

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 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 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  $\frac{1}{4}$  Dosis begonnen und wöchentlich jeweils um eine  $\frac{1}{4}$  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  $\frac{1}{4}$  bzw.  $\frac{1}{2}$  Dosissschritten 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 Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren ist bisher noch nicht 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 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

### Art der Anwendung

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

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

Zurzeit ist nicht bekannt, wie lange die Patienten zu behandeln sind. Nach zweijähriger Therapie sollte eine erneute klinische Beurteilung erfolgen. Die Entscheidung über eine längerfristige Fortführung der Therapie 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- $\beta$  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 Multiple 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, Neuaufreten 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 Blutausstriches 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.

#### **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 Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei empfindlichen Patienten geringfügig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

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

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

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$  Patientenjahre);

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$  Patientenjahre);  
 Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$  Patientenjahre);  
 Selten ( $\geq 1/10.000$  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 folgenden Tabelle aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<p><b>Untersuchungen</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>gelegentlich</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl, erniedrigter Hämatokrit, erhöhte Kaliumwerte im Blut, erhöhter Blutharnstoff</p> <p>Verminderte Thrombozytenzahl</p> <p>Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, anomaler Leberfunktionstest</p>
<p><b>Herzerkrankungen</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4), Palpitation, Arrhythmie, Tachykardie</p>
<p><b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p> <p><i>selten</i></p>	<p>Panzytopenie, Thrombozytopenie</p> <p>Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisches urämisches Syndrom*</p>
<p><b>Erkrankungen des Nervensystems</b></p> <p><i>sehr häufig</i></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Kopfschmerzen<sup>2</sup></p> <p>Muskelspastik, Hypoästhesie</p> <p>Neurologische Symptome, Synkope<sup>3</sup>, erhöhter Muskeltonus, Schwindelgefühl, Parästhesie, Krampfanfälle, Migräne</p>

<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  <i>häufig</i>  <i>selten</i>  <i>nicht bekannt</i>	Rhinorrhoe  Dyspnoe  Pulmonale arterielle Hypertonie <sup>†</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  <i>häufig</i>	Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit <sup>2</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>  <i>häufig</i>  <i>gelegentlich</i>  <i>nicht bekannt</i>	Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Kontusionen  Alopezie  Angioneurotisches Ödem, Pruritus, blasiger Hautausschlag, Urtikaria, Verschlechterung einer Psoriasis
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>  <i>häufig</i>  <i>nicht bekannt</i>	Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Myalgie <sup>2</sup> , Arthralgie, Extremitätenschmerz, Rückenschmerzen, Muskelsteifigkeit, muskuloskeletale Steifigkeit  Systemischer Lupus erythematodes, Muskelschwäche, Arthritis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>  <i>selten</i>	Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>  <i>nicht bekannt</i>	Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenüberfunktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  <i>häufig</i>	Appetitlosigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  <i>nicht bekannt</i>	Abszess an der Injektionsstelle <sup>1</sup>



<p><b>Gefäßerkrankungen</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Hitzegefühl</p> <p>Vasodilatation</p>
<p><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b></p> <p><i>sehr häufig</i></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>gelegentlich</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Grippeähnliche Symptome, Fieber<sup>2</sup>, Schüttelfrost<sup>2</sup>, Schwitzen<sup>2</sup></p> <p>Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Blutergussbildung an der Injektionsstelle, Asthenie<sup>2</sup>, Schmerzen, Erschöpfung<sup>2</sup>, Unwohlsein, nächtliches Schwitzen</p> <p>Brennen an der Injektionsstelle</p> <p>Reaktion an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Weichteilinfektion an der Injektionsstelle<sup>1</sup>, Nekrose an der Injektionsstelle, Blutungen an der Injektionsstelle, Brustkorbschmerzen</p>
<p><b>Erkrankungen des Immunsystems</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Atemnot, Urtikaria, Hautausschlag, juckender Hautausschlag)</p>
<p><b>Leber- und Gallenerkrankungen</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Autoimmun-Hepatitis</p>
<p><b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b></p> <p><i>gelegentlich</i></p>	<p>Metrorrhagie, Menorrhagie</p>
<p><b>Psychiatrische Erkrankungen</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Depressionen (siehe Abschnitt 4.4), Schlaflosigkeit</p> <p>Suizid, Psychose, Angst, Verwirrtheit, emotionale Labilität</p>

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

†Klasseneffekt für Interferon-Produkte siehe pulmonale arterielle Hypertonie unten.

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

<sup>2</sup>Die Häufigkeit des Auftretens ist zu Beginn der Behandlung höher.

<sup>3</sup>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.

### Pulmonale arterielle Hypertonie

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Interferone sind eine Gruppe natürlich vorkommender Proteine, die von eukaryotischen Zellen im Rahmen der Immunantwort auf virale Infektionen und andere biologische Stimuli gebildet werden. Interferone sind Zytokine, die antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend wirken. Sie werden in drei Hauptgruppen eingeteilt: 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 glykosiliert 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 Expressierung zahlreicher Interferon-induzierter Genprodukte und Marker führt. Dazu gehören MHC-Klasse I-Antigene, Mx-Protein, 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase,  $\beta_2$ -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.

### **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 IFN 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 einen 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**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVONEX 30 Mikrogramm /0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen zum Einmalgebrauch enthält 30 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a in einer 0,5 ml Lösung.

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 im Fertigpen

Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

AVONEX wird angewendet 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  $\frac{1}{4}$  Dosis begonnen und wöchentlich jeweils um eine  $\frac{1}{4}$  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.

Sobald die volle Dosis erreicht ist, können die Patienten den AVONEX PEN verwenden.

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

*Kinder und Jugendliche:* Die Sicherheit und Wirksamkeit von AVONEX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 16 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit 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 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

#### Art der Anwendung

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.

Beim AVONEX PEN handelt es sich um einen Fertipen zum Einmalgebrauch, der nur nach angemessener Einweisung angewendet werden sollte.

Die empfohlene Injektionsstelle für die intramuskuläre Injektion mit dem AVONEX PEN ist am äußeren Oberschenkelmuskel. Es sollte jede Woche eine andere Injektionsstelle gewählt werden.

Zur Anwendung von AVONEX mit dem AVONEX PEN sind die Anweisungen in der Packungsbeilage zu befolgen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon- $\beta$  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 Multiple 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, Neuaufreten 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 Blutausstriches 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.

#### **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 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 die Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf den 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 Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei empfindlichen Patienten geringfügig beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

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

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

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

Sehr häufig ( $\geq 1/10$  Patientenjahre);

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$  Patientenjahre);  
 Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$  Patientenjahre);  
 Selten ( $\geq 1/10.000$  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 folgenden Tabelle aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<p><b>Untersuchungen</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>gelegentlich</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl, erniedrigter Hämatokrit, erhöhte Kaliumwerte im Blut, erhöhter Blutharnstoff</p> <p>Verminderte Thrombozytenzahl</p> <p>Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, anomaler Leberfunktionstest</p>
<p><b>Herzerkrankungen</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4), Palpitation, Arrhythmie, Tachykardie</p>
<p><b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p> <p><i>selten</i></p>	<p>Panzytopenie, Thrombozytopenie</p> <p>Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisches urämisches Syndrom*</p>
<p><b>Erkrankungen des Nervensystems</b></p> <p><i>sehr häufig</i></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Kopfschmerzen<sup>2</sup></p> <p>Muskelspastik, Hypoästhesie</p> <p>Neurologische Symptome, Synkope<sup>3</sup>, erhöhter Muskeltonus, Schwindelgefühl, Parästhesie, Krampfanfälle, Migräne</p>

<p><b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>selten</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Rhinorrhoe</p> <p>Dyspnoe</p> <p>Pulmonale arterielle Hypertonie<sup>†</sup></p>
<p><b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b></p> <p><i>häufig</i></p>	<p>Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit<sup>2</sup></p>
<p><b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>gelegentlich</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Hautausschlag, vermehrtes Schwitzen, Kontusionen</p> <p>Alopezie</p> <p>Angioneurotisches Ödem, Pruritus, blasiger Hautausschlag, Urtikaria, Verschlechterung einer Psoriasis</p>
<p><b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Muskelkrämpfe, Nackenschmerzen, Myalgie<sup>2</sup>, Arthralgie, Extremitätenschmerz, Rückenschmerzen, Muskelsteifigkeit, muskuloskeletale Steifigkeit</p> <p>Systemischer Lupus erythematodes, Muskelschwäche, Arthritis</p>
<p><b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b></p> <p><i>selten</i></p>	<p>Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)</p>
<p><b>Endokrine Erkrankungen</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Schilddrüsenunterfunktion, Schilddrüsenüberfunktion</p>
<p><b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b></p> <p><i>häufig</i></p>	<p>Appetitlosigkeit</p>
<p><b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Abszess an der Injektionsstelle<sup>1</sup></p>

