Extavia 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche Extavia enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. IE) rekombinantes Interferon beta-1b*.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml 250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE) rekombinantes Interferon beta-1b.
* gentechnisch hergestellt mittels eines Stammes von Escherichia coli.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Pulver - weiß bis weißliche Farbe.
Lösungsmittel - klare/farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Extavia ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit erstmaligem demyelisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht (siehe Abschnitt 5.1).
- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.
- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Extavia sollte unter der Aufsicht eines mit der Behandlung der Krankheit erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche von 12 – 17 Jahren

Die empfohlene Dosis Extavia beträgt 250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE), enthalten in 1 ml der rekonstituierten Lösung (siehe Abschnitt 6.6), die jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird.
Im Allgemeinen wird zu Beginn der Therapie eine Auftitrierung der Dosis empfohlen.
Die Behandlung sollte mit einer Dosis von 62,5 Mikrogramm (0,25 ml) begonnen werden, die subkutan jeden zweiten Tag verabreicht werden. Anschließend sollte die Dosis langsam auf 250 Mikrogramm (1,0 ml) jeden zweiten Tag gesteigert werden (siehe Tabelle A). Sollten erhebliche unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Titrationsphase angepasst werden. Um eine adäquate Wirksamkeit zu erzielen, sollte eine Dosis von 250 Mikrogramm (1,0 ml) jeden zweiten Tag erreicht werden.

Tabelle A: Schema für die Dosistitration*

Behandlungstag	*Dosis*	*Volumen*
1, 3, 5	62,5 Mikrogramm	0,25 ml
7, 9, 11	125 Mikrogramm	0,5 ml
13, 15, 17	187,5 Mikrogramm	0,75 ml
≥19	250 Mikrogramm	1,0 ml

* Sollten erhebliche unerwünschte Wirkungen auftreten, kann die Titrationsphase angepasst werden.

Die optimale Dosis ist nicht eindeutig geklärt.
Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, wie lange behandelt werden sollte. Es liegen Nachbeobachtungsdaten aus kontrollierten klinischen Prüfungen zu Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose über bis zu 5 Jahren und zu Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose über bis zu 3 Jahren vor. Bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose hat sich eine Wirksamkeit der Therapie über die ersten 2 Jahre gezeigt. Die verfügbaren Daten für die folgenden 3 Jahre stimmen überein mit der anhaltenden Wirksamkeit von Extavia über den gesamten Zeitraum.
Bei Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisendem klinischen Ereignis wurde die Wirksamkeit über einen Zeitraum von drei Jahren nachgewiesen.
Bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose mit weniger als zwei Schüben in den letzten zwei Jahren wird eine Behandlung mit Extavia nicht empfohlen. Ebenso wenig wird die Behandlung mit Extavia empfohlen bei Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, bei denen es in den letzten 2 Jahren zu keinem akuten Krankheitsgeschehen gekommen ist.
Wenn der Behandlungserfolg ausbleibt, z.B. wenn über einen Zeitraum von sechs Monaten eine kontinuierliche Zunahme des Expanded Disability Status Scale (EDSS) Wertes eintritt oder wenn trotz Extavia-Behandlung eine Therapie mit adrenocorticotropem Hormon (ACTH) oder Kortikosteroiden mit drei oder mehr Behandlungszyklen innerhalb eines Jahres erforderlich wird, sollte die Behandlung mit Extavia beendet werden.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen oder pharmakokinetischen Studien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende veröffentlichte Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 – 17 Jahren, denen Extavia 8,0 Mio. IE jeden zweiten Tag subkutan injiziert wird, ähnlich ist wie bei Erwachsenen. Zur Anwendung von Extavia bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor, daher sollte Extavia bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die rekonstituierte Lösung wird jeden zweiten Tag subkutan injiziert.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon-β, Humanalbumin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Beginn der Behandlung während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit bestehenden schweren Depressionen und/oder Suizidneigungen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8).
- Bei Patienten mit dekompensierter Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erkrankungen des Immunsystems

Die Gabe von Zytokinen bei Patienten mit vorbestehender monoklonaler Gammopathie wurde in Zusammenhang gebracht mit der Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Unter Extavia wurden Fälle von Pankreatitis festgestellt, die oft mit einer Hypertriglyzeridämie einherging.

Erkrankungen des Nervensystems

Extavia sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere bei Patienten mit früher vorhandener Suizidneigung (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depression und Suizidneigung bei Patienten mit Multipler Sklerose und Interferon-behandlung vermehrt auftreten. Patienten die mit Extavia behandelt werden, sollen angewiesen werden, Symptome einer Depression oder Suizidneigung unmittelbar ihrem behandelnden Arzt zu berichten. Patienten, die an Depression leiden, sollten während der Therapie mit Extavia engmaschig beobachtet und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls ist ein Abbruch der Extavia-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

Extavia sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese, bei Patienten, die mit Antiepileptika behandelt werden und besonders bei solchen Patienten mit Epilepsie, die nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Dieses Arzneimittel enthält Humanalbumin und birgt daher ein potentielles Risiko der Übertragung viraler Erkrankungen. Das theoretische Risiko für die Übertragung der Creutzfeld-Jacob-Krankheit (CJK) kann nicht ausgeschlossen werden.

Labortests

Regelmäßige Schilddrüsenfunktionstests werden empfohlen bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse in der Anamnese oder bei medizinischer Indikation.

