

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Plegridy 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 63-mikrogramowa ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każda 94-mikrogramowa ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.

*Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika.

Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych ani niepegylowanych z tej samej grupy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda strzykawka zawiera 0,13 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Plegridy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Wykazano, że produkt Plegridy jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu Plegridy wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności produktu

Plegridy stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami). Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Plegridy wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni).

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni) (patrz Tabela 1). Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy).

Tabela 1: Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia

Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampułko-strzykawce
Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy
Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie (14 dni)

Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwpalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem (patrz punkt 4.8).

W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.

- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem.
- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek produktu Plegridy w odstępie krótszym niż 7 dni.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Plegridy u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności nerek

Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Plegridy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.

Sposób podawania

Produkt Plegridy przeznaczony jest do podawania podskórnego.

Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo.

Każda ampułko-strzykawka produktu Plegridy dostarczana jest z przymocowaną igłą. Ampułko-strzykawki przeznaczone są do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (przez około 30 minut). Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu Plegridy.

Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn w ampułko-strzykawce musi być klarowny i bezbarwny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rozpoczęcie leczenia u kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6);
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie wątroby

Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia produktem Plegridy obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Depresja

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.3). W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych.

Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji lub ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu Plegridy i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego produktem Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia. Decyzja o tym, czy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od rozległości zmian (patrz punkt 4.8).

Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej

U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowate kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania produktu Plegridy.

Ciężka niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność podając produkt Plegridy pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic microangiopathy TMA*)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie

dotychczasowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Plegridy.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii produktem Plegridy, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań.

Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek.

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.

Napady drgawkowe

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki (patrz punkt 4.8).

Choroba serca

U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiaryowość, należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.

Immunogenność

Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności.

U 3% pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie MRI ani na progresję niepełnosprawności).

Zaburzenia czynności wątroby

W wypadku podawania produktu Plegridy pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy

zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zawartość sodu

Każda strzykawka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) jonów sodu i dlatego uznaje się, że produkt jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji. Z badań klinicznych wynika, że u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym można stosować produkt Plegridy i kortykosteroidy podczas nawrotów. Donoszono, że u ludzi i zwierząt interferony zmniejszają aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność, podając produkt Plegridy w skojarzeniu z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, których klirens w dużym stopniu zależy od wątrobowego cytochromu P-450, takimi jak: niektóre grupy leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas leczenia produktem Plegridy, należy poinformować ją o możliwych zagrożeniach i rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 5.3). U pacjentek z dużą częstością nawrotów choroby przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko ciężkiego nawrotu po przerwaniu leczenia produktem Plegridy w przypadku ciąży względem ewentualnego zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia.

Ciąża

Informacje na temat stosowania produktu Plegridy u kobiet w ciąży są ograniczone. Dostępne dane wskazują na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peginterferon beta-1a przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt Plegridy.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u ludzi. U zwierząt po podaniu bardzo dużych dawek zaobserwowano brak jajczkowania (patrz punkt 5.3). Brak danych na temat wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdarzenia niepożądane zależne od ośrodkowego układu nerwowego, a związane ze stosowaniem interferonu beta, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADR) (występujących częściej niż w przypadku stosowania placebo) po podaniu podskórnie produktu Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów.

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanim prowadzącym do odstawienia produktu Plegridy 125 mikrogramów podawanego podskórnie co 2 tygodnie była choroba grypopodobna (<1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, łącznie 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 278 tygodni, co odpowiadało całkowitemu czasowi ekspozycji 4217 pacjentolat. 1285 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez co najmniej 1 rok, 1124 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 2 lata, 947 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 3 lata, a 658 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 4 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2.) badania ADVANCE i kontynuacyjnego badania ATTAIN (leczenie trwające do 4 lat) były zgodne z doświadczeniem uzyskanym podczas trwającej 1 rok fazy z kontrolą placebo badania ADVANCE.