<p><b>Gefäßerkrankungen</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Hitzegefühl</p> <p>Vasodilatation</p>
<p><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b></p> <p><i>sehr häufig</i></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>gelegentlich</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Grippeähnliche Symptome, Fieber<sup>2</sup>, Schüttelfrost<sup>2</sup>, Schwitzen<sup>2</sup></p> <p>Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Blutergussbildung an der Injektionsstelle, Asthenie<sup>2</sup>, Schmerzen, Erschöpfung<sup>2</sup>, Unwohlsein, nächtliches Schwitzen</p> <p>Brennen an der Injektionsstelle</p> <p>Reaktion an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Weichteilinfektion an der Injektionsstelle<sup>1</sup>, Nekrose an der Injektionsstelle, Blutungen an der Injektionsstelle, Brustkorbschmerzen</p>
<p><b>Erkrankungen des Immunsystems</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Atemnot, Urtikaria, Hautausschlag, juckender Hautausschlag)</p>
<p><b>Leber- und Gallenerkrankungen</b></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, Autoimmun-Hepatitis</p>
<p><b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b></p> <p><i>gelegentlich</i></p>	<p>Metrorrhagie, Menorrhagie</p>
<p><b>Psychiatrische Erkrankungen</b></p> <p><i>häufig</i></p> <p><i>nicht bekannt</i></p>	<p>Depressionen (siehe Abschnitt 4.4), Schlaflosigkeit</p> <p>Suizid, Psychose, Angst, Verwirrtheit, emotionale Labilität</p>

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

†Klasseneffekt für Interferon-Produkte siehe pulmonale arterielle Hypertonie unten.

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

<sup>2</sup>Die Häufigkeit des Auftretens ist zu Beginn der Behandlung höher.

<sup>3</sup>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.

### Pulmonale arterielle Hypertonie

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Interferone sind eine Gruppe natürlich vorkommender Proteine, die von eukaryotischen Zellen im Rahmen der Immunantwort auf virale Infektionen und andere biologische Stimuli gebildet werden. Interferone sind Zytokine, die antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend wirken. Sie werden in drei Hauptgruppen eingeteilt: 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 Expressierung zahlreicher Interferon-induzierter Genprodukte und Marker führt. Dazu gehören MHC-Klasse I-Antigene, Mx-Protein, 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase,  $\beta_2$ -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.

### **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**

Karzinogenität: 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.

Der AVONEX PEN enthält eine Fertigspritze AVONEX und muss im Kühlschrank gelagert werden.

Sollte keine Kühlmöglichkeit vorhanden sein, kann der AVONEX PEN bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 30 °C) gelagert werden.

Den AVONEX PEN in der Innenverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (siehe Abschnitt 6.5).

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine mit AVONEX gefüllte Fertigspritze befindet sich in einem federbetätigten Einweg-Injektor, der den Namen AVONEX PEN trägt. Bei der Spritze im Inneren des Pens handelt es sich um eine 1 ml Fertigspritze aus Glas (Typ I) mit einem Sicherheitsverschluss und Kolbenstopfen (Bromobutyl), die 0,5 ml Lösung enthält.

Packungsgröße: Jeder AVONEX PEN zum Einmalgebrauch befindet sich in einer Einzelverpackung mit einer Injektionsnadel und einer Pen-Kappe. Der AVONEX PEN ist in Packungsgrößen von vier und zwölf Stück erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zum Einmalgebrauch: Der AVONEX PEN enthält die Injektionslösung in einer Fertigspritze.

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

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

Jeder Fertigpen zum Einmalgebrauch enthält eine Einzeldosis AVONEX. Der AVONEX PEN verfügt über ein ovales Sichtfenster zur Überprüfung der Injektionslösung. Der Fertigpen darf nicht verwendet werden, falls die Injektionslösung Partikel enthält oder Verfärbungen aufweist und nicht klar und farblos ist. Die Injektionsnadel ist enthalten. Die Formulierung enthält kein Konservierungsmittel.

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/1/97/033/005  
EU/1/97/033/006

## **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**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND  
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Biogen Inc., 250 Binney Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA.

Biogen Inc., 5000 Davis Drive, POB 14627, Research Triangle Park, North Carolina, 27709, USA.

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS, Biotek Allé 1, DK-3400 Hillerød, Dänemark.

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN  
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS  
INVERKEHRBRINGEN**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND  
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG



### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung

Interferon beta-1a

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung.

Packung mit vier Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.

Packung mit zwölf Fertigspritzen mit 0,5 ml Lösung.

Jede Fertigspritze ist in einen verschweißten Plastikträger verpackt, welcher auch eine Injektionsnadel für die intramuskuläre Verabreichung enthält.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.



**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Avonex kann bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur gelagert werden (zwischen 15 °C und 30 °C).

NICHT EINFRIEREN.

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/033/003 4er-Packung  
EU/1/97/033/004 12er-Packung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

avonex

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung

Interferon beta-1a

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Biogen Netherlands B.V.

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Intramuskuläre Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Im Kühlschrank lagern.

Avonex kann bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur gelagert werden (zwischen 15 °C und 30 °C).

**NICHT EINFRIEREN.**

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

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung

Interferon beta-1a

i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Siehe Packungsbeilage.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

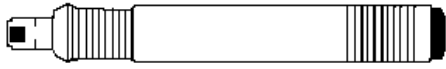
**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE VERPACKUNG



#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen zum Einmalgebrauch enthält 30 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a in einer 0,5 ml Lösung.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen

4 Fertigpens. Jede Einzelpackung enthält 1 Avonex Pen, Injektionsnadel und Pen-Kappe.

12 Fertigpens. Jede Einzelpackung enthält 1 Avonex Pen, Injektionsnadel und Pen-Kappe.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Nur zum Einmalgebrauch.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

NICHT EINFRIEREN.

Der Avonex Pen kann bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 30 °C) gelagert werden.

Lichtempfindlich. Den Avonex Pen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/97/033/005 4er-Packung  
EU/1/97/033/006 12er-Packung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

avonex pen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **INNERE VERPACKUNG**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder Fertigpen zum Einmalgebrauch enthält 30 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a in einer 0,5 ml Lösung.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

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

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Teil einer Mehrstückpackung. Darf nicht einzeln verkauft werden.

Injektionslösung im Fertigpen.

Avonex Pen, Injektionsnadel und Pen-Kappe.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Nur zum Einmalgebrauch.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

NICHT EINFRIEREN.

Der Avonex Pen kann bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 30 °C) gelagert werden.

Lichtempfindlich. Den Avonex Pen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

avonex pen

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Siehe Packungsbeilage.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung (Interferon beta-1a) Fertigspritze

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

Auch wenn Sie Avonex bereits angewendet haben, können sich einige Informationen geändert haben.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

(Hinweise zur Information)

Diese Packungsbeilage wird von Zeit zu Zeit geändert.

Bitte prüfen Sie jedes Mal, wenn Sie ein Folgerezept einlösen, ob die Packungsbeilage aktualisiert wurde.

Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihnen etwas unklar ist.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AVONEX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AVONEX beachten?
3. Wie ist AVONEX anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AVONEX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie wird AVONEX injiziert?

#### 1. Was ist AVONEX und wofür wird es angewendet?

##### Was ist AVONEX?

Der Wirkstoff von Avonex ist ein Eiweiß namens *Interferon beta-1a*. Interferone sind natürlich vorkommende Substanzen, die der Körper bildet, um zum Schutz gegen Infektionen und Krankheiten beizutragen. Das in Avonex enthaltene Eiweiß besteht aus genau den gleichen Bestandteilen wie das Interferon beta im menschlichen Körper.

##### Wofür wird AVONEX angewendet?

**Avonex wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) angewendet.** Die Behandlung mit Avonex kann helfen, eine Verschlechterung von MS zu verhindern, jedoch wird die Krankheit nicht geheilt.

**Jeder hat seine eigene Kombination von MS-Symptomen.** Dazu können zählen:

- Gleichgewichtsstörungen oder Benommenheit, Gangstörungen, Steifigkeit und Muskelspasmen, Müdigkeit, Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen
- Akute oder chronische Schmerzen, Blasen- und Darmprobleme, sexuelle Probleme und Probleme, Dinge zu sehen
- Denk- und Konzentrationsschwierigkeiten, Depression.

MS neigt außerdem dazu, von Zeit zu Zeit aufzuflackern: dies nennt man einen Schub.

(Hinweise zur Information)

**Avonex wirkt am besten, wenn Sie es folgendermaßen anwenden:**

- zur gleichen Tageszeit
- einmal pro Woche
- regelmäßig

Setzen Sie Ihre Avonex-Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

**Avonex kann helfen, die Zahl der Schübe, die bei Ihnen auftreten, zu senken und die behindernden Auswirkungen der MS zu verlangsamen.** Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Avonex anwenden können oder wann Sie es absetzen sollen.

**Wie wirkt AVONEX?**

Multiple Sklerose geht mit einer Nervenschädigung (Gehirn oder Rückenmark) einher. Bei MS agiert der körpereigene Abwehrmechanismus gegen sein eigenes Myelin – die Markscheide, also die „Isolierschicht“, die die Nervenfasern umgibt. Wenn das Myelin geschädigt wird, werden die Botschaften zwischen dem Gehirn und anderen Körperteilen unterbrochen. Dadurch werden die Symptome von MS verursacht. Die Wirkung von Avonex besteht offenbar darin, den körpereigenen Abwehrmechanismus daran zu hindern, das Myelin anzugreifen.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AVONEX beachten?**

**AVONEX darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie **allergisch** gegen Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **an schweren Depressionen leiden** oder Suizidgedanken haben.

**Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft.**

(Hinweise zur Information)

**Avonex und allergische Reaktionen.** Da Avonex auf einem Eiweiß basiert, besteht ein geringes Risiko einer allergischen Reaktion.

**Weitere Informationen zu Depressionen.** Falls Sie eine schwere Depression oder Suizidgedanken haben, dürfen Sie Avonex nicht anwenden.

Wenn Sie unter einer Depression leiden, kann Ihr Arzt Ihnen dennoch Avonex verordnen, aber es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt wissen lassen, wenn Sie eine Depression oder ähnliche Probleme hatten, die Ihre Stimmungslage beeinträchtigen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Avonex anwenden, wenn bei Ihnen Folgendes vorliegt oder in der Vergangenheit vorlag:**

- **Depressionen** oder Probleme, die Ihre Gemütslage beeinträchtigen
- **Suizidgedanken.**

Über Stimmungsveränderungen, Suizidgedanken, ungewöhnliche Gefühle von Traurigkeit, Angst oder Wertlosigkeit müssen Sie Ihren Arzt unverzüglich in Kenntnis setzen.

- **Epilepsie** oder andere Krampfleiden, die sich nicht durch Medikamente kontrollieren lassen

- **schwere Nieren- bzw. Lebererkrankungen**
- **eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen**, die ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Blutungen oder Blutarmut (*Anämie*) mit sich bringt
- **Herzkrankungen**, die möglicherweise Beschwerden wie Schmerzen in der Brust (*Angina*), insbesondere nach körperlicher Betätigung, geschwollene Knöchel, Kurzatmigkeit (*kongestive Herzinsuffizienz*) oder Herzrhythmusstörungen (*Arrhythmie*) hervorrufen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine dieser Situationen bei Ihnen vorliegt** oder wenn diese sich unter Avonex verschlechtern.

Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Avonex auftreten.

Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

**Informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Avonex anwenden:**

- **wenn bei Ihnen Bluttests vorgenommen werden.** Avonex kann die Ergebnisse beeinflussen.

(Hinweise zur Information)

**Bei manchen Gelegenheiten müssen Sie anderes medizinisches Fachpersonal informieren, dass Sie mit Avonex behandelt werden.** Wenn Ihnen zum Beispiel andere Arzneimittel verordnet werden oder wenn bei Ihnen ein Bluttest durchgeführt wird, kann Avonex die anderen Arzneimittel oder Testergebnisse beeinflussen.

#### **Anwendung von AVONEX zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere solche zur Behandlung von Epilepsie oder Depression. Avonex kann andere Arzneimittel beeinflussen oder durch sie beeinflusst werden. Dies betrifft alle Arzneimittel, auch nicht verschreibungspflichtige.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Avonex kann während der Stillzeit angewendet werden.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Wenn Ihnen schwindelig ist, dürfen Sie nicht fahren.** Avonex kann bei einigen Menschen Schwindelgefühle verursachen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist oder wenn bei Ihnen andere Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von AVONEX**

Dieses Arzneimittel ist im Wesentlichen „natriumfrei“. Es enthält weniger als 23 mg (1 mmol) Natrium in jeder wöchentlichen Dosis.

### 3. Wie ist AVONEX anzuwenden?

#### Die empfohlene wöchentliche Dosis beträgt

##### **Eine Avonex-Injektion einmal wöchentlich.**

Sie sollten Avonex, wenn möglich, in jeder Woche immer am gleichen Wochentag zur gleichen Tageszeit anwenden.

##### **Nicht für Kinder**

**Avonex ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht anzuwenden.**

Wenn Sie sich für eine Behandlung mit Avonex entschieden haben, kann Ihnen Ihr Arzt ein Avostartclip Titrations-Kit geben. Der Avostartclip wird an der Spritze befestigt und ermöglicht es Ihnen, Ihre Avonedosis zu Behandlungsbeginn stufenweise zu steigern. Dies dient dazu, die grippeähnlichen Symptome zu mildern, die bei einigen Personen auftreten, wenn sie die Behandlung mit Avonex beginnen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen beim Gebrauch des Avostartclip Titrations-Kits helfen.

#### (Hinweise zur Information)

##### **Beginn der Avonex Behandlung**

Wenn Sie zum ersten Mal mit Avonex behandelt werden, wird Ihnen Ihr Arzt vielleicht raten, Ihre Dosis stufenweise zu steigern, damit Sie sich an die Wirkungen von Avonex gewöhnen können, bevor Sie sich die volle Dosis verabreichen. Sie werden ein Avostartclip Titrations-Kit erhalten.

Avostartclips können an der Spritze befestigt werden und ermöglichen es, bei Behandlungsbeginn eine geringere Dosis Avonex zu verabreichen. Jeder Avostartclip darf nur einmal verwendet werden und muss dann zusammen mit jeglichem in der Spritze verbliebenen Avonex entsorgt werden. Weitere Einzelheiten zur Verwendung des Avostartclip besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

#### **Selbstinjektion**

Sie können Avonex selbst ohne die Hilfe Ihres Arztes injizieren, wenn dieser Sie entsprechend eingewiesen hat. Die Anleitung zur Selbstinjektion finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Abschnitt 7. *Wie wird AVONEX injiziert?*).

**Falls Sie Schwierigkeiten** mit der Handhabung der Spritze haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen helfen kann.

#### (Hinweise zur Information)

**Weitere Einzelheiten zur Injektion von Avonex** finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

##### **Nadelalternativen:**

Ihre Avonex-Packung enthält bereits eine Injektionsnadel. Je nach Körperbautyp verordnet Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine kürzere und dünnere Nadel. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob dies für Sie in Frage kommt.

**Wenn Sie Probleme mit der Handhabung der Spritze** haben, sprechen Sie Ihren Arzt darauf an, ob die Verwendung eines Spritzengriffs in Frage kommt. Dies ist eine eigens konzipierte Halterung, die Ihnen bei der Injektion von Avonex helfen soll.

## **Anwendungsdauer von AVONEX**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie die Anwendung von Avonex fortführen müssen. Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung von Avonex regelmäßig fortführen. Nehmen Sie, wenn vom Arzt nicht anders verordnet, keine Änderungen vor.

### **Wenn Sie eine größere Menge von AVONEX angewendet haben, als Sie sollten**

Avonex soll nur einmal wöchentlich injiziert werden. **Fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie mehr als eine Injektion von Avonex innerhalb von drei Tagen angewendet haben.

### **Wenn Sie die Anwendung von AVONEX vergessen haben**

**Wenn Sie einmal Ihre übliche wöchentliche Injektion vergessen haben**, holen Sie die Injektion so bald wie möglich nach. Mit der nächsten Injektion von Avonex ist dann wieder eine Woche zu warten. Für die weiteren wöchentlichen Injektionen gilt dann der „neue“ Wochentag. Wenn Sie einen bevorzugten Tag für die Anwendung von Avonex haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Handhabung der Dosis, um zu Ihrem bevorzugten Tag zurückzukehren.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Injektion vergessen haben.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

(Hinweise zur Information)

Auch wenn die Liste der möglichen Nebenwirkungen besorgniserregend aussehen mag, ist es möglich, dass keine davon bei Ihnen auftritt.

### **Schwere Nebenwirkungen: suchen Sie ärztliche Hilfe!**

#### **Schwere allergische Reaktionen**

Falls bei Ihnen Folgendes auftritt:

- Schwellung im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge
- Atemnot
- Hautausschlag.

**Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt.** Verwenden Sie kein Avonex mehr, bevor Sie mit einem Arzt gesprochen haben.

#### **Depression**

Falls bei Ihnen ein Symptom einer Depression auftritt:

- ungewöhnliche Gefühle von Traurigkeit, Angst oder Wertlosigkeit.

**Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt.**

#### **Leberprobleme**

Falls bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt:

- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes (*Gelbsucht*)
- Juckreiz am ganzen Körper
- Übelkeit und Erbrechen
- erhöhte Blutergussneigung.

**Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt**, da dies Anzeichen eines Leberproblems sein können.



## Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind

(Hinweise zur Information)

**Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind.** Hierbei handelt es sich um Nebenwirkungen, die Menschen berichtet haben, als Avonex getestet wurde. Die Zahlen basieren darauf, wie viele Menschen berichtet haben, dass diese Nebenwirkung bei ihnen aufgetreten sei. Dies gibt Ihnen eine Vorstellung davon, wie wahrscheinlich es ist, dass bei Ihnen ähnliche Nebenwirkungen auftreten.

### Sehr häufige Nebenwirkungen

(können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- grippeähnliche Symptome – Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost oder Fieber: siehe *Grippeähnliche Symptome* weiter unten
- Kopfschmerzen.