Es wird empfohlen, neben den normalerweise im Rahmen der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose erforderlichen Labortests, vor Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Extavia ein großes Blutbild einschließlich differentieller Bestimmung der Leukozytenzahlen und Bestimmung der Thrombozytenzahlen zu erstellen und klinisch-chemische Parameter einschließlich Leberwerte (z.B Aspartat-Aminotransferase, AST [Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, SGOT], Alanin-Aminotransferase, ALT [Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, SGPT] und gamma-Glutamyl-Transferase) zu bestimmen. Auch beim Fehlen klinischer Symptome sollten diese Tests anschließend periodisch fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit Anämie, Thrombopenie oder Leukopenie (allein oder in Kombination) ist möglicherweise eine häufigere Kontrolle von großem Blutbild, einschließlich von Differentialblutbild und Thrombozytenzahlen erforderlich. Patienten, bei denen sich eine Neutropenie entwickelt, sollten engmaschig hinsichtlich des Auftretens von Fieber oder eines Infektes beobachtet werden. Über Thrombopenie mit massiv verringerter Thrombozytenzahl wurde berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Während klinischer Studien traten bei mit Extavia behandelten Patienten sehr häufig asymptomatische - zumeist leichte und vorübergehende - Erhöhungen der Transaminasewerte auf. Bei Patienten unter Therapie mit Extavia wurden - wie auch für andere Interferone - über Fälle schwerer Leberschädigung einschließlich Leberversagen berichtet. Die schwerwiegendsten Fälle traten häufig bei Patienten auf, die andere mit Lebertoxizität assoziierte Medikamente oder Substanzen erhielten oder bei Bestehen gleichzeitiger Erkrankungen (z. B. metastasierende maligne Erkrankungen, schwere Infektionen und Sepsis oder Alkoholmissbrauch).

Patienten müssen auf Anzeichen von Leberversagen hin überwacht werden. Erhöhte Transaminasenwerte müssen engmaschig kontrolliert werden. Bei signifikanter Erhöhung oder wenn Symptome auftreten, die mit

klinischen Symptomen wie Gelbsucht assoziiert sind, muss in Erwägung gezogen werden, Extavia abzusetzen. Sind klinische Anzeichen eines Leberschadens nicht vorhanden und die Leberenzymwerte wieder im Normbereich, kann erwogen werden, wieder mit der Therapie zu beginnen. Im weiteren Therapieverlauf muss die Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Anwendung von Interferon beta mit Vorsicht erfolgen und es sollte eine engmaschige Überwachung dieser Patienten in Betracht gezogen werden.

Nephrotisches Syndrom

Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zu Grunde liegenden Nephropathien, einschließlich fokal-segmentaler Glomerulosklerose (FSGS), Minimal Change Disease (MCD), membranoproliferativer Glomerulonephritis (MPGN) und membranöser Glomerulonephritis (MGN), wurden während der Behandlung mit Interferon-beta-Produkten berichtet. Die Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet and können nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Regelmäßige Überwachung auf frühe Anzeichen oder Symptome, z. B. Ödeme, Proteinurie und eingeschränkte Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Nierenerkrankung, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Abbruch der Extavia-Behandlung sollte erwogen werden.

Herzerkrankungen

Extavia sollte bei Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen, sollten insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Extavia auf eine Verschlechterung des kardialen Zustands überwacht werden.

Extavia besitzt zwar keine bekannte direkte kardiotoxische Wirkung, die Symptome des mit Beta-Interferonen einhergehenden Grippe-artigen Syndroms können sich für Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung jedoch als belastend erweisen. Im Rahmen der Postmarketing-Phase gingen sehr selten Berichte über eine temporäre Verschlechterung des kardialen Zustands zu Beginn der Therapie mit Extavia bei Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung ein.

Fälle von Kardiomyopathie wurden berichtet. Wenn ein solcher Fall eintritt, und der Verdacht eines Zusammenhangs mit Extavia besteht, soll die Behandlung abgebrochen werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Injektionsort

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (schwere akute Reaktionen wie Bronchospasmus, Anaphylaxie und Urtikaria) können auftreten. Bei schweren Reaktionen sollen die Behandlung mit Extavia abgebrochen und geeignete ärztliche Maßnahmen ergriffen werden.

Bei Patienten, die Extavia anwenden, sind Nekrosen an den Injektionsstellen berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können ausgedehnt sein und sich bis in die Muskelfascie und das Fettgewebe erstrecken und deshalb zur Narbenbildung führen. Gelegentlich sind Abtragungen nekrotischen Gewebes und seltener Hauttransplantationen erforderlich. Die Wundheilung kann bis zu 6 Monaten dauern.

Tritt beim Patienten eine Hautläsion auf, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung aus der Injektionsstelle verbunden sein kann, soll der Patient den Arzt konsultieren, bevor er die Extavia-Injektionen fortsetzt.

Falls bei dem Patienten mehrere Läsionen bestehen, sollte die Behandlung mit Extavia bis zur Abheilung der Läsion unterbrochen werden. Patienten mit einzelnen Läsionen können, vorausgesetzt die Nekrose ist nicht zu ausgedehnt, die Behandlung mit Extavia fortsetzen, da bei einigen Patienten eine Abheilung der Nekrosen während der Behandlung mit Extavia stattgefunden hat.

Um das Risiko des Entstehens von Nekrosen zu minimieren, sollen Patienten unterrichtet werden über:

– Anwendung einer aseptischen Injektionstechnik,
– Wechsel der Injektionsstelle bei jeder Applikation.

