheren Anteil an Patienten, die in Woche 96 im Vergleich zum Ausgangswert keine neuen oder sich neu vergrößernden T2-hyperintensen Läsionen aufwiesen [12,8 % bzw. 2,8 %].

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie im Double-Dummy-Verfahren wurden 215 Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip einer bis zu 24-monatigen Behandlung mit entweder oralem Fingolimod (0,5 mg einmal täglich oder 0,25 mg einmal täglich bei einem Körpergewicht ≤ 40 kg) oder AVONEX 30 µg i.m. einmal wöchentlich zugewiesen.

Der primäre Endpunkt, die adjustierte jährliche Schubrate (ARR) in Woche 96, war bei den mit Fingolimod behandelten Patienten signifikant niedriger (0,122) als bei den Patienten, die AVONEX erhielten (0,675), was einer relativen Verringerung der ARR um 81,9 % entspricht (p < 0,001).

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil bei den mit AVONEX behandelten Patienten in den zwei klinischen Studien qualitativ mit dem zuvor bei erwachsenen Patienten beobachteten überein.

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

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
NICHT EINFRIEREN.
AVONEX kann bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur gelagert werden (zwischen 15 °C und 30 °C).

In der Originalverpackung (verschweißter Plastikträger) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (siehe Abschnitt 6.5).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die 1 ml-Fertigspritze aus Glas (Typ I) mit einem Sicherheitsverschluss und einem Spritzenkolben (Bromobutyl) enthält 0,5 ml Lösung.

Packungsgröße: Packung mit vier oder zwölf Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung. Jede Fertigspritze ist in einem verschweißten Plastikträger verpackt, welcher auch eine Injektionsnadel für die intramuskuläre Anwendung enthält.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

AVONEX wird als gebrauchsfertige Injektionslösung in Fertigspritzen geliefert.

AVONEX sollte ca. 30 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen kann (15 °C – 30 °C).

Verwenden Sie keine externen Wärmequellen wie z. B. heißes Wasser zum Erwärmen von AVONEX 30 Mikrogramm Injektionslösung.

Falls die Lösung bei der Inspektion Partikel oder Verfärbungen – mit Ausnahme einer leichten Gelbfärbung – aufweist, darf die Fertigspritze nicht mehr verwendet werden. Die Nadel für die intramuskuläre Injektion liegt bei. Das Präparat enthält kein Konservierungsmittel. Jede Fertigspritze AVONEX enthält nur eine Einzeldosis. Der restliche Inhalt der Fertigspritze ist zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. März 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

12.2022

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