

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Plegridy™ 63 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Plegridy™ 94 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Plegridy™ 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Plegridy™ 63 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen
 Plegridy™ 94 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen
 Plegridy™ 125 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Plegridy 63 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze (zur subkutanen Anwendung)

Eine Fertigspritze enthält 63 Mikrogramm Peginterferon beta-1a* in 0,5 ml Injektionslösung.

Plegridy 94 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze (zur subkutanen Anwendung)

Eine Fertigspritze enthält 94 Mikrogramm Peginterferon beta-1a* in 0,5 ml Injektionslösung.

Plegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze (zur subkutanen Anwendung)

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

Plegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze (zur intramuskulären Anwendung)

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

Plegridy 63 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen (zur subkutanen Anwendung)

Ein Fertigpen enthält 63 Mikrogramm Peginterferon beta-1a* in 0,5 ml Injektionslösung.

Plegridy 94 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen (zur subkutanen Anwendung)

Ein Fertigpen enthält 94 Mikrogramm Peginterferon beta-1a* in 0,5 ml Injektionslösung.

Plegridy 125 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen (zur subkutanen Anwendung)

Ein Fertigpen 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 therapeu-

tischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

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.

Plegridy kann subkutan (s. c.) mithilfe eines Einweg-Fertigpens oder einer Einweg-Fertigspritze oder intramuskulär (i. m.) mit einer Einweg-Fertigspritze angewendet werden.

Die Wirksamkeit von subkutan angewendetem Peginterferon beta-1a ist gegenüber Placebo nachgewiesen worden. Direkte Vergleichsdaten zu Peginterferon beta-1a versus nicht-pegyliertem Interferon beta oder Wirksamkeitsdaten zu Peginterferon beta-1a 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 Abschnitt 5.1).

Dosierung

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

Behandlungsbeginn

Generell wird empfohlen, dass die Patienten die subkutane oder intramuskuläre 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 1a für die subkutane Anwendung und Tabelle 1b für die intramuskuläre Anwendung).

Subkutane Anwendung

Eine Starterpackung, die die ersten beiden Dosen (63 Mikrogramm und 94 Mikrogramm) enthält, ist erhältlich.

Siehe Tabelle 1a

Intramuskuläre Anwendung

Eine Packung zur Erhaltungstherapie enthält die vollständige Dosis von 125 Mikrogramm in einer Fertigspritze.

Die Plegridy Titrationsclips, die für die Anwendung mit einer Fertigspritze vorgesehen sind, sollen die verabreichte Dosis auf 63 Mikrogramm (Dosis 1 (1/2 Dosis), gelber Titrationsclip) für Tag 0 und auf 94 Mikrogramm (Dosis 2 (3/4 Dosis), violetter Titrationsclip) für Tag 14 begrenzen. Jeder Plegridy Titrationsclip sollte nur einmal verwendet und dann mit dem verbleibenden Arzneimittel entsorgt werden. Patienten sollten die Erhaltungsdosis von 125 Mikrogramm (für die kein Clip erforderlich ist) ab Tag 28 (und dann alle 14 Tage) anwenden.

Siehe Tabelle 1b

Eine Dosis titration 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).

Der Wechsel von subkutaner zu intramuskulärer Anwendung und umgekehrt ist nicht untersucht worden. Basierend auf der nachgewiesenen Bioäquivalenz zwischen den beiden Anwendungsarten wird nicht davon ausgegangen, dass eine Dosis titration erforderlich ist, wenn von subkutaner zu intramuskulärer Anwendung oder umgekehrt gewechselt wird (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

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

Tabelle 1a: Titrationsplan zu Behandlungsbeginn bei subkutaner Anwendung

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)

Tabelle 1b: Titrationsplan zu Behandlungsbeginn bei intramuskulärer Anwendung

Dosis	Zeitpunkt*	Menge (Mikrogramm)	Farbe Titrationsclip
Dosis 1	Tag 0	63	Gelb
Dosis 2	Tag 14	94	Violett
Dosis 3	Tag 28	125 (Erhaltungsdosis)	Kein Clip erforderlich