Die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern. In der pivotalen Studie zu Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisendem klinischen Ereignis wurde von der Mehrzahl der Patienten ein Autoinjektor angewendet. In dieser Studie wurden

Reaktionen an der Injektionsstelle und Nekrosen seltener beobachtet als in den anderen pivotalen Studien.
Der Vorgang der Selbstinjektion durch den Patienten soll regelmäßig überprüft werden, besonders dann, wenn Reaktionen an den Injektionsstellen aufgetreten sind.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutisch angewandten Proteinen kann es potentiell zu einer Immunogenität kommen. In kontrollierten klinischen Prüfungen wurden alle 3 Monate Serumproben entnommen, um zu kontrollieren, ob Antikörper gegen Extavia aufgetreten waren.
In den unterschiedlichen kontrollierten klinischen Prüfungen trat bei 23% bis 41% der Patienten im Serum eine Interferon-beta-1b-neutralisierende Aktivität auf, die durch mindestens zwei aufeinander folgende positive Titer bestätigt wurde. Von diesen Patienten wechselten zwischen 43% und 55% während der darauf folgenden Beobachtungsphase der jeweiligen Studie auf einen stabilen negativen Antikörper-Status (auf der Basis von zwei aufeinander folgenden Antikörper-Titern).
Die Entwicklung einer neutralisierenden Aktivität ist assoziiert mit einem Rückgang der klinischen Wirksamkeit, jedoch ausschließlich in bezug auf die Schubhäufigkeit. Einige Analysen lassen vermuten, daß dieser Effekt bei Patienten mit höheren Titern von neutralisierender Aktivität stärker ausgeprägt sein könnte.
In der Studie an Patienten mit erstmaligem auf eine Multiple Sklerose hinweisenden klinischen Ereignis wurde im Rahmen der alle 6 Monate vorgenommenen Bestimmungen bei den jeweiligen Besuchen bei 32% (89) der sofort mit Extavia behandelten Patienten mindestens einmal eine neutralisierende Aktivität nachgewiesen. Basierend auf der letzten verfügbaren Auswertung, kehrten von diesen Patienten 60% (53), innerhalb des Zeitraums von fünf Jahren auf einen negativen Status zurück. Während dieser Zeit war das Auftreten einer neutralisierenden Aktivität mit einer signifikanten Erhöhung neuer, aktiver Läsionen und T2-Läsionsvolumen im MRT verbunden. Dies scheint jedoch nicht mit einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit assoziiert zu sein (in Bezug auf die Zeit bis zu einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose (CDMS), Zeit bis zu einer auf der EDSS-Skala gesicherten Progression und in Bezug auf die Schubrate).
Neue unerwünschte Ereignisse wurden nicht mit dem Auftreten neutralisierender Aktivität in Verbindung gebracht.
In-vitro-Untersuchungen haben Kreuzreaktionen von Extavia mit natürlichem Interferon beta gezeigt. Jedoch wurde dies nicht in vivo untersucht, und die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist ungewiss.
Die wenigen nicht schlüssigen Daten von Patienten mit beendeter Extavia-Behandlung, bei denen sich eine neutralisierende Aktivität entwickelt hat, lassen keine Schlussfolgerungen zu.
Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen oder abzubrechen sollte sich eher an der klinischen Krankheitsaktivität als am Status der neutralisierenden Aktivität orientieren.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Personen mit Latexempfindlichkeit

Die abnehmbare Nadelschutzkappe der Extavia Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. Obwohl in der Schutzkappe kein Naturlatex nachweisbar ist, wurde die sichere Anwendung von Extavia Fertigspritzen bei latexempfindlichen Personen nicht untersucht und es besteht daher ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Die Auswirkung der Behandlung mit Extavia (250 Mikrogramm = 8,0 Mio. IE jeden zweiten Tag) auf den Arzneimittelmetabolismus bei Multipler Sklerose ist nicht bekannt. Die Behandlung von Schüben mit Kortikosteroiden oder ACTH über Zeiträume von bis zu 28 Tagen wurde von Patienten, die Extavia erhielten, gut vertragen.
Wegen mangelnder klinischer Erfahrung bei Multipler Sklerose wird die Extavia-Behandlung zusammen mit anderen Immunmodulatoren außer Kortikosteroiden oder ACTH nicht empfohlen.
Es ist berichtet worden, dass Interferone die Aktivität der Zytochrom-P450-abhängigen hepatischen Enzyme bei Menschen und Tieren verringern können. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Substanzen, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und deren Clearance stark abhängig vom Zytochrom-P450-System ist, z.B. Antiepileptika, soll Extavia mit Vorsicht angewendet werden. Zusätzliche Vorsicht ist geboten bei jeder Co-Medikation, die einen Effekt auf das hämatopoetische System hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Therapie mit Extavia geeignete Kontrazeptionsmaßnahmen treffen.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten über die Anwendung von Extavia während der Schwangerschaft vor. Die zur Verfügung stehenden Daten deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Spontanaborte hin. Der Beginn einer Behandlung mit Extavia während der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tritt während der Anwendung von Extavia eine Schwangerschaft ein oder ist eine Schwangerschaft geplant, sollte die Patientin über die möglichen Risiken informiert und ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Patientinnen mit einer hohen Schubrate vor Therapiebeginn sollte das

Risiko eines schweren Schubes, nach Abbruch der Therapie mit Extavia im Falle einer Schwangerschaft gegen das Risiko eines Spontanabortes abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Interferon beta-1b in die Muttermilch übergeht. Da bei Säuglingen während der Stillzeit schwere Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden können, soll entweder das Stillen oder die Behandlung mit Extavia abgebrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsuntersuchungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte zentralnervöse Wirkungen, die mit dem Gebrauch von Extavia zusammenhängen, können bei entsprechend veranlagten Patienten die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr und die Bedienung von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu Beginn der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen häufig, diese klingen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren ein grippeähnlicher Symptomenkomplex (Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen, Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen), der im wesentlichen durch die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels hervorgerufen wird. Häufig kam es nach der Injektion von Extavia zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Rötung, Schwellung, Verfärbung, Entzündung, Schmerz, Überempfindlichkeit, Nekrose und unspezifische Reaktionen standen in einem signifikanten Zusammenhang mit der Extavia-Behandlung in der Dosis von 250 Mikrogramm (8,0 Mio. IE).

Im Allgemeinen wird zu Beginn der Behandlung eine Auftitrierung der Dosis empfohlen, um die Verträglichkeit von Extavia zu verbessern (siehe Abschnitt 4.2). Grippeähnliche Symptome lassen sich außerdem durch Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers verringern. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

In den folgenden Tabellen wird der am besten geeignete MedDRA Begriff verwendet, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme und zusammenhängende Erkrankungen zu beschreiben.