### Häufige Nebenwirkungen

(können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Appetitverlust
- Gefühl von Schwäche und Müdigkeit
- Schlafstörungen
- Depression
- Hitzewallungen
- laufende Nase
- Durchfall (*Diarrhoe*)
- Übelkeit und Erbrechen
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln der Haut
- Hautausschlag, blaue Flecken auf der Haut
- vermehrtes Schwitzen, Nachtschwitzen
- Schmerzen in den Muskeln, Gelenken, Armen, Beinen oder im Nacken
- Muskelkrämpfe, Steifheit in den Gelenken und Muskeln
- Schmerzen, Blutergüsse und Rötungen an der Injektionsstelle
- Veränderungen bei Bluttests. Symptome, die Sie möglicherweise feststellen können, sind Müdigkeit, wiederkehrende Infektionen, unerklärliche blaue Flecken und Blutungen.

### Gelegentliche Nebenwirkungen

(können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Haarausfall
- Veränderungen bei der Monatsblutung
- Gefühl des Brennens an der Injektionsstelle.

### Seltene Nebenwirkungen

(können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Schwierigkeiten beim Atmen
- Nierenprobleme, einschließlich Narbenbildung, die Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen können. Falls bei Ihnen eines oder alle diese Symptome auftreten:
  - schaumiger Urin
  - Müdigkeit
  - Schwellung, insbesondere an den Knöcheln und Augenlidern, sowie Gewichtszunahme.

**Informieren Sie Ihren Arzt, da dies Anzeichen eines möglichen Nierenproblems sein können.**

- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.

**Wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie beunruhigt, sprechen Sie Ihren Arzt an.**

### **Sonstige Nebenwirkungen**

(Hinweise zur Information)

**Diese Nebenwirkungen wurden bei Menschen beobachtet, die Avonex verwenden, aber es ist nicht bekannt, wie wahrscheinlich ihr Auftreten ist.**

**Falls Sie sich schwindlig fühlen, nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil.**

- Unterfunktion oder Überfunktion der Schilddrüse
- Unruhe- und Angstzustände, emotionale Labilität, irrationale Gedanken oder Halluzinationen (Sehen oder Hören nicht realer Dinge), Verwirrtheit und Suizid
- Taubheit, Schwindel, epileptische Anfälle oder Krampfanfälle und Migräne
- Wahrnehmung des eigenen Herzschlags (*Palpitation*), beschleunigter bzw. unregelmäßiger Herzrhythmus, oder Herzprobleme, die mit folgenden Beschwerden einhergehen: eine eingeschränkte körperliche Belastungsfähigkeit, Probleme bei Tieflagerung des Oberkörpers im Bett, Kurzatmigkeit oder geschwollene Knöchel
- Leberprobleme wie oben beschrieben
- Nesselsucht oder blasenartiger Hautausschlag, Juckreiz, Verschlechterung einer bereits bestehenden Psoriasis
- Schwellung oder Blutung am Injektionsort, oder Schmerzen im Brustraum nach der Injektion
- Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust
- Veränderungen von Testergebnissen, einschließlich Veränderungen von Leberfunktionstests
- Pulmonale arterielle Hypertonie: Eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln.

**Wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie beunruhigt, sprechen Sie Ihren Arzt an.**

### **Nebenwirkungen der Injektion**

- **Ohnmachtsgefühl:** Ihre erste Injektion von Avonex kann Ihnen von Ihrem Arzt verabreicht werden. Sie können sich anschließend einer Ohnmacht nahe fühlen. Sie können sogar in Ohnmacht fallen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies erneut geschieht.
- **Unmittelbar nach der Injektion können sich Ihre Muskeln gespannt oder sehr schwach anfühlen** – wie wenn Sie einen Schub haben. Dieser Zustand ist selten. Er tritt nur bei der Injektion auf, und die Wirkungen gehen schnell vorüber. Sie können jederzeit nach Beginn der Behandlung mit Avonex eintreten.
- **Wenn Sie nach der Injektion Reizungen oder Hautprobleme feststellen**, sprechen Sie Ihren Arzt an.

### **Grippeähnliche Symptome**

(Hinweise zur Information)

**Drei einfache Wege, um die Auswirkungen grippeähnlicher Symptome zu reduzieren:**

- 1. Nehmen Sie Ihre Avonex-Injektion direkt vor dem Zubettgehen vor.** Auf diese Weise „verschlafen“ Sie möglicherweise die Nebenwirkungen.
- 2. Nehmen Sie eine halbe Stunde vor Ihrer Avonex-Injektion Paracetamol oder Ibuprofen** und nehmen Sie es bis zu einem Tag lang weiter. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über eine geeignete Dosis.
- 3. Wenn Sie Fieber haben, trinken Sie viel Wasser**, damit Ihr Körper nicht austrocknet.

## **Manche Menschen verspüren nach der Injektion von Avonex grippeähnliche Symptome.**

Zeichen sind:

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost oder Fieber.

### **Bei diesen Symptomen handelt es sich nicht um eine wirkliche Grippe**

Sie können niemanden damit anstecken. Die Symptome sind zu Beginn der Behandlung mit Avonex häufiger. Ihr Arzt kann Ihnen ein Avostartclip Titrations-Kit geben, das Ihnen ermöglicht, Ihre Avonexdosis zu Behandlungsbeginn stufenweise zu steigern, um die grippeähnlichen Symptome zu mildern. Mit Fortsetzung der Injektionen nehmen die grippeähnlichen Symptome allmählich ab.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Um die Rückverfolgbarkeit dieses Arzneimittels zu verbessern, sollte Ihr Arzt oder Apotheker die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des Produkts, das Sie erhalten haben, in Ihrer Patientenakte vermerken. Eventuell möchten Sie sich diese Angaben auch notieren, falls Sie in Zukunft danach gefragt werden.

## **5. Wie ist AVONEX aufzubewahren?**

**Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.**

In der Originalverpackung (versiegelter Plastikträger) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Avonex kann auch bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur (zwischen 15°C und 30°C) aufbewahrt werden.

**Sie dürfen Avonex NICHT verwenden**, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Die Fertigspritze ist beschädigt.
- Der verschweißte Plastikträger ist beschädigt oder geöffnet.
- Die Lösung ist nicht farblos oder es sind darin schwimmende Partikel zu erkennen.
- Der Sicherheitsverschluss wurde aufgebrochen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was AVONEX enthält**

**Der Wirkstoff** ist: Interferon beta-1a 30 Mikrogramm/0,5 ml

**Die sonstigen Bestandteile** sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Argininhydrochlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

## Wie AVONEX aussieht und Inhalt der Packung

### Avonex Injektionslösung wird als gebrauchsfertige Injektionslösung bereitgestellt.

In einer Packung Avonex Injektionslösung befinden sich vier bzw. zwölf Fertigspritzen, von denen jede 0,5 ml einer klaren, farblosen Lösung enthält. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Jede Spritze ist in einem verschweißten Plastikträger verpackt. Der Träger enthält auch eine separate Nadel, mit der Sie sich die Injektion verabreichen.

## Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

### Pharmazeutischer Unternehmer:

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

### Hersteller:

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1,  
DK-3400 Hillerød,  
Dänemark

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

Falls Sie eine Druckversion in größerer Schrift wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA  
☎ +32 2 2191218

### България

ТП ЕВОФАРМА  
☎ +359 2 962 12 00

### Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
☎ +420 255 706 200

### Danmark

Biogen Denmark A/S  
☎ +45 77 41 57 57

### Deutschland

Biogen GmbH  
☎ +49 (0) 89 99 6170

### Lietuva

Biogen Lithuania UAB  
☎ +370 5 259 6176

### Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA  
☎ +32 2 2191218

### Magyarország

Biogen Hungary Kft.  
☎ +36 1 899 9883

### Malta

Pharma. MT Ltd..  
☎ +356 21337008

### Nederland

Biogen Netherlands B.V.  
☎ +31 20 542 2000

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
☎ +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain S.L.  
☎ +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
☎ +33 (0)1 41 37 9595

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.  
☎ +385 1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
☎ +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf  
☎ +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
☎ +39 02 584 9901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
☎ +357 22 76 57 40

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
☎ +371 68 688 158

**Norge**

Biogen Norway AS  
☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
☎ +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal  
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.  
☎ +351 21 318 8450

**România**

Johnson & Johnson Romania S.R.L.  
☎ +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
☎ +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
☎ +421 2 323 34008

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
☎ +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
☎ +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Limited  
☎ +44 (0) 1628 50 1000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

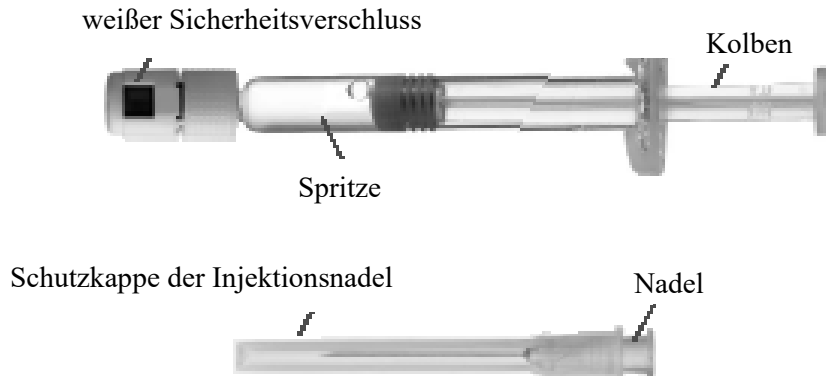
**7. Wie wird AVONEX injiziert?****Sie sollten in die Injektion von Avonex eingewiesen worden sein.**

Diese Hinweise dienen nur als Gedächtnisstütze. Falls Sie in irgendeinem Punkt nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## Injektionsstelle

- **Avonex wird in einen Muskel injiziert**, z. B. den Oberschenkelmuskel. Von einer Injektion von Avonex ins Gesäß wird abgeraten.
- **Wählen Sie jede Woche eine andere Injektionsstelle.** Dadurch werden Haut und Muskel weniger gereizt.
- **Injizieren Sie nicht** in einen Hautbereich, der blaue Flecke aufweist, wund oder infiziert ist, oder eine offene Wunde hat.