* Anwendung alle zwei Wochen (14 Tage)

Dosen von Peginterferon beta-1a innerhalb von 7 Tagen anwenden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Peginterferon beta-1a 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

Peginterferon beta-1a wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Peginterferon beta-1a wurden bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren bei Multipler Sklerose nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal die Patienten in der richtigen Praktik der subkutanen Selbstinjektion mit einer Fertigspritze/einem Fertigpen oder zur intramuskulären Selbstinjektion mit einer Fertigspritze unterweist. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Stelle der s.c. oder i.m. Injektion alle zwei Wochen zu wechseln. Die üblichen Stellen für die subkutane Injektion sind Abdomen, Arm und Oberschenkel. Die übliche Stelle für die intramuskuläre Injektion ist der Oberschenkel.

Alle Plegridy Fertigpens/Fertigspritzen für die s.c. Anwendung sind mit einer bereits angebrachten Nadel erhältlich. Die Plegridy Fertigspritze für die i.m. Anwendung wird als Fertigspritze mit separater Nadel für die i.m. Anwendung bereitgestellt.

Sowohl i.m. und s.c. Fertigspritzen als auch s.c. Fertigpens sind für den einmaligen Gebrauch vorgesehen und müssen nach der Anwendung entsorgt werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte sich Plegridy vor der Injektion über einen Zeitraum von 30 Minuten auf Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erwärmen. Zum Erwärmen des Arzneimittels 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.

Der Plegridy Fertigpen darf nur angewendet werden, wenn im Fenster für den Injektionsstatus grüne Streifen zu sehen sind. Der Plegridy Fertigpen darf nicht angewendet werden, wenn die Flüssigkeit verfärbt

oder trüb ist oder Partikel enthält. Die Flüssigkeit im Arzneimittelfenster des Pens 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.
- Patienten mit aktueller schwerer Depression und/oder Suizidgedanken (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.

Leberschädigung

Unter Anwendung von Arzneimitteln, die Interferon beta enthalten, wurden erhöhte Serum-Transaminase-Spiegel, Hepatitis Autoimmun-Hepatitis und seltene Fälle schweren Leberschadens berichtet. Bei der Anwendung von Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Depressionen treten bei Patienten mit Multipler Sklerose und in Verbindung mit einer Interferonanwendung vermehrt auf. Die Patienten sind dazu anzuhalten, 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 Peginterferon beta-1a ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Fälle von Anaphylaxie, wurden als seltene Komplikationen der Behandlung mit Interferon beta, einschließlich Peginterferon beta-1a, berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung mit Peginterferon beta-1a abzusetzen und sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen und Symptome einer Anaphylaxie oder einer schweren Überempfindlichkeit bei sich feststellen. Die Behandlung mit Peginterferon beta-1a darf nicht wieder aufgenommen 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 mini-

mieren, sind Patienten in der 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 Peginterferon beta-1a trat bei einem Patienten, der mit s.c. Peginterferon beta-1a behandelt wurde, 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 Peginterferon beta-1a 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 (Klasseneffekte)

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 Peginterferon beta-1a sollte in Betracht gezogen werden.

Schwere Nierenfunktionsstörungen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Peginterferon beta-1a bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (Klasseneffekte)

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 unter-

schiedlichen 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 Thrombozytenpiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a und danach in periodischen Abständen eine Überwachung des Gesamtblutbilds mit Differenzialblutbild, der Thrombozytenzahl und der chemischen Blutwerte, einschließlich Leberfunktions-tests (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 wurden Schilddrüsenunterfunktion und Schilddrüsenüberfunktion beobachtet. Regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests werden bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörung in der Vorgeschichte oder bei medizinischer Indikation empfohlen.