Die folgenden Listen unerwünschter Ereignisse basieren auf Berichten aus klinischen Studien (Tabelle 1, Unerwünschte Ereignisse und Laborwertveränderungen) und aus Erfahrungen mit der Anwendung von Extavia nach Markteinführung (Tabelle 2, Häufigkeiten - sofern bekannt - basierend auf gepoolten klinischen Studien (sehr häufig ≥1/10, häufig ≥1/100, <1/10, gelegentlich ≥1/1.000, <1/100, selten ≥1/10.000, <1/1.000, sehr selten <1/10.000)). Die Erfahrungen mit Extavia bei Patienten mit Multipler Sklerose sind begrenzt, weshalb unerwünschte Ereignisse mit sehr geringer Inzidenz möglicherweise noch nicht beobachtet wurden:

Tabelle 1 Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz ≥10% und den jeweiligen Prozentangaben unter Placebo; Nebenwirkungen mit signifikantem Kausalzusammenhang <10% basierend auf klinischen Studienberichten

Systemorganklasse Unerwünschtes Ereignis und Laborwertveränderung	***Einmaliges auf eine Multiple Sklerose hinweisendes Ereignis (BENEFIT)***	***sekundär progrediente Multiple Sklerose (Europäische Studie)***	***sekundär progrediente Multiple Sklerose (Nordamerika-Studie)***	***schubweise verlaufende Multiple Sklerose***
	Extavia 250 Mikrogramm (Placebo) n=292 (n=176)	***Extavia 250 Mikrogramm (Placebo) n=360 (n=358)***	***Extavia 250 Mikrogramm (Placebo) n=317 (n=308)***	***Extavia 250 Mikrogramm (Placebo) n=124 (n=123)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektion○	6% (3%)	13% (11%)	11% (10%)	14% (13%)
Abszess	0% (1%)	4% (2%)	4% (5%)	1% (6%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Abnahme der Lymphozytenzahl (<1.500/mm^3)† ‡ °	79% (45%)	53% (28%)	88% (68%)	82% (67%)
Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (<1.500/mm^3)† ‡ * °	11% (2%)	18% (5%)	4% (10%)	18% (5%)
Abnahme der Leukozytenzahl (<3.000/mm^3) † ‡ * °	11% (2%)	13% (4%)	13% (4%)	16% (4%)
Lymphadenopathie	1% (1%)	3% (1%)	11% (5%)	14% (11%)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Senkung des Blutzucker-spiegels (<55 mg/dl)†	3% (5%)	27% (27%)	5% (3%)	15% (13%)
Psychiatrische Erkrankungen				
Depression	10% (11%)	24% (31%)	44% (41%)	25% (24%)
Angst	3% (5%)	6% (5%)	10% (11%)	15% (13%)
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen‡	27% (17%)	47% (41%)	55% (46%)	84% (77%)
Schwindel	3% (4%)	14% (14%)	28% (26%)	35% (28%)
Schlaflosigkeit	8% (4%)	12% (8%)	26% (25%)	31% (33%)
Migräne	2% (2%)	4% (3%)	5% (4%)	12% (7%)
Parästhesie	16% (17%)	35% (39%)	40% (43%)	19% (21%)
Augenerkrankungen				
Konjunktivitis	1% (1%)	2% (3%)	6% (6%)	12% (10%)
Sehstörungen ‡	3% (1%)	11% (15%)	11% (11%)	7% (4%)
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths				
Ohrenschmerzen	0% (1%)	<1% (1%)	6% (8%)	16% (15%)
Herzerkrankungen				
Palpitationen *	1% (1%)	2% (3%)	5% (2%)	8% (2%)
Gefäßerkrankungen				
Vasodilatation	0% (0%)	6% (4%)	13% (8%)	18% (17%)
Hypertonie°	2% (0%)	4% (2%)	9% (8%)	7% (2%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Infektionen der oberen Atemwege	18% (19%)	3% (2%)		
Sinusitis	4% (6%)	6% (6%)	16% (18%)	36% (26%)
Vermehrtes Husten	2% (2%)	5% (10%)	11% (15%)	31% (23%)
Dyspnoe *	0% (0%)	3% (2%)	8% (6%)	8% (2%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe	4% (2%)	7% (10%)	21% (19%)	35% (29%)
Verstopfung	1% (1%)	12% (12%)	22% (24%)	24% (18%)
Übelkeit	3% (4%)	13% (13%)	32% (30%)	48% (49%)
Erbrechen ‡	5% (1%)	4% (6%)	10% (12%)	21% (19%)
Abdominelle Schmerzen°	5% (3%)	11% (6%)	18% (16%)	32% (24%)
Leber- und Gallenerkrankungen				
Anstieg der Glutamat-pyruvattransaminase (SGPT >5-mal Ausgangs-wert) † ‡ *°	18% (5%)	14% (5%)	4% (2%)	19% (6%)
Anstieg der Glutamato-xalacetattransaminase (SGOT >5-mal Ausgangs-wert) † ‡ *°	6% (1%)	4% (1%)	2% (1%)	4% (0%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Hauterkrankungen	1% (0%)	4% (4%)	19% (17%)	6% (8%)
Hautausschlag ‡ °	11% (3%)	20% (12%)	26% (20%)	27% (32%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Hypertonie°	2% (1%)	41% (31%)	57% (57%)	26% (24%)
Muskelschmerzen * °	8% (8%)	23% (9%)	19% (29%)	44% (28%)
Myasthenie	2% (2%)	39% (40%)	57% (60%)	13% (10%)
Rückenschmerzen	10% (7%)	26% (24%)	31% (32%)	36% (37%)
Schmerzen in einer Extre-mität	6% (3%)	14% (12%)		0% (0%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
Harnverhaltung	1% (1%)	4% (6%)	15% (13%)	-
Harnprotein positiv (>1+) †	25% (26%)	14% (11%)	5% (5%)	5% (3%)
Häufige Blasenentleerung	1% (1%)	6% (5%)	12% (11%)	3% (5%)