### Inhalt des Plastikträgers



## A. Vorbereitung

1. **Verschweißten Plastikträger aus dem Kühlschrank nehmen.**
  - Prüfen Sie das Verfallsdatum auf dem Deckel des Trägers. Verwenden Sie den Träger nicht, wenn das Verfallsdatum überschritten ist.
  - Die Papierabdeckung vollständig abziehen. Prüfen, ob der Träger eine Fertigspritze und eine Injektionsnadel enthält (siehe Abbildung „Inhalt des Plastikträgers“).
2. **Spritze warm werden lassen**
  - Die Spritze eine halbe Stunde lang bei Raumtemperatur stehen lassen. Dies macht die Injektion angenehmer als wenn sie unmittelbar nach Entnahme aus dem Kühlschrank durchgeführt würde.

**Tipp:** Erwärmung nicht mit externen Wärmequellen wie heißem Wasser durchführen.
3. **Waschen Sie sich die Hände gründlich** mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie ab.
4. **Legen Sie Alkoholtupfer und Pflaster bereit** (nicht in der Packung mitgeliefert), wenn Sie diese benötigen.

**Suchen Sie sich eine saubere und feste Oberfläche, auf der Sie die für die Injektion benötigten Utensilien ablegen können.** Legen Sie den Träger darauf ab.

## B. Vorbereitung der Injektion

1



### Flüssigkeit in der Spritze prüfen

**Sie sollte klar und farblos sein.** Wenn die Lösung trüb ist, Verfärbungen aufweist oder wenn darin schwimmende Partikel erkennbar sind, darf die Fertigspritze nicht mehr verwendet werden.

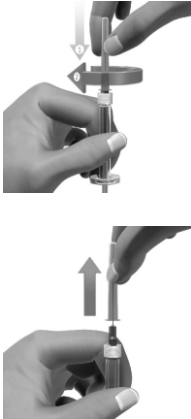
2



### Sicherheitsverschluss entfernen

Die Spritze hat einen weißen Sicherheitsverschluss.  
**Prüfen Sie, ob der Verschluss intakt ist und nicht geöffnet wurde.**  
 Wenn sie aussieht, als ob sie geöffnet wurde, darf die Spritze nicht verwendet werden.  
 Die Spritze so halten, dass der weiße Verschluss nach oben zeigt.  
**Verschluss im rechten Winkel biegen, bis er aufspringt.**  
 Das Ansatzstück nicht berühren.  
 Nicht auf den Kolben der Spritze drücken.

3

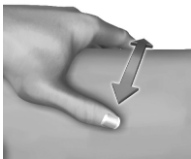


### Aufsetzen der Nadel

Verpackung der Nadel öffnen, um das Ansatzstück freizulegen. Die Schutzhülle belassen.  
**Die Nadel auf die Spritze drücken.**  
**Im Uhrzeigersinn drehen, bis sie fest sitzt.**  
**Tipp:** Darauf achten, dass die Injektionsnadel fest auf der Spritze sitzt. Andernfalls können Undichtigkeiten entstehen.  
 Wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie Ihre Avonexdosis stufenweise steigern sollen, können Sie eventuell ein Avostartclip Titrations-Kit verwenden, das Ihnen Ihr Arzt gegeben hat. Weitere Einzelheiten besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt. **Nun die Plastikhülle von der Nadel abziehen.** Nicht drehen.  
**Tipp:** Wenn Sie die Hülle drehen, um sie abzunehmen, entfernen Sie möglicherweise versehentlich auch die Nadel.

## C. Injektion

1



### Injektionsort reinigen und spannen

Falls erforderlich, die gewählte Injektionsstelle vor der Injektion mit einem Alkoholtupfer reinigen. Die Haut trocknen lassen.  
**Die Haut mit einer Hand an der Injektionsstelle spannen.**  
 Die Muskeln entspannen.

2



### Injektion durchführen

**Die Injektionsnadel in schnellem pfeilartigem Stoß** im 90°-Winkel durch die Haut in den Muskel hineinstechen.  
 Die Injektionsnadel muss vollständig eingedrungen sein.  
 Den Kolben langsam betätigen, bis die Spritze leer ist.  
 Wenn Sie eine Spritze zusammen mit einem Avostartclip verwenden, erhalten Sie eine geringere Dosis Avonex.  
 Die Spritze wird dann nicht leer.

3



### Herausziehen der Nadel

Die Haut gespannt halten oder um die Injektionsstelle herum zusammendrücken und die Nadel herausziehen.  
 Wenn Sie Alkoholtupfer verwenden, einen auf die Injektionsstelle drücken.  
 Falls erforderlich, ein Pflaster auf die Injektionsstelle kleben.



### Ordnungsgemäße Entsorgung

Nach erfolgter Injektion Nadel und Spritze in einen Sonderbehälter (Behälter für scharfkantige Objekte) geben, nicht in den Hausmüll.  
 Wenn Sie den Avostartclip benutzt haben, müssen Sie die Spritze (und den Avostartclip) anschließend wegwerfen. Sie **dürfen** den in der Spritze verbliebenen Rest von Avonex **nicht** verwenden.  
 Papierreste und benutzte Tupfer können zum normalen Abfall gegeben werden.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### AVONEX 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen (Interferon beta-1a) Fertigpen

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

Auch wenn Sie Avonex bereits angewendet haben, können sich einige Informationen geändert haben.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

(Hinweise zur Information)

Diese Packungsbeilage wird von Zeit zu Zeit geändert.  
Bitte prüfen Sie jedes Mal, wenn Sie ein Folgerezept einlösen, ob die Packungsbeilage aktualisiert wurde.

(Hinweise zur Information)

Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihnen etwas unklar ist.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AVONEX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AVONEX beachten?
3. Wie ist der AVONEX PEN anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist der AVONEX PEN aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Wie wird eine Injektion mit dem AVONEX PEN vorgenommen?

#### 1. Was ist AVONEX und wofür wird es angewendet?

(Hinweise zur Information)

**Avonex wirkt am Besten, wenn Sie es folgendermaßen anwenden:**

- zur gleichen Tageszeit
- einmal pro Woche
- regelmäßig

Beenden Sie die Behandlung mit Avonex nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

#### Was ist AVONEX?

**Der Avonex Pen dient zur Injektion von Avonex.** Der Wirkstoff von Avonex ist ein Eiweiß namens *Interferon beta-1a*. Interferone sind natürlich vorkommende Substanzen, die der Körper bildet, um zum Schutz gegen Infektionen und Krankheiten beizutragen. Das in Avonex enthaltene Eiweiß besteht aus genau den gleichen Bestandteilen wie das Interferon beta im menschlichen Körper.



## Wofür wird AVONEX angewendet?

**Avonex wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) angewendet.** Die Behandlung mit Avonex kann helfen, eine Verschlechterung von MS zu verhindern, jedoch wird die Krankheit nicht geheilt.

**Jeder hat seine eigene Kombination von MS-Symptomen.** Dazu können zählen:

- Gleichgewichtsstörungen oder Benommenheit, Gangstörungen, Steifigkeit und Muskelspasmen, Müdigkeit, Taubheitsgefühl in Gesicht, Armen oder Beinen
- Akute oder chronische Schmerzen, Blasen- und Darmprobleme, sexuelle Probleme und Probleme, Dinge zu sehen
- Denk- und Konzentrationsschwierigkeiten, Depression.

MS neigt außerdem dazu, von Zeit zu Zeit aufzuflackern: dies nennt man einen Schub.

**Avonex kann helfen, die Zahl der Schübe, die bei Ihnen auftreten, zu senken und die behindernden Auswirkungen der MS zu verlangsamen.** Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Avonex anwenden können oder wann Sie es absetzen sollen.