W tabeli podsumowano działania niepożądane (częstość występowania większa niż w przypadku placebo i z uzasadnionym podejrzeniem istnienia związku przyczynowo-skutkowego), które wystąpiły u 512 pacjentów leczonych produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym podskórnie co 2 tygodnie i u 500 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 48 tygodni.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	niezbyt często
	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości	niezbyt często
	anafilaksja	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	tętnicze nadciśnienie płucne [†]	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie [§]	często
	świąd	
	pokrzywka	niezbyt często

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	bardzo często
	bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	rumień w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często
	choroba grypopodobna	
	gorączka	
	dreszcze	
	ból w miejscu wstrzyknięcia	
	osłabienie	
	świąd w miejscu wstrzyknięcia	
	hipertermia	często
	ból	
	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	
	ciepło w miejscu wstrzyknięcia	
	krwiak w miejscu wstrzyknięcia	
	wysypka w miejscu wstrzyknięcia	
	opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	
	przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	
	zapalenie w miejscu wstrzyknięcia	
	martwica w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne	zwiększenie temperatury ciała	często
	zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej	
	zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	
	zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	
	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	
	zmniejszenie liczby płytek	niezbyt często
	zmniejszenie liczby białych krwinek	często
Zaburzenia psychiczne	depresja	często

* Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4).

† Dotyczy klasy produktów zawierających interferon, patrz poniżej *Tętnicze nadciśnienie płucne*.

§ Dotyczy klasy produktów zawierających interferon

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Choroba grypopodobna występowała u 47% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania objawów grypopodobnych (np. choroby grypopodobnej, dreszczy, hiperpyreksji, bólów, w tym bólów mięśniowo-szkieletowych i bólów mięśni, gorączki) była najwyższa na początku leczenia i na ogół malała w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Spośród pacjentów zgłaszających objawy grypopodobne 90% określało je jako łagodne lub umiarkowane. Żadnego objawu nie uznano za ciężki. Mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w kontrolowanej placebo fazie badania ADVANCE przerwało leczenie z powodu objawów

grypopodobnych. W badaniu otwartym w grupie pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta na produkt Plegridy, oceniono czas do wystąpienia oraz czas utrzymywania się leczonych profilaktycznie objawów grypopodobnych. U pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne, mediana czasu od wstrzyknięcia produktu do wystąpienia tych objawów wynosiła 10 godzin (przedział międzykwartylowy 7 do 16 godzin), natomiast mediana czasu utrzymywania się objawów wynosiła 17 godzin (przedział międzykwartylowy 12 do 22 godzin).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, świąd lub obrzęk) zgłaszało 66% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie w porównaniu do 11% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszaną reakcją w miejscu wstrzyknięcia był rumień. 95% pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszało reakcje łagodne do umiarkowanych. U jednego spośród 1468 pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia, która ustąpiła po zastosowaniu standardowego leczenia.

Nieprawidłowe wartości transaminaz wątrobowych

Częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych była większa u pacjentów stosujących produkt Plegridy niż u pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków poziom enzymów był <3 razy większy od górnej granicy normy (ang. *Upper Limit Normal* ULN). Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (>5 razy ULN) zgłaszano u, odpowiednio, 1% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących placebo oraz u 2% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Plegridy. Zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny zaobserwowano u dwóch pacjentów, którzy przed przyjęciem produktu Plegridy w ramach badań klinicznych mieli nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. W obu przypadkach nieprawidłowości te powróciły do normy po odstawieniu produktu Plegridy.