Harninkontinenz *	1% (1%)	8% (15%)	20% (19%)	2% (1%)
Starker Harndrang	1% (1%)	8% (7%)	21% (17%)	4% (2%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				
Dysmenorrhoe	2% (0%)	<1% (<1%)	6% (5%)	18% (11%)
Menstruationsstörungen *	1% (2%)	9% (13%)	10% (8%)	17% (8%)
Metrorrhagie	2% (0%)	12% (6%)	10% (10%)	15% (8%)
Impotenz	1% (0%)	7% (4%)	10% (11%)	2% (1%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Reaktionen an der Injektionsstelle (verschiedener Art) ‡ * ° §	52% (11%)	78% (20%)	89% (37%)	85% (37%)
Nekrose an der Injektionsstelle * °	1% (0%)	5% (0%)	6% (0%)	5% (0%)
Grippeähnliche Symptome & ‡ * °	44% (18%)	61% (40%)	43% (33%)	52% (48%)
Fieber ‡ * °	13% (5%)	40% (13%)	29% (24%)	59% (41%)
Schmerzen	4% (4%)	31% (25%)	59% (59%)	52% (48%)
Thoraxschmerzen °	1% (0%)	5% (4%)	15% (8%)	15% (15%)
Periphere Ödeme	0% (0%)	7% (7%)	21% (18%)	7% (8%)
Asthenie *	22% (17%)	63% (58%)	64% (58%)	49% (35%)
Schüttelfrost ‡ * °	5% (1%)	23% (7%)	22% (12%)	46% (19%)
Schwitzen *	2% (1%)	6% (6%)	10% (10%)	23% (11%)
Unwohlsein *	0% (1%)	8% (5%)	6% (2%)	15% (3%)

Zur Beschreibung einer bestimmten Reaktion und ihrer Synonyme und verwandten Störungen wurde der am besten geeignete MedDRA-Term gewählt.

† Laborwertveränderung

‡ Signifikanter Zusammenhang mit der Extavia-Behandlung bei Patienten mit erstem auf eine MS hinweisendem Ereignis, p<0,05

* Signifikanter Kausalzusammenhang mit der Extavia-Behandlung bei schubweise verlaufender Multipler Sklerose, p<0,05

° Signifikanter Kausalzusammenhang mit der Extavia-Behandlung bei sekundär progredienter Multipler Sklerose, p<0,05

§ Reaktion an der Injektionsstelle (verschiedener Art) umfasst alle an der Injektionsstelle auftretenden unerwünschten Ereignisse, d.h. die folgenden Begriffe: Blutung an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Raumforderung an der Injektionsstelle, Nekrose an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle sowie Atrophie an der Injektionsstelle

& „Grippeähnlicher Symptomkomplex“ steht für Grippesyndrom und/oder eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden unerwünschten Ereignisse: Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Unwohlsein, Schwitzen.

Tabelle 2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Postmarketing-Beobachtung (Häufigkeiten - wenn bekannt - berechnet auf der Basis von gepoolten klinischen Studiendaten N=1.093)

Systemorganklasse	***Sehr häufig (≥1/10)***	***Häufig (≥1/100, <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)***	***Selten (≥1/10.000, <1/1.000)***	***Häufigkeit nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Thrombopenie	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch- urämisches Syndrom#	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktionen	Kapillarleck-Syndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose		Hyperthyreose, Schilddrüsen-	

				erkrankungen	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	Anstieg der Triglyzeride im Blut	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit	Suizidversuch (siehe auch Abschnitt 4.4), Emotionale Instabilität		
Erkrankungen des Nervensystems			Konvulsion		
Herzerkrankungen		Tachykardie		Kardiomyopathie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts				Pankreatitis	
Leber- und Gallen-erkrankungen		Anstieg der Bilirubin-Spiegel im Blut	Anstieg der Gammaglutamyltransferase, Hepatitis	Leberschäden (einschließlich Hepatitis), Leberversagen	
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Pruritus, Alopezie	Hautverfärbung		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen	Arthralgie				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose (siehe Abschnitt 4.4)*		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Menorrhagie			

* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nach Marktzulassung aufgetreten sind.
\# Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4).

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 Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Interferon-beta-1b wurde erwachsenen Krebspatienten in individueller Dosierung bis zu 5.500 Mikrogramm (176 Mio. IE) intravenös 3 x pro Woche verabreicht, ohne schwerwiegende unerwünschte Auswirkungen auf Vitalfunktionen zu verursachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone
ATC-Code: L03AB08
Interferone gehören zu den Zytokinen, natürlich vorkommenden Proteinen. Die Molekulargewichte von Interferonen liegen im Bereich von 15.000 bis 21.000 Dalton. Es wurden drei Hauptklassen von Interferonen identifiziert: Alpha-, Beta- und Gamma-Interferone. Die biologischen Wirkungen von Alpha-, Beta- und Gamma-Interferonen überlappen sich zwar, sind jedoch unterschiedlich. Die Wirkungen von Interferon beta-1b sind speziesspezifisch, sodass die wichtigsten pharmakologischen Informationen über Interferon beta-1b aus Untersuchungen an menschlichen Zellkulturen oder aus In-vivo-Studien am Menschen stammen.