## Wie wirkt AVONEX?

Multiple Sklerose geht mit einer Nervenschädigung (Gehirn oder Rückenmark) einher. Bei MS agiert der körpereigene Abwehrmechanismus gegen sein eigenes Myelin – die Markscheide, also die „Isolierschicht“, die die Nervenfasern umgibt. Wenn das Myelin geschädigt wird, werden die Botschaften zwischen dem Gehirn und anderen Körperteilen unterbrochen. Dadurch werden die Symptome von MS verursacht. Die Wirkung von Avonex besteht offenbar darin, den körpereigenen Abwehrmechanismus daran zu hindern, das Myelin anzugreifen.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von AVONEX beachten?

(Hinweise zur Information)

### **Avonex und allergische Reaktionen**

Da Avonex auf einem Eiweiß basiert, besteht ein geringes Risiko einer allergischen Reaktion.

### **Weitere Informationen zu Depressionen**

Falls Sie eine schwere Depression oder Suizidgedanken haben, dürfen Sie Avonex nicht anwenden. Wenn Sie unter einer Depression leiden, kann Ihr Arzt Ihnen dennoch Avonex verordnen, aber es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt wissen lassen, wenn Sie eine Depression oder ähnliche Probleme hatten, die Ihre Stimmungslage beeinträchtigen.

## **AVONEX darf nicht angewendet werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie an schweren Depressionen leiden** oder Suizidgedanken haben.

**Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn eine dieser Situationen auf Sie zutrifft.**

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

**Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Avonex anwenden, wenn bei Ihnen Folgendes vorliegt oder in der Vergangenheit vorlag:**

- **Depressionen** oder Probleme, die Ihre Gemütslage beeinträchtigen
- **Suizidgedanken.**

Über Stimmungsveränderungen, Suizidgedanken, ungewöhnliche Gefühle von Traurigkeit, Angst oder Wertlosigkeit müssen Sie Ihren Arzt unverzüglich in Kenntnis setzen.

- **Epilepsie** oder andere Krampfleiden, die sich nicht durch Medikamente kontrollieren lassen
- **schwere Nieren- bzw. Lebererkrankungen**
- **eine geringe Anzahl weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen**, die ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Blutungen oder Blutarmut (*Anämie*) mit sich bringt
- **Herzkrankungen**, die möglicherweise Beschwerden wie Schmerzen in der Brust (*Angina*), insbesondere nach körperlicher Betätigung, geschwollene Knöchel, Kurzatmigkeit (*kongestive Herzinsuffizienz*) oder Herzrhythmusstörungen (*Arrhythmie*) hervorrufen.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn eine dieser Situationen bei Ihnen vorliegt** oder wenn diese sich unter Avonex verschlechtern.

Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Avonex auftreten.

Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

**Informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Avonex anwenden:**

- **wenn bei Ihnen Bluttests vorgenommen werden.** Avonex kann die Ergebnisse beeinflussen.

(Hinweise zur Information)

**Bei manchen Gelegenheiten müssen Sie anderes medizinisches Fachpersonal informieren, dass Sie mit Avonex behandelt werden.** Wenn Ihnen zum Beispiel andere Arzneimittel verordnet werden oder wenn bei Ihnen ein Bluttest durchgeführt wird, kann Avonex die anderen Arzneimittel oder Testergebnisse beeinflussen.

### **Anwendung von AVONEX zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere solche zur Behandlung von Epilepsie oder Depression. Avonex kann andere Arzneimittel beeinflussen oder durch sie beeinflusst werden. Dies gilt auch für Arzneimittel, die Sie ohne Rezept gekauft haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Avonex kann während der Stillzeit angewendet werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

**Wenn Ihnen schwindelig ist, dürfen Sie nicht fahren.** Avonex kann bei einigen Menschen Schwindelgefühle verursachen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist oder wenn bei Ihnen andere Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Fahrtüchtigkeit beeinträchtigen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Avonex**

Dieses Arzneimittel ist im Wesentlichen „natriumfrei“. Es enthält weniger als 23 mg (1 mmol) Natrium in jeder wöchentlichen Dosis.

### 3. Wie ist der AVONEX PEN anzuwenden?

(Hinweise zur Information)

**Sie finden weitere Einzelheiten zur Durchführung von Injektionen mit dem Avonex Pen am Ende dieser Packungsbeilage.**

#### **Die empfohlene wöchentliche Dosis beträgt**

##### **Eine Injektion mit dem Avonex Pen einmal pro Woche.**

Sie sollten Avonex, wenn möglich, in jeder Woche immer am gleichen Wochentag zur gleichen Tageszeit anwenden.

##### **Nicht für Kinder**

**Avonex ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht anzuwenden.**

#### **Selbstinjektion**

Sie können die Injektion von Avonex mit dem Avonex Pen ohne Hilfe Ihres Arztes selbst vornehmen, wenn dies vorher mit Ihnen eingeübt wurde. Die Anleitung zur Selbstinjektion befindet sich am Ende dieser Packungsbeilage (siehe Abschnitt 7. *Wie wird eine Injektion mit dem AVONEX PEN vorgenommen?*).

**Falls Sie Schwierigkeiten** mit der Handhabung des Avonex Pen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen helfen kann.

#### **Anwendungsdauer von AVONEX**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie die Anwendung von Avonex fortführen müssen. Es ist wichtig, dass Sie die Anwendung von Avonex regelmäßig fortführen. Nehmen Sie, wenn vom Arzt nicht anders verordnet, keine Änderungen vor.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von AVONEX angewendet haben, als Sie sollten**

Sie sollten einmal wöchentlich nur eine Injektion mit einem Avonex Pen vornehmen. **Fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker um Rat**, wenn Sie mehr als einen Avonex Pen innerhalb von drei Tagen angewendet haben.

#### **Wenn Sie die Anwendung von AVONEX vergessen haben**

**Wenn Sie einmal Ihre übliche wöchentliche Injektion vergessen haben**, holen Sie die Injektion so bald wie möglich nach. Mit der nächsten Injektion von Avonex ist dann wieder eine Woche zu warten. Für die weiteren wöchentlichen Injektionen gilt dann der „neue“ Wochentag. Wenn Sie einen bevorzugten Tag für die Anwendung von Avonex haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Handhabung der Dosis, um zu Ihrem bevorzugten Tag zurückzukehren. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Injektion vergessen haben.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

(Hinweise zur Information)

Auch wenn die Liste der möglichen Nebenwirkungen besorgniserregend aussehen mag, ist es möglich, dass keine davon bei Ihnen auftritt.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwere Nebenwirkungen: suchen Sie ärztliche Hilfe!**

#### **Schwere allergische Reaktionen**

Falls bei Ihnen Folgendes auftritt:

- Schwellung im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge
- Atemnot
- Hautausschlag.

**Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt.** Verwenden Sie kein Avonex mehr, bevor Sie mit einem Arzt gesprochen haben.

#### **Depression**

Falls bei Ihnen ein Symptom einer Depression auftritt:

- ungewöhnliche Gefühle von Traurigkeit, Angst oder Wertlosigkeit.

**Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt.**

#### **Leberprobleme**

Falls bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt:

- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes (*Gelbsucht*)
- Juckreiz am ganzen Körper
- Übelkeit und Erbrechen
- erhöhte Blutergussneigung.

**Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt,** da dies Anzeichen eines Leberproblems sein können.

### **Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind**

(Hinweise zur Information)

**Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind.** Hierbei handelt es sich um Nebenwirkungen, die Menschen berichtet haben, als Avonex getestet wurde. Die Zahlen basieren darauf, wie viele Menschen berichtet haben, dass diese Nebenwirkung bei ihnen aufgetreten sei. Dies gibt Ihnen eine Vorstellung davon, wie wahrscheinlich es ist, dass bei Ihnen ähnliche Nebenwirkungen auftreten.

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

*(können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- grippeähnliche Symptome – Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost oder Fieber: siehe *Grippeähnliche Symptome*
- Kopfschmerzen.

#### **Häufige Nebenwirkungen**

*(können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- Appetitverlust
- Gefühl von Schwäche und Müdigkeit
- Schlafstörungen
- Depression
- Hitzewallungen
- laufende Nase
- Durchfall (*Diarrhoe*)
- Übelkeit und Erbrechen

- Taubheitsgefühl oder Kribbeln der Haut
- Hautausschlag, blaue Flecken auf der Haut
- vermehrtes Schwitzen, Nachtschwitzen
- Schmerzen in den Muskeln, Gelenken, Armen, Beinen oder im Nacken
- Muskelkrämpfe, Steifheit in den Gelenken und Muskeln
- Schmerzen, Blutergüsse und Rötungen an der Injektionsstelle
- Veränderungen bei Bluttests. Symptome, die Sie möglicherweise feststellen können, sind Müdigkeit, wiederkehrende Infektionen, unerklärliche blaue Flecken und Blutungen.

### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

*(können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)*

- Haarausfall
- Veränderungen bei der Monatsblutung
- Gefühl des Brennens an der Injektionsstelle.

### **Seltene Nebenwirkungen**

*(können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)*

- Schwierigkeiten beim Atmen
- Nierenprobleme, einschließlich Narbenbildung, die Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen können. Falls bei Ihnen eines oder alle diese Symptome auftreten:
  - schaumiger Urin
  - Müdigkeit
  - Schwellung, insbesondere an den Knöcheln und Augenlidern, sowie Gewichtszunahme.