Zaburzenia krwi

Zmniejszenie liczby białych krwinek rzędu $<3,0 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia liczba białych krwinek utrzymywała się w granicach normy u pacjentów leczonych produktem Plegridy. Zmniejszenie liczby białych krwinek nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń ani ciężkich zakażeń. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego spadku liczby limfocytów ($<0,5 \times 10^9/l$) ($<1\%$), neutrofilów ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($<1\%$) i płytek ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszono dwa ciężkie przypadki wśród pacjentów leczonych produktem Plegridy: u jednego pacjenta ($<1\%$) wystąpiła ciężka trombocytopenia (liczba płytek $<10 \times 10^9/l$), a u drugiego ($<1\%$) ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). U obu pacjentów wartości wróciły do normy po zaprzestaniu terapii produktem Plegridy. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano nieznaczny spadek średniej liczby czerwonych krwinek. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego zmniejszenia liczby czerwonych krwinek ($<3,3 \times 10^{12}/l$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 16% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 14% pacjentów otrzymujących placebo. U mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioworuchowy, pokrzywka), które szybko ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie przypadki nadwrażliwości, w tym przypadki anafilaksji (częstość nieznana), po podaniu produktu Plegridy.

Depresja i myśli samobójcze

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi wynosiła 8% zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak

i w grupie placebo. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi była podobna i niska (<1%) zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w grupie placebo.

Napady drgawkowe

Częstość występowania napadów drgawkowych była niska i porównywalna w obu grupach, tj. w grupie otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i placebo (<1% w obu grupach).

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach trwania leczenia interferonem beta, w tym kilka lat po jego rozpoczęciu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania pacjenci mogą być hospitalizowani w celu obserwacji i należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony, kod ATC: L03AB13

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu o masie 20 000 Da (mPEG-O-2-metylopropionaldehyd 20 kDa), gdzie stopień podstawienia wynosi jeden mol polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi ok. 44 kDa, z czego część białkowa stanowi ok. 23 kDa.

Mechanizm działania

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie *up-regulation*), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) (w mechanizmie „*down-regulation*”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu

zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy w stwardnieniu rozsianym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu o masie 20 kDa na grupie alfa aminowej N-końcowej reszty aminokwasowej.

Interferony stanowią rodzinę naturalnie występujących białek, które wytwarzane są przez komórki w odpowiedzi na bodźce biologiczne i chemiczne i które pośredniczą w licznych odpowiedziach komórek sklasyfikowanych jako przeciwwirusowe, przeciwproliferacyjne i immunomodulacyjne. Farmakologiczne właściwości produktu Plegridy są zgodne z właściwościami interferonu beta-1a i uważa się, że są regulowane przez część białkową cząsteczki.

Odpowiedzi farmakodynamiczne oceniano przez pomiar indukcji genów odpowiadających na interferon, w tym genów kodujących syntetazę 2',5'-oligoadenylową (2',5'-OAS), białko związane z opornością na mykswirusy (MxA) oraz kilka chemokin i cytokin, jak również neopterynę (D-erytro-1, 2, 3,-trihydroksypropylopteryna), będącą produktem enzymu indukowanego przez interferon, GTP-cyklohydrolazy I. Indukcja genów u zdrowych ochotników była większa, jeśli chodzi o szczytowe stężenie w osoczu i ekspozycję (powierzchnia pod krzywą) w przypadku produktu Plegridy niż w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a (podawanego domięśniowo), gdy podawano je w tej samej dawce zależnej od aktywności (6 mln j.m.). Odpowiedź utrzymywała się i była dłuższa po podaniu produktu Plegridy, a zwiększoną odpowiedź wykrywano do 15 dni, podczas gdy w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a do 4 dni. Zwiększone stężenie neopteryny stwierdzano zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących produkt Plegridy, z utrzymującym się i przedłużonym wzrostem przez 10 dni w porównaniu z 5 dniami w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie neopteryny powracało do poziomu wyjściowego po dwutygodniowej przerwie w dawkowaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Plegridy oceniano w kontrolowanym placebo pierwszym roku trwającego 2 lata randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (badanie ADVANCE). 1512 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt Plegridy w dawce 125 mikrogramów, podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych co 2 (n=512) lub 4 (n=500) tygodnie, i porównywano z grupą otrzymującą placebo (n=500).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był roczny wskaźnik rzutów (*annual relapse rate*, ARR) po upływie jednego roku. Plan badania i dane demograficzne dotyczące pacjentów przedstawione są w Tabeli 2.