Wirkmechanismus

Für Interferon beta-1b konnte sowohl eine antivirale als auch immunregulatorische Wirkung nachgewiesen werden. Die Wirkungsweise von Interferon beta-1b bei Multipler Sklerose ist nicht genau geklärt. Es ist jedoch bekannt, dass die biologischen Eigenschaften von Interferon beta-1b, die die Immunantwort beeinflussen, durch seine Wechselwirkungen mit spezifischen Zellrezeptoren auf der Oberfläche menschlicher Zellen vermittelt werden. Die Bindung von Interferon beta-1b an diese Rezeptoren führt zur Bildung einer Reihe von Genprodukten, die als Mediatoren der biologischen Wirkungen von Interferon beta-1b betrachtet werden. Eine Reihe dieser Produkte wurde im Serum und in Zellfraktionen im Blut von Patienten nachgewiesen, die mit Interferon beta-1b behandelt wurden. Interferon beta-1b führt sowohl zu einer Verminderung der Bindungsaffinität als auch zu einer Verstärkung von Internalisierung und Abbau des Interferon-gamma-Rezeptors. Außerdem verstärkt Interferon beta-1b die Suppressoraktivität peripherer Lymphozyten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Gesonderte Untersuchungen zum Einfluss von Extavia auf das Herz-Kreislauf-System, das Atmungssystem und die Funktion endokriner Organe wurden nicht durchgeführt.

Schubweise verlaufende Multiple Sklerose (RR-MS)

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie zu Extavia bei Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose durchgeführt, die ohne Hilfe gehfähig waren (EDSS-Wert zu Studienbeginn: 0 – 5,5). Bei den Patienten, die Extavia erhielten, kam es zu einem Rückgang der Schubhäufigkeit (30%) und Schwere der klinischen Schübe und der Zahl der krankheitsbedingten Krankenhausaufenthalte. Darüber hinaus verlängerte sich das schubfreie Intervall. Es gibt keinen Hinweis für einen Einfluss von Extavia auf die Dauer der Schübe oder auf die Symptome zwischen den Schüben und bei der schubweise verlaufenden Multiplen Sklerose wurde keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung beobachtet.

Sekundär progredient verlaufende Multiple Sklerose (SP-MS)

Es wurden zwei kontrollierte klinischen Studien zu Extavia bei insgesamt 1657 Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose (EDSS-Werte zu Studienbeginn: 3 – 6,5, d.h. die Patienten waren gehfähig) durchgeführt. Patienten mit leichten Erkrankungsformen und solche, die nicht gehfähig waren, wurden nicht untersucht. Die beiden Studien zeigten übereinstimmende Ergebnisse für die primäre Erfolgsgröße „Zeit bis zum nachweislichen Fortschreiten der Erkrankung“, d.h. eine Verschlimmerung des Behinderungsgrades konnte hinausgezögert werden.

Eine der beiden Studien zeigte nachweislich bei den mit Extavia behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zum Fortschreiten des Behinderungsgrades (Hazard-Ratio = 0,69; 95-%-Konfidenzintervall (0,55 – 086), P = 0,0010, entsprechend einer 31-%igen Risikominderung durch Extavia) und der Zeit bis zur Rollstuhlabhängigkeit (Hazard-Ratio = 0,61; 95-%-Konfidenzintervall (0,44 – 0,85), P = 0,0036, entsprechend einer 39-%igen Risikominderung durch Extavia). Dieser Effekt hielt über die Beobachtungsphase von bis zu 33 Monaten hinweg an. Der Behandlungseffekt war bei den Patienten aller untersuchten Behinderungsstufen sowie unabhängig von akuten Schüben festzustellen.

In der zweiten klinischen Prüfung zu Extavia bei Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose wurde keine Verzögerung der Zeit bis zur Verschlimmerung der Behinderung beobachtet. Es liegen Hinweise darauf vor, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten insgesamt weniger akute Krankheitsgeschehen zeigten als die in der anderen Studie untersuchten Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose.

Bei der retrospektiven Metaanalyse, in die die Daten beider Studien einflossen, wurde ein statistisch signifikanter Gesamtbehandlungseffekt festgestellt (P = 0,0076; 8,0 Mio IE Extavia versus alle Placebo-Patienten).

Retrospektive Subgruppen-Analysen ergaben, dass mit einem Behandlungseffekt auf das Fortschreiten der Behinderung am ehesten bei Patienten mit akutem Krankheitsgeschehen vor Beginn der Behandlung zu rechnen ist [Hazard-Ratio 0,72; 95-%-Konfidenzintervall (0,59 – 0,88), P = 0,0011, entsprechend einer 28%-igen Risikominderung durch Extavia bei Patienten im Schub oder bei ausgeprägter Verschlechterung des EDSS-Wertes, 8,0 Mio IE Extavia versus alle Placebo-Patienten]. Diese retrospektiven Subgruppen-Analysen legten den Schluss nahe, dass Schübe sowie ausgeprägte Verschlechterungen der EDSS-Werte (EDSS >1 Punkte oder >½ Punkt bei EDSS-Werten ≥6 in den letzten zwei Jahren) die Identifikation von Patienten mit aktivem Krankheitsgeschehen erleichtern.

In beiden klinischen Studien zeigten mit Extavia behandelte Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose einen Rückgang (30%) der Häufigkeit klinischer Schübe. Es liegen keine Hinweise auf einen Einfluss von Extavia auf die Schubdauer vor.