**Informieren Sie Ihren Arzt, da dies Anzeichen eines möglichen Nierenproblems sein können.**

- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.

**Wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie beunruhigt, sprechen Sie Ihren Arzt an.**

### **Sonstige Nebenwirkungen**

(Hinweise zur Information)

**Diese Nebenwirkungen wurden bei Menschen beobachtet, die Avonex verwenden, aber es ist nicht bekannt, wie wahrscheinlich ihr Auftreten ist.**

**Falls Sie sich schwindlig fühlen, nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil.**

- Unterfunktion oder Überfunktion der Schilddrüse
- Unruhe- und Angstzustände, emotionale Labilität, irrationale Gedanken oder Halluzinationen (Sehen oder Hören nicht realer Dinge), Verwirrtheit und Suizid
- Taubheit, Schwindel, epileptische Anfälle oder Krampfanfälle und Migräne
- Wahrnehmung des eigenen Herzschlags (*Palpitation*), beschleunigter bzw. unregelmäßiger Herzrhythmus, oder Herzprobleme, die mit folgenden Beschwerden einhergehen: eine eingeschränkte körperliche Belastungsfähigkeit, Probleme bei Tieflagerung des Oberkörpers im Bett, Kurzatmigkeit oder geschwollene Knöchel
- Leberprobleme wie oben beschrieben
- Nesselsucht oder blasenartiger Hautausschlag, Juckreiz, Verschlechterung einer bereits bestehenden Psoriasis
- Schwellung oder Blutung am Injektionsort, oder Schmerzen im Brustraum nach der Injektion
- Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust

- Veränderungen von Testergebnissen, einschließlich Veränderungen von Leberfunktionstests
- Pulmonale arterielle Hypertonie: Eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln.

**Wenn eine dieser Nebenwirkungen Sie beunruhigt, sprechen Sie Ihren Arzt an.**

### **Nebenwirkungen der Injektion**

- **Ohnmachtsgefühle:** Ihre erste Injektion mit dem Avonex Pen wird Ihnen möglicherweise von Ihrem Arzt verabreicht. Es ist möglich, dass bei Ihnen Ohnmachtsgefühle auftreten. Sie können sogar in Ohnmacht fallen. Dies tritt normalerweise nicht wieder auf.
- **Unmittelbar nach der Injektion können sich Ihre Muskeln gespannt oder sehr schwach anfühlen** – wie wenn Sie einen Schub haben. Dieser Zustand ist selten. Er tritt nur bei der Injektion auf, und die Wirkungen gehen schnell vorüber. Sie können jederzeit nach Beginn der Behandlung mit Avonex eintreten.
- **Wenn Sie nach der Injektion Reizungen oder Hautprobleme feststellen,** sprechen Sie Ihren Arzt an.

### **Grippeähnliche Symptome**

(Hinweise zur Information)

#### **Drei einfache Wege, um die Auswirkungen grippeähnlicher Symptome zu reduzieren:**

1. **Benutzen Sie den Avonex Pen kurz vor dem Schlafengehen.** Auf diese Weise "verschlafen" Sie möglicherweise die Nebenwirkungen.
2. **Nehmen Sie eine halbe Stunde vor der Injektion mit dem Avonex Pen Paracetamol oder Ibuprofen ein** und nehmen Sie es bis zu einem Tag lang weiter. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die geeignete Dosis.
3. **Wenn Sie Fieber haben, trinken Sie viel Wasser,** damit Ihr Körper nicht austrocknet.

#### **Manche Menschen verspüren nach der Anwendung des Avonex Pen grippeähnliche Symptome.**

Zeichen sind:

- Kopfschmerzen
- Muskelschmerzen
- Schüttelfrost oder Fieber.

#### **Bei diesen Symptomen handelt es sich nicht um eine wirkliche Grippe**

Sie können niemanden damit anstecken. Die Symptome sind zu Beginn der Behandlung mit Avonex häufiger. Mit Fortsetzung der Injektionen nehmen die grippeähnlichen Symptome allmählich ab.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Um die Rückverfolgbarkeit dieses Arzneimittels zu verbessern, sollte Ihr Arzt oder Apotheker die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des Produkts, das Sie erhalten haben, in Ihrer Patientenakte vermerken. Eventuell möchten Sie sich diese Angaben auch notieren, falls Sie in Zukunft danach gefragt werden.

### **5. Wie ist der AVONEX PEN aufzubewahren?**

**Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.**

**Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.**

Der Avonex Pen enthält eine Fertigspritze mit Avonex. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Der Avonex Pen kann bis zu einer Woche lang bei Raumtemperatur (zwischen 15°C und 30°C) gelagert werden.

**Sie dürfen den Avonex Pen nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken:**

- Der Pen ist zerbrochen.
- Die Lösung weist Verfärbungen auf oder sie enthält Schwebeteilchen.
- Der Sicherheitsverschluss wurde beschädigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was AVONEX PEN enthält**

**Der Wirkstoff** ist: Interferon beta-1a 30 Mikrogramm/0,5 ml

**Die sonstigen Bestandteile** sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 %, Argininhydrochlorid, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie der AVONEX PEN aussieht und Inhalt der Packung**

Jede Einzelpackung enthält einen Avonex Pen, eine Nadel und eine Pen-Kappe. Der Avonex Pen enthält eine Fertigspritze mit Avonex und sollte nur angewendet werden, nachdem seine Anwendung ausreichend eingeübt wurde. Der Avonex Pen ist in Packungen zu vier oder zwölf Stück erhältlich, für eine Anwendungsdauer von ein bzw. drei Monaten.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

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

**Hersteller:**

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS,  
Biotek Allé 1,  
DK-3400 Hillerød,  
Dänemark

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

Falls Sie eine Druckversion in größerer Schrift wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium NV/SA  
☎ +32 2 2191218

**България**

ТП ЕВОФАРМА  
☎ +359 2 962 12 00

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
☎ +420 255 706 200

**Danmark**

Biogen Denmark A/S  
☎ +45 77 41 57 57

**Deutschland**

Biogen GmbH  
☎ +49 (0) 89 99 6170

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
☎ +372 618 9551

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
☎ +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain S.L.  
☎ +34 91 310 7110

**France**

Biogen France SAS  
☎ +33 (0)1 41 37 9595

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
☎ +370 5 259 6176

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
☎ +32 2 2191218

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
☎ +36 1 899 9883

**Malta**

Pharma. MT Ltd..  
☎ +356 21337008

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
☎ +31 20 542 2000

**Norge**

Biogen Norway AS  
☎ +47 23 40 01 00

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
☎ +43 1 484 46 13

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
☎ +48 22 351 51 00

**Portugal**

Biogen Portugal  
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.  
☎ +351 21 318 8450



**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.  
☎ +385 1 775 73 22

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
☎ +353 (0)1 463 7799

**Ísland**

Icepharma hf  
☎ +354 540 8000

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
☎ +39 02 584 9901

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
☎ +357 22 76 57 40

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
☎ +371 68 688 158

**România**

Johnson & Johnson Romania S.R.L.  
☎ +40 21 207 18 00

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
☎ +386 1 511 02 90

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
☎ +421 2 323 34008

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
☎ +358 207 401 200

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
☎ +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

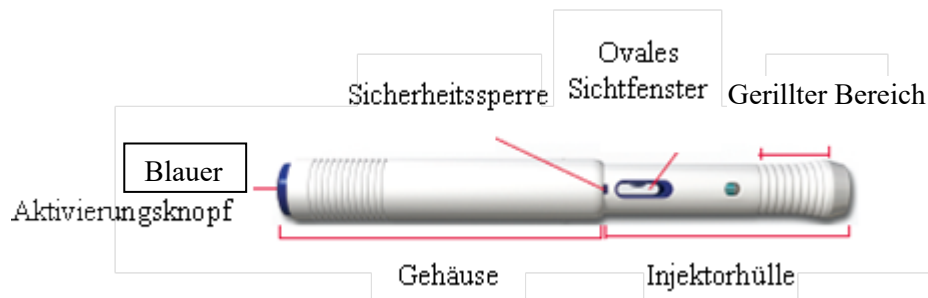
Biogen Idec (Ireland) Limited  
☎ +44 (0) 1628 50 1000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

**7. Wie wird eine Injektion mit dem AVONEX PEN vorgenommen?****Avonex Pen (zum Einmalgebrauch)****Packungsinhalt – Avonex Pen, Nadel und Avonex Pen-Kappe****Avonex Pen – für die Injektion vorbereitet**



### Avonex Pen - nach der Injektion (bereit zur Entsorgung)



**Die Anwendung des Avonex Pen sollte mit Ihnen geübt worden sein.** Diese Hinweise dienen als Erinnerungstütze. Falls Sie sich nicht ganz sicher sind oder Sie Schwierigkeiten haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

### Wo wird die Injektion vorgenommen?

**Wählen Sie jede Woche eine andere Injektionsstelle.**

Am Besten ist der äußere Oberschenkelmuskel geeignet.