Krampfanfälle

Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon-beta-1a-Behandlungsgruppe (125 Mikrogramm alle 2 Wochen) vergleichbar mit der Placebo-Gruppe (7% in jeder Gruppe). Bei Patienten, die in der ADVANCE-Studie Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a Antikörper entwickeln. Daten von Patienten, die bis zu 2 Jahre mit s. c. Peginterferon beta-1a behandelt wurden, legen nahe, dass weniger als 1% (5/715) persistierende neutralisierende Antikörper gegen den Interferon-beta-1a-Anteil von Peginterferon beta-1a entwickelten. Neutralisierende Antikörper vermindern möglicherweise die klinische Wirksamkeit von Peginterferon beta-1a. Die Bildung von Antikörpern gegen den Interferon-Anteil von Peginterferon beta-1a hatte jedoch keine erkennbare Auswirkung auf die Sicherheit oder die klinische Wirksamkeit, wobei die Analyse durch die geringe Inzidenz von Immunogenität eingeschränkt war.

Drei Prozent 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 die klinische Wirksamkeit (einschließlich jährlicher Schubrate, Magnetresonanztomographie [MRT]-Läsionen und Behinderungsprogression).

Leberfunktionsstörungen

Bei der Anwendung von Peginterferon beta-1a 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

Dieses Arzneimittel 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 Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a 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

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1.000 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 Expositionszeit 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 Peginterferon beta-1a während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a/Peginterferon 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/Peginterferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Peginterferon beta-1a kann während der Stillzeit angewendet 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 Peginterferon 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

Peginterferon beta-1a hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer höheren Inzidenz als Placebo) bei Peginterferon beta-1a 125 Mikrogramm, subkutane Gabe alle 2 Wochen, waren Erytheme an der Injektionsstelle, grippeähnliche Er-

krankungen, Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie, Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle, Asthenie, Juckreiz an der Injektionsstelle und Arthralgie.

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei subkutaner Anwendung

In klinischen Studien erhielten insgesamt 1.468 Patienten Peginterferon beta-1a s.c. für bis zu 278 Wochen, was einer Gesamt-

exposition von 4.217 Patientenjahren entspricht. 1.285 Patienten erhielten mindestens 1 Jahr, 1.124 Patienten mindestens 2 Jahre, 947 Patienten mindestens 3 Jahre und 658 Patienten mindestens 4 Jahre lang Peginterferon beta-1a. Die Erfahrungen aus der randomisierten, unkontrollierten Phase (2. Jahr) der ADVANCE-Studie und aus der Verlängerungsstudie ATTAIN (Behandlungsdauer von bis zu 4 Jahren) entsprechen den Erfahrungen aus der 1-jährigen placebokontrollierten Phase der ADVANCE-Studie.

Tabelle 2 fasst die Nebenwirkungen (Inzidenz größer als unter Placebo und mit plausi-

blem möglichem Zusammenhang) von 512 Patienten, die mit Peginterferon beta-1a 125 Mikrogramm s.c. alle 2 Wochen behandelt wurden, und von 500 Patienten, die bis zu 48 Wochen lang Placebo erhielten, sowie Daten nach Markteinführung 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 (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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	Angioödem	Gelegentlich
	Überempfindlichkeitsreaktion	
	Anaphylaxie ¹	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Krampfanfall	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	Alopezie [§]	Häufig
	Pruritus	
	Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Sehr häufig
	Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephrotisches Syndrom	Selten
	Glomerulosklerose	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung	Sehr häufig
	Fieber	
	Schüttelfrost	
	Erythem an der Injektionsstelle	
	Schmerzen an der Injektionsstelle	
	Jucken an der Injektionsstelle	
	Asthenie	
	Hyperthermie	
	Häufig	Entzündung an der Injektionsstelle
		Schmerz
		Hämatom an der Injektionsstelle
		Schwellung an der Injektionsstelle
		Ödem an der Injektionsstelle
		Ausschlag an der Injektionsstelle
		Wärme an der Injektionsstelle
		Verfärbung an der Injektionsstelle
Injektionsstelle nekrotisch	Selten	
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Aspartataminotransferase erhöht	
	Gamma-Glutamyltransferase erhöht	
	Leukozytenzahl erniedrigt	
	Hämoglobin erniedrigt	
	Körpertemperatur erhöht	
Thrombozytenzahl vermindert	Gelegentlich	

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

+ Klasseneffekt für Interferon-Produkte siehe *pulmonale arterielle Hypertonie* auf Seite 5.