Erstmaliges, auf eine Multiple Sklerose hinweisendes demyelisierendes Ereignis

Eine kontrollierte Studie zu Extavia wurde mit Patienten mit erstmaligem klinischem Ereignis und auf eine Multiple Sklerose hinweisendem Befund in der Magnetresonanztomografie (MRT) (mindestens zwei klinisch stille Läsionen im T2-gewichteten MRT) durchgeführt. Die Studie schloss Patienten mit monofokalem oder multifokalem Erkrankungsbeginn ein (d.h. Patienten mit klinischem Nachweis einer einzelnen bzw. mindestens zweier Läsionen des Zentralnervensystems). Andere Erkrankungen als die Multiple Sklerose, die die Symptome des Patienten besser erklären könnten, mussten ausgeschlossen worden sein. Die Studie bestand aus zwei Abschnitten, einem placebokontrollierten Teil und einer vorhergeplanten Nachbeobachtungsphase. Der placebokontrollierte Teil dauerte zwei Jahre oder so lange, bis die Patienten eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose (CDMS) aufwiesen, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Nach der pla-

cebokontrollierten Phase traten die Patienten in die vorhergeplante Nachbeobachtungsphase unter Extavia ein. Darin wurde die Wirkung eines sofortigen Beginns der Behandlung mit Extavia mit der einer verzögert einsetzenden Behandlung bewertet, indem die ursprünglich auf Extavia randomisierten Patienten („sofort behandelte Gruppe“) mit ursprünglich auf Placebo randomisierten Patienten („verzögert behandelte Gruppe“) verglichen wurden. Patienten und Prüfer blieben hinsichtlich der Anfangsbehandlung verblindet.
In dem placebokontrollierten Teil verzögerte Extavia das Fortschreiten vom ersten klinischen Ereignis hin zu einer klinisch gesicherten Multiple Sklerose (CDMS) in statistisch signifikanter und klinisch relevanter Weise, entsprechend einer Risikoreduktion von 47% (Hazard Ratio = 0,52; 95-%-Konfidenzintervall (0,39; 0,73); p<0,0001). Über den Studienzeitraum von zwei Jahren kam es bei 45% der Patienten der Placebogruppe gegenüber 28% der Patienten der Extavia-Gruppe zu einer CDMS (Kaplan-Meier-Analyse). Extavia verlängerte die Zeit bis zu einer CDMS um 363 Tage, und zwar von 255 Tagen in der Placebogruppe auf 618 Tage in der Extavia-Gruppe (basierend auf der 25. Perzentile). Dieser Behandlungserfolg war nach dem zusätzlichen Jahr Nachbeobachtung immer noch feststellbar; die Risikoreduktion betrug zu diesem Zeitpunkt 41% (Hazard Ratio = 0,59; 95%-Konfidenzintervall (0,42; 0,83); p<0,0011). Über den Studienzeitraum von drei Jahren kam es bei 51% der Patienten der verzögert behandelten Gruppe gegenüber 37% der Patienten der sofort behandelten Gruppe zu einer CDMS (Kaplan-Meier-Analyse). Der anhaltende Behandlungserfolg war feststellbar, obwohl die Mehrzahl der Patienten der Placebo-Gruppe im dritten Studienjahr mit Extavia behandelt wurde.
Die Robustheit des Behandlungseffekts zeigte sich auch in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung hin zu einer Multiplen Sklerose gemäß den Kriterien nach McDonald: Über die Dauer von 2 Jahren ist das Risiko für eine Progredienz in der Placebogruppe 85% und in der Extavia-Gruppe 69% (Hazard Ratio = 0,57; 95%-Konfidenzintervall (0,46; 0,71); p < 0,00001).
Nach drei Jahren zeigte eine vorhergeplante Zwischenanalyse ein Fortschreiten im EDSS-Wert (bestätigte Zunahme des EDSS von größer oder gleich 1 im Vergleich zum Ausgangswert) bei 24% der Patienten in der verzögert behandelten Gruppe gegenüber 16% in der sofort behandelten Gruppe (Hazard Ratio = 0,6; 95%-Konfidenzintervall (0,39; 0,92); p<0,022). Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich des Fortschreitens der Einschränkung bei der Mehrzahl der Patienten, die eine „sofortige“ Behandlung erhielten. Die Patienten werden weiter beobachtet, um zusätzliche Daten zu erhalten. Es konnte kein Nutzen, der Extavia zugeschrieben werden kann, hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen als FAMS - Functional Assessment of MS: Treatment Outcomes Index) festgestellt werden.
Subgruppenanalysen nach Baseline-Faktoren erbrachten in allen untersuchten Subgruppen den Nachweis einer Wirksamkeit. Eine signifikante Wirkung wurde ebenfalls bei Patienten mit weniger disseminierter und weniger aktiver Erkrankung zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses erzielt. Das Risiko für eine Progredienz zu einer CDMS bei Patienten mit monofokalem Beginn betrug über die Dauer von 2 Jahren 47% (Plazebo) und 24% (Extavia), ohne Gadolinium-(Gd-)-Anreicherung 41% (Plazebo) und 20% (Extavia), und bei Patienten mit weniger als 9 T2-Läsionen 39% (Plazebo) und 18%(Extavia). Weitere Subgruppenanalysen zeigten bei monofokalen Patienten mit mindestens 9 T2-Läsionen ein hohes Risiko für CDMS (55% Risiko in der Placebogruppe, 26% für Extavia) oder Gd-Anreicherung (63% gegen 33%) ein hohes Risiko für eine Progredienz hin zu einer CDMS innerhalb von 2 Jahren. Bei multifokalen Patienten war das CDMS-Risiko von den MRT-Befunden im Ausgangszustand unabhängig. Diese Patienten gelten aufgrund der sich aus dem klinischen Befund ergebenden disseminierten Erkrankung als mit einem hohen CDMS-Risiko behaftet. Allerdings sind die Langzeit-Auswirkungen einer Frühtherapie mit Extavia auch in diesen Untergruppen mit hohem Risiko unbekannt, da die Studie im Wesentlichen darauf ausgelegt war, die Zeit bis zur CDMS zu bestimmen und nicht die langfristige Entwicklung der Erkrankung zu untersuchen. Darüber hinaus gibt es derzeit keine auf breiter Basis anerkannte Definition für einen Hoch-Risiko-Patienten, obwohl ein mehr konservativer Ansatz von mindestens 9-T2-hyperintensiven Läsionen auf der Initialaufnahme und wenigstens einer neuen T2- oder einer neuen Gd-anreichernden Läsion auf einer Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach Initialaufnahme gemacht wurde, ausgeht. In jedem Fall sollte eine Therapie nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die als Patienten mit hohem Risiko eingestuft werden.
Wie die hohe Rate von Studienabschlüssen zeigt (92,8% in der Extavia-Gruppe) wurde die Behandlung mit Extavia in dieser Studie von Patienten mit einem erstmaligen klinischen Ereignis gut angenommen. Um die Verträglichkeit von Extavia in der Studie an Patienten mit einem ersten klinischen Ereignis zu verbessern wurde eine Auftitrierung der Dosis vorgenommen und es wurden zu Beginn der Behandlung nicht-steroidale Antirheumatika verabreicht. Darüber hinaus wurde von der Mehrzahl der Patienten über den gesamten Studienzeitraum ein Autoinjektor verwendet.