Wechseln Sie zwischen dem linken und dem rechten Oberschenkel ab.

Notieren Sie sich jede Woche, wo Sie die Injektion vorgenommen haben.



- **Avonex wird in einen Muskel injiziert**, am Besten ist der **äußere Oberschenkelmuskel** geeignet, wie auf der Abbildung gegenüber gezeigt. Eine Injektion in den Gesäßmuskel ist nicht empfehlenswert.
- **Wählen Sie jede Woche eine andere Injektionsstelle.** Dadurch wird das Risiko von Haut- und Muskelirritationen gemindert.
- **Injizieren Sie nicht** in einen Hautbereich, der blaue Flecken aufweist, wund oder infiziert ist, oder eine offene Wunde hat.

### A. Vorbereitung

**1. Nehmen Sie einen Avonex Pen aus dem Kühlschrank.**

Vergewissern Sie sich, dass die Packung einen Avonex Pen, eine Nadel und eine Pen-Kappe enthält.

Darauf achten, den Avonex Pen nicht zu schütteln.

Kontrollieren Sie das Verfalldatum auf dem Etikett des Avonex Pen.

Verwenden Sie ihn nicht, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

**2. Den Avonex Pen warm werden lassen**

Lassen Sie ihn eine halbe Stunde bei Raumtemperatur stehen.

Dies macht die Injektion angenehmer, als wenn sie unmittelbar nach Entnahme aus dem Kühlschrank durchgeführt würde.

**Tipp:** Verwenden Sie keine externen Wärmequellen wie heißes Wasser, um den Avonex Pen zu erwärmen.

**3. Waschen Sie Ihre Hände gründlich** mit Wasser und Seife und trocknen Sie sie ab.

**4. Legen Sie Alkoholtupfer und Pflaster bereit** (nicht in der Packung enthalten), falls Sie diese benötigen.

**5. Legen Sie die für Ihre Injektion benötigten Utensilien auf eine saubere, harte Fläche.**

**B. Vorbereitung des Avonex Pen**

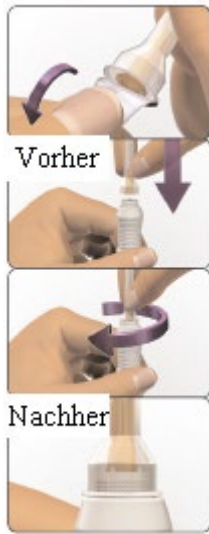


**1 Entfernen des Sicherheitsverschlusses**

**Vergewissern Sie sich, dass der Verschluss unbeschädigt ist und nicht geöffnet wurde.** Verwenden Sie diesen Avonex Pen nicht, falls es so aussieht, als sei der Verschluss geöffnet worden.

- Halten Sie den Avonex Pen mit dem Verschluss nach oben.
- **Knicken Sie den Verschluss im rechten Winkel ab, bis er abbricht.**
- **Achten Sie darauf, die freiliegende Glasspitze nicht zu berühren.**

**Tipp:** Legen Sie den Pen auf den Tisch, bevor Sie mit Schritt 2 fortfahren.



## 2 Einsetzen der Nadel

- Der Avonex Pen funktioniert nur mit der mitgelieferten Nadel.
- **Entfernen Sie die Folie** vom unteren Teil des Nadelschutzes.
- Setzen Sie die Nadel ein, indem Sie diese auf die Glasspitze des Pen drücken. Den Pen aufrecht halten.
- **Den Nadelschutz nicht entfernen.**
- Die Nadel vorsichtig im Uhrzeigersinn drehen, bis sie fest sitzt; andernfalls kann es zu Undichtigkeiten kommen, wodurch Sie möglicherweise nicht die ganze Dosis erhalten.

Tipp: Der Nadelschutz löst sich automatisch bei Schritt 3.



## 3 Vorschieben der Injektorhülle

- Das Gehäuse des Avonex Pen fest in einer Hand halten. Richten Sie den Nadelschutz nicht auf sich selbst oder andere Personen.
- Mit der anderen Hand **die Injektorhülle (gerillter Bereich)** mit einer schnellen Bewegung **über die Nadel ziehen**, bis die Nadel vollständig verdeckt ist.
- **Der Kunststoff-Nadelschutz "springt" ab.**

Tipp: **Nicht** gleichzeitig den blauen Aktivierungsknopf drücken.



## 4 Prüfen Sie, ob die Injektorhülle richtig vorgeschoben ist

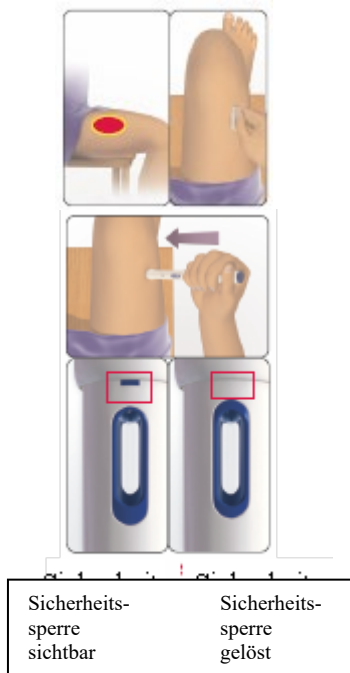
- Vergewissern Sie sich, dass die Injektorhülle vollständig vorgeschoben ist. Neben dem ovalen Sichtfenster wird ein kleines rechteckiges Feld sichtbar. Dies ist die Sicherheitssperre.



## 5 Prüfung der Flüssigkeit

- Sehen Sie auf das ovale Sichtfenster. Die Flüssigkeit sollte klar und farblos sein. Ist die Lösung trüb, verfärbt oder enthält sie Schwebeteilchen, **diesen Pen nicht verwenden**. Luftbläschen sind normal.

## C. Anwendung des Avonex Pen



### 1 Reinigen Sie die Injektionsstelle

Falls erforderlich die gewählte Injektionsstelle vor der Injektion mit einem Alkoholtupfer reinigen. Die Haut trocknen lassen.  
Tipp: Am Besten ist die äußere Oberschenkelseite geeignet.

### 2 Setzen Sie den Avonex Pen auf die Haut

- Halten Sie das Gehäuse des Pen mit einer Hand im rechten Winkel zur Injektionsstelle. Achten Sie darauf, dass Sie die Sichtfenster am Pen sehen können.

Tipp: Achten Sie darauf, den blauen Aktivierungsknopf nicht zu früh zu drücken.

- Drücken Sie das Gehäuse des Pen fest auf die Haut, **um die Sicherheitssperre zu lösen.**
- Prüfen Sie, ob die Sicherheitssperre gelöst ist. Das kleine rechteckige Sicherheitsfeld ist nicht mehr zu sehen. Der Avonex Pen ist jetzt zur Injektion bereit.

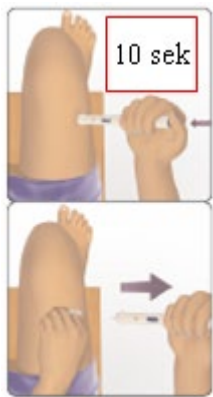
Tipp: Halten Sie den Pen weiterhin fest gegen die Haut gedrückt.

### 3 Verabreichung der Injektion

- **Drücken Sie mit dem Daumen auf den blauen Aktivierungsknopf, um die Injektion zu beginnen.**

Sie hören ein "Klicken", das den Beginn des Injektionsvorgangs anzeigt. **Nehmen Sie den Pen nicht von der Haut.**

- Halten Sie den Pen weiterhin gegen Ihre Haut gedrückt und zählen Sie langsam **volle 10 Sekunden.**
- Ziehen Sie nach 10 Sekunden den Pen gerade heraus, um die Nadel aus der Injektionsstelle zu entfernen.
- Üben Sie einige Sekunden Druck auf die Injektionsstelle aus. Falls Blut an der Injektionsstelle austritt, wischen Sie es ab.



### 4 Prüfen der Injektionsverabreichung

- **Kontrollieren Sie das runde Sichtfenster.** Wurde die vollständige Dosis verabreicht, ist das Fenster jetzt **gelb.**
- Sie dürfen den Avonex Pen nicht wiederverwenden. Er ist ausschließlich zum **Einmalgebrauch** bestimmt.





## 5 Entsorgung

- Legen Sie die Pen-Kappe auf eine flache, harte Fläche.  
Tipp: **Die Pen-Kappe nicht festhalten.** Es besteht die Gefahr einer Verletzung durch die Nadel.
- Schieben Sie die Nadel direkt in die Pen-Kappe.
- Drücken Sie **fest**, bis Sie ein "Klicken" hören. Die Nadel ist jetzt verschlossen. Sie müssen eventuell beide Hände dazu benutzen. Wenn der Pen verschlossen ist, besteht keine Verletzungsgefahr mehr.
- Sorgen Sie für die ordnungsgemäße Entsorgung des Abfalls. Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker können Ihnen Informationen zur Entsorgung des gebrauchten Avonex Pen geben, zum Beispiel in einem Abwurfbehälter. Folgen Sie immer den lokalen Anforderungen.