§ Klasseneffekt für Interferon-Produkte

¹ Die Nebenwirkungen stammen nur aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

- 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 bei subkutaner Anwendung

Grippeähnliche Symptome

47 % der Patienten, die Peginterferon beta-1a 125 Mikrogramm alle 2 Wochen erhielten, und 13 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichteten über grippeähnliche Erkrankung. Die Häufigkeit von grippeähnlichen Symptomen (z. B. grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hyperpyrexie, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Myalgie, Schmerzen und Fieber) war zu Behandlungsbeginn am höchsten und nahm im Allgemeinen 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 als 1 % der Patienten, die Peginterferon beta-1a in der placebokontrollierten Phase der ADVANCE-Studie erhielten, brachen die Behandlung aufgrund von grippeähnlichen Symptomen ab. Eine offene Studie mit Patienten, die von einer Behandlung mit Interferon beta auf Peginterferon beta-1a umgestellt wurden, untersuchte das Auftreten und die Dauer von prophylaktisch behandelten grippeähnlichen Symptomen. Bei Patienten, die grippeähnliche Symptome zeigten, betrug die mediane Zeit bis zum Symptombeginn 10 Stunden (Interquartilsabstand 7 bis 16 Stunden) nach der Injektion und die mediane Dauer betrug 17 Stunden (Interquartilsabstand 12 bis 22 Stunden).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erythem an der Injektionsstelle, Schmerz, Juckreiz oder Ödem) wurden von 66 % der Patienten, die Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a erhielten, berichtete über eine Nekrose an der Injektionsstelle, die mit medizinischer Standardbehandlung geheilt werden konnte.

Abnormalitäten der Leber-Transaminasen

Bei Patienten, die Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a erhielten, beobachtet. Erhöhte Werte der Leber-Transaminasen im Serum zu-

sammen mit erhöhten Bilirubin-Werten wurden bei zwei Patienten festgestellt, die vor der Anwendung von Peginterferon beta-1a in den klinischen Studien abnormale Leberwerte aufgewiesen hatten. Beide Patienten mit diesen Krankheitsfällen erholten sich nach Absetzen des Arzneimittels.

Hämatologische Erkrankungen

Bei 7 % der Patienten, die Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a 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 ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) war bei Patienten, die Peginterferon beta-1a erhielten, und bei Patienten, die Placebo erhielten, vergleichbar. Zwei schwerwiegende Fälle wurden bei Patienten, die Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a. Bei Patienten, die Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a erhielten, und bei Patienten, die Placebo erhielten, vergleichbar.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 16 % der Patienten, die Peginterferon beta-1a 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, die Peginterferon beta-1a erhielten, berichtet und die Patienten erholten sich umgehend nach einer Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden. Nach Markteinführung wurden nach der Anwendung von Peginterferon beta-1a schwerwiegende Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Fälle von Anaphylaxie (Häufigkeit nicht bekannt), berichtet.

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.

Intramuskuläre Anwendung

In einer offenen Crossover-Studie wurde die Bioäquivalenz von Einzeldosen von

125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a, verabreicht als s. c. und i. m. Injektionen, bei 136 gesunden Freiwilligen beurteilt. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse (mit > 10 % Inzidenz in beiden Studienarmen) bei beiden Behandlungsphasen waren Schüttelfrost (35,6 % bei i. m. vs. 26,9 % bei s. c.), Schmerzen (22,0 % bei i. m. vs. 14,2 % bei s. c.), Schmerzen an der Injektionsstelle (11,4 % bei i. m. vs. 14,9 % bei s. c.), Erythem an der Injektionsstelle (2,3 % bei i. m. vs. 25,4 % bei s. c.) und Kopfschmerzen (35,6 % bei i. m. vs. 41,0 % bei s. c.). Reaktionen an der Injektionsstelle wurden mit geringerer Häufigkeit bei i. m. Anwendung (14,4 %) im Vergleich zur s. c. Anwendung (32,1 %) gemeldet.