RR-MS, SP-MS und erstmaliges auf eine Multiple Sklerose hinweisendes demyelisierendes Ereignis

Extavia erwies sich in allen Multiple-Sklerose-Studien bei der Reduktion des aktiven Krankheitsgeschehens (akutes entzündliches Geschehen im zentralen Nervensystem und bleibende Gewebeveränderungen) als wirksam, wie Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen zeigten. Das Verhältnis zwischen akutem Krankheitsgeschehen bei der Multiplen Sklerose, wie es im MRT erfasst werden kann, und dem klinischen Outcome wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Extavia-Serumspiegel wurden bei Patienten und freiwilligen Probanden mit Hilfe eines nicht vollständig spe-

zifischen Bioassays verfolgt. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 40 IE/ml wurden 1 – 8 Stunden nach subkutaner Injektion von 500 Mikrogramm (16,0 Mio. IE) Interferon beta-1b gefunden. In verschiedenen Studien wurden aus dem Serum mittlere Clearance-Raten bis zu 30 ml.min-1.kg-1 und Dispositions-Halbwertszeiten bis zu 5 Stunden bestimmt.
Die Anwendung von Extavia-Injektionen in zweitägigem Abstand führt nicht zu einem Anstieg des Serumspiegels. Die Pharmakokinetik scheint sich im Verlauf der Therapie nicht zu verändern.
Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Interferon beta-1b betrug etwa 50%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxizität wurden nicht durchgeführt. Da Nager nicht auf humanes Interferon beta reagieren, wurden Untersuchungen mit wiederholter Verabreichung an Rhesus-Affen durchgeführt. Es wurde eine vorübergehende Hyperthermie sowie ein signifikanter Anstieg der Lymphozyten und eine signifikante Abnahme der Thrombozyten und der segmentierten neutrophilen Granulozyten beobachtet.
Langzeittoxizitätsstudien wurden nicht durchgeführt. Reproduktionsstudien mit Rhesus-Affen zeigten toxische Einflüsse auf das Muttertier und eine erhöhte Abortrate mit daraus resultierender pränataler Mortalität. Bei den überlebenden Tieren wurden keine Missbildungen festgestellt. Untersuchungen zur Fertilität wurden nicht durchgeführt. Einflüsse auf den Fruchtbarkeitszyklus von Affen wurden nicht beobachtet. Erfahrungen mit anderen Interferonen legen die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit nahe.
In der einzigen Studie zur Genotoxizität (Ames-Test) wurde keine mutagene Wirkung beobachtet. Untersuchungen zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Ein In-vitro-Zelltransformationstest lieferte keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Albumin vom Menschen,
Mannitol (E421)
Lösungsmittel
Natriumchlorid.
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit dem unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, mitgelieferten Lösungsmittel, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Rekonstitution wird eine sofortige Anwendung empfohlen, obwohl die Anwendungsstabilität für 3 Stunden bei 2 C - 8° C nachgewiesen wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver
3 ml-Durchstechflasche (farblos, Typ I-Glas) mit Butyl-Gummistopfen (Typ I) und Aluminium-Verschlusskappe enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. IE) des (rekombinanten Interferon beta-1b) Pulvers.
Lösungsmittel
2,25 ml-skalierte (mit Dosismarkierungen: 0,25 ml, 0,5 ml, 0,75 ml, 1 ml) Fertigspritze (Typ I-Glas) mit 1,2 ml Lösungsmittel.
Packungsgrößen:
- Packung mit 5 Durchstechflaschen mit Pulver und 5 Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- Packung mit 14 Durchstechflaschen mit Pulver und 14 Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- Packung mit 15 Durchstechflaschen mit Pulver und 15 Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 42 (3 x 14) Durchstechflaschen mit Pulver und 42 (3 x 14) Fertigspritzen mit Lösungsmittel
- 3-Monats-Mehrfachpackung mit 45 (3 x 15) Durchstechflaschen mit Pulver und 45 (3 x 15) Fertigspritzen mit Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. Daher kann die Nadelschutzkappe Naturlatex enthalten und sollte von Personen, die auf diese Substanz empfindlich reagieren, nicht gehandhabt werden.
Rekonstitution

Zur Rekonstitution des Pulvers werden aus der Lösungsmittel enthaltenden Fertigspritze die 1,2 ml Lösungsmittel (Natriumchlorid Injektionslösung 5,4 mg/ml (0,54%) mittels einer Nadel oder eines Vial-Adapters in die Extavia-Durchstechflasche überführt. Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sollte sich ohne Schütteln vollständig lösen. Nach der Rekonstitution werden für die Verabreichung von 250 Mikrogramm Extavia 1,0 ml der Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen.

Prüfung vor der Verwendung

Vor der Verwendung ist die rekonstituierte Lösung visuell zu prüfen. Die rekonstituierte Lösung ist farblos bis leicht gelblich und leicht milchig bis milchig.

Sie ist zu verwerfen, wenn sie Partikel enthält oder verfärbt ist.

Entsorgung

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

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/08/454/008-012

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Dezember 2013

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.