Abnorme Proteinmengen im Urin wurden bei 1/130 (0,8 %) im s. c. Arm und bei 4/131 (3,1 %) Personen in der i. m. Gruppe gemeldet, ohne dass damit sonstige Arzneimittelnebenwirkungen verbunden waren.

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 Gallilée – Galilèelaan 5/03
1210 Brüssel

oder

Postfach 97
1000 Brüssel Madou
Website: www.notifierunefetindesirable.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

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

Peginterferon beta-1a 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. Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a 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

Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a 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. Peginterferon

beta-1a gleicher Aktivitätsdosen (6 Millionen I.E.) verglichen; Höchstwert und Exposition (Fläche unter der Wirkungskurve) waren bei Anwendung von Peginterferon beta-1a höher. Bei Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a 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 bei subkutaner Anwendung

Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon beta-1a wurden anhand der Daten des placebokontrollierten ersten Jahres der 2-jährigen randomisierten, doppelblinden, klinischen Studie mit Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (ADVANCE-Studie) beurteilt. 1.512 Patienten wurden randomisiert und erhielten 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a 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 3 aufgeführt.

Es liegen keine Daten von 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 Peginterferon

beta-1a alle 2 Wochen die jährliche Schubrate (ARR) nach einem Jahr signifikant um 36 % (Tabelle 4 auf Seite 7), wobei gleichbleibende Schubratenreduktionen in den Untergruppen, definiert durch demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale, beobachtet wurden. Peginterferon beta-1a reduzierte auch signifikant das Schubrisiko 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 hypointenser T1-Läsionen um 53 % (p < 0,0001) im Vergleich zu Placebo. Ein Behandlungseffekt wurde schon nach sechs Monaten beobachtet, wobei für Peginterferon beta-1a 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. Peginterferon beta-1a 125 Mikrogramm appliziert alle zwei Wochen zeigte über Schub- und MRT-Endpunkte hinweg in einem Jahr einen numerisch größeren Behandlungseffekt als Peginterferon beta-1a appliziert alle vier Wochen.

Die Ergebnisse über 2 Jahre bestätigten, dass die Wirksamkeit über das placebokontrollierte erste Jahr der Studie anhielt. Im Vergleich zu Patienten, die Peginterferon beta-1a alle 4 Wochen erhielten, zeigten Patienten, die Peginterferon beta-1a 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+-

Tabelle 3: 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 % \geq 2 Schübe im Vorjahr 38 % mindestens 1 Gd+-Läsion bei Eingangsuntersuchung 92 % \geq 9 T2-Läsionen bei Eingangsuntersuchung 16 % EDSS \geq 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

71 % und neue hypointense T1-Läsionen 53 %; $p < 0,0001$ für alle Endpunkte).

In der Verlängerungsstudie ATTAIN blieb die Langzeitwirksamkeit von Peginterferon beta-1a bei kontinuierlicher Behandlung über bis zu 4 Jahre erhalten, wie anhand klinischer Parameter und MRT-Aufnahmen der MS-Krankheitsaktivität gezeigt wurde. Von den insgesamt 1468 Patienten erhielten 658 Patienten mindestens 4 Jahre eine Behandlung mit Peginterferon beta-1a.

Die Ergebnisse für diese Studie sind in Tabelle 4 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 Peginterferon beta-1a appliziert alle 4 Wochen und 0,25 für Peginterferon beta-1a 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 Peginterferon beta-1a appliziert alle 4 Wochen und 0,33 für Peginterferon beta-1a appliziert alle 2 Wochen.

Die Ergebnisse dieser Subgruppe waren numerisch übereinstimmend mit denen der Gesamtpopulation, aber nicht statistisch signifikant.

Studie zur Bioäquivalenz der s.c. und i.m. Anwendung

In einer offenen Crossover-Studie wurde die Bioäquivalenz von Einzeldosen von 125 Mikrogramm Plegridy, angewendet als s.c. und i.m. Injektion, bei 136 gesunden Freiwilligen beurteilt.

Die Serumkonzentration von Neopterin, einem Marker für die Aktivität von Interferon beta, wurde im Anschluss an die i.m. und s.c. Anwendung von 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a für eine pharmakodynamische (PD) Analyse gemessen.

Die Konzentration-Zeit-Kurven von Neopterin im Serum nach Einzeldosen von 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a s.c. oder 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a i.m. waren vergleichbar mit maximalen Konzentrationen (E_{peak}), die bei einer medianen $E_{T_{\text{max}}}$ von 40,1 Stunden bzw. 44,0 Stunden erreicht wurden. Geometrische Mittelwerte der Neopterinkonzentration erhöhten sich bei beiden Injektionsarten auf ähnliche Weise vom Ausgangsniveau zur maximalen Konzentration mit einer Erhöhung von 8,0 auf 22,6 nmol/l bei s.c. Anwendung und von 8,1 auf 23,2 nmol/l bei i.m. Anwendung. Die systemische Gesamtexposition gegenüber Neopterin ($EAUC_{0-336\text{h}}$ und $EAUC_{0-504\text{h}}$) waren ebenfalls ähnlich bei beiden Arten der Anwendung.

Tabelle 4: Klinische und MRT-Ergebnisse

	Placebo	Peginterferon beta-1a 125 Mikrogramm appliziert alle zwei Wochen	Peginterferon beta-1a 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)		0,33 (0,27, 0,40)	0,72 (0,60, 0,87)
p-Wert		$\leq 0,0001$	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		86	36
p-Wert		$< 0,0001$	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		53	18
p-Wert		$< 0,0001$	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.

[^] $n = 477$

Da die Bioäquivalenz zwischen der i.m. und der s.c. Anwendung nachgewiesen werden konnte, ist anzunehmen, dass i.m. und s.c. Peginterferon beta-1a ein ähnliches Wirksamkeitsprofil aufweisen werden.

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 Serumkon-

zentration 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 Peginterferon beta-1a 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 verminderter 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

Ältere Patienten

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

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 (13–62 %) und C_{max} (42–71 %) 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.

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.

Studie zur Bioäquivalenz der s. c. und i. m. Anwendung

Die pharmakokinetischen (PK) Profile nach Einzeldosen von 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a i. m. und 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a s. c. bei gesunden Freiwilligen waren ähnlich, wobei die maximalen Konzentrationen bei 40,0 Stunden nach Gabe der Dosis (bei s. c. und i. m. Anwendung) mit $t_{1/2}$ -Werten von 97,1 Stunden bzw. 79,1 Stunden erreicht wurden. Die statistische Analyse von C_{max} und AUC_{∞} zeigte darüber hinaus eine Bioäquivalenz zwischen 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a i. m. und s. c. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte (90 % Konfidenzintervall) von i. m. gegenüber s. c. für C_{max} betrug 1,08 (0,98 bis 1,20) und 1,09 (1,02 bis 1,16) für AUC_{∞} . Diese Werte liegen innerhalb des festgelegten Äquivalenzbereichs von 0,80 bis 1,25.

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 Wochen-dosis 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 Peginterferon beta-1a 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 enthaltenden 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 für die s. c. oder i. m. Anwendung 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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze / Fertigpen (subkutan)

1 ml-Fertigspritze aus Glas (Typ 1) mit einem Gummistopfen (Bromobutyl) und fester Nadelschutzkappe (thermoplastischer Kunststoff und Polypropylen) mit 0,5 ml Injektionslösung. Die Spritze ist mit einer integrierten Nadel (29 Gauge, 12 mm) ausgestattet.

Der Plegridy Pen, ein durch Federkraft funktionierender Einweginjektor, enthält eine Plegridy Fertigspritze. Die Fertigspritze im Pen ist eine 1 ml-Fertigspritze aus Glas (Typ 1) mit einem Gummistopfen (Bromo-

butyl) und fester Nadelschutzkappe (thermo-plastischer Kunststoff und Polypropylen) die 0,5 ml Injektionslösung enthält. Die Spritze ist mit einer integrierten Nadel (29 Gauge, 12 mm) ausgestattet.

Packungsgrößen

Die Plegridy Starterpackung enthält 1 Fertigspritze mit 63 Mikrogramm (Spritze mit orangefarbenem Etikett, Dosis 1) und 1 Fertigspritze mit 94 Mikrogramm (Spritze mit blauem Etikett, Dosis 2) in versiegelten Plastikschalen.

Die Plegridy Pen Starterpackung enthält 1 Fertigpen mit 63 Mikrogramm (Pen mit orangefarbenem Etikett, Dosis 1) und 1 Fertigpen mit 94 Mikrogramm (Pen mit blauem Etikett, Dosis 2) in einer Schutzschale aus Kunststoff.

Packung mit zwei oder sechs Fertigspritzen mit 125 Mikrogramm (Spritzen mit grauem Etikett) in versiegelten Plastikschalen.

Packung mit zwei Fertigpens mit 125 Mikrogramm (Pens mit grauem Etikett) in einer Schutzschale aus Kunststoff.

Mehrfachpackungen mit 6 (3 Packungen zu jeweils 2) Fertigpens mit 125 Mikrogramm (Pens mit grauem Etikett). Die Packung enthält 3 Innenverpackungen. Jede Innenverpackung enthält 2 Pens in einer Schutzschale aus Kunststoff.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Fertigspritze (intramuskulär)

1-ml-Luer-Lok-Fertigspritze aus Glas (Typ I) mit einem Gummistopfen (Bromobutyl), die 0,5 ml Lösung enthält und mit einer Nadel der Größe 23 Gauge, 32 mm bereitgestellt wird. Eine Fertigspritze enthält 0,5 ml Lösung, die 125 Mikrogramm Peginterferon beta-1a enthält.

Packung mit zwei oder sechs Fertigspritzen mit 125 Mikrogramm in versiegelten Plastikschalen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Plegridy Fertigspritzen (zur i.m. und s.c. Anwendung) und Fertigpens (zur s.c. Anwendung) sind nur für den Einmalgebrauch vorgesehen.

Prüfen Sie vor der Anwendung das Behältnis. Es darf keine Risse oder Beschädigungen aufweisen, und die Lösung muss klar und farblos sein und darf keine Partikel enthalten.

Nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank sollte sich die Plegridy Fertigspritze oder der Fertigpen 30 Minuten lang auf Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) erwärmen.

Verwenden Sie keine externen Wärmequellen, wie z. B. heißes Wasser, um die Plegridy Fertigspritze oder den Fertigpen zu erwärmen. Die Titration der Plegridy-Dosis für Patienten, die mit der Behandlung beginnen, wird in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Fertigspritze/Fertigpen (subkutan)

Patienten, die die Behandlung mit Plegridy zur s.c. Anwendung beginnen, sollten Starterpackungen verwenden.

Fertigspritze (intramuskulär)

Patienten, die die Behandlung mit Plegridy zur i.m. Anwendung beginnen, sollten Plegridy Titrationsclips verwenden, die an der Spritze angebracht werden, um die Dosis zu begrenzen.

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/934/001
EU/1/14/934/002
EU/1/14/934/003
EU/1/14/934/004
EU/1/14/934/005
EU/1/14/934/006
EU/1/14/934/007
EU/1/14/934/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juli 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

03.2023

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