Brak danych pochodzących z badań skuteczności/bezpieczeństwa, porównujących bezpośrednio pegylowany interferon beta-1a z niepegylowanym interferonem beta-1a, czy z badań z udziałem pacjentów przedstawianych z leczenia niepegylowanym interferonem na pegylowany interferon.

Tabela 2: Plan badania

Plan badania	
Historia choroby	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatnich 3 lat i 1 rzutem w ciągu ostatniego roku, z wynikiem w skali EDSS wynoszącym $\leq 5,0$
Obserwacja	1 rok
Populacja badania	83% - pacjenci wcześniej nieleczeni 47% - pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ostatnim roku 38% - pacjenci z co najmniej 1 zmianą Gd+ na etapie wyjściowym 92% - pacjenci z co najmniej 9 zmianami T2 na etapie wyjściowym 16% - pacjenci z wynikiem w skali EDSS ≥ 4 17% - pacjenci wcześniej leczeni
Charakterystyka populacji na etapie wyjściowym	
Średni wiek (w latach)	37
Średni czas trwania/mediana choroby (w latach)	3,6/2,0
Średnia liczba rzutów w ostatnich 3 latach	2,5
Średni wynik w skali EDSS na etapie wyjściowym	2,5

EDSS: Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: po wzmocnieniu gadolinem

Produkt Plegridy podawany co 2 tygodnie znacznie zmniejszał roczny wskaźnik rzutów (ARR) o 36% w porównaniu do placebo ($p=0,0007$) po upływie jednego roku (Tabela 3), przy czym stałe zmniejszenie ARR obserwowano w podgrupach zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych oraz charakterystyki choroby na etapie wyjściowym. Produkt Plegridy znacznie zmniejszał także ryzyko nawrotu o 39% ($p=0,0003$), ryzyko utrzymującej się progresji niepełnosprawności (inwalidztwa) potwierdzone po 12-tygodniach o 38% ($p=0,0383$), a po 24-tygodniach (analiza *post-hoc*) o 54% ($p=0,0069$), liczbę nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych o 67% ($p<0,0001$), liczbę zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu Gd o 86% ($p<0,0001$) oraz liczbę nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych w porównaniu do placebo o 53% ($p<0,0001$). Efekt terapeutyczny obserwowano już po 6 miesiącach leczenia produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym co 2 tygodnie, wykazując zmniejszenie o 61% ($p<0,0001$) liczby nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z placebo. Pod względem punktów końcowych w postaci nawrotów i wyników badań MRI, produkt Plegridy 125 mikrogramów podawany co 2 tygodnie wykazywał liczbowo większy efekt terapeutyczny od produktu Plegridy podawanego w schemacie dawkowania co 4 tygodnie po roku 1.

Wyniki badań prowadzonych przez 2 lata potwierdziły utrzymującą się skuteczność zaobserwowaną po pierwszym roku badania z kontrolą placebo. Pacjenci otrzymujący produkt Plegridy co 2 tygodnie wykazywali statystycznie znaczące zmniejszenie (w porównaniu z pacjentami otrzymującymi produkt Plegridy co 4 tygodnie przez 2 lata) w analizie *post-hoc* punktów końcowych, obejmujących ARR (24%, $p=0,0209$), ryzyko nawrotu (24%, $p=0,0212$), ryzyko progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 24 tygodniach (36%, $p=0,0459$) oraz punkty końcowe dotyczące wyników badań MRI (nowe/powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych 60%, Gd+ 71% i nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich). W kontynuacyjnym badaniu ATTAIN, długoterminowa skuteczność produktu Plegridy utrzymywała się podczas leczenia w okresie do 4 lat, co wykazano na podstawie wskaźników klinicznych i badania MRI oceniających aktywność SM. Spośród 1468 pacjentów, 658 kontynuowało leczenie produktem Plegridy przez przynajmniej 4 lata.

Wyniki badania przedstawione są w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki badań klinicznych i wyniki badań MRI

	Placebo	Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie	Plegridy 125 mikrogramów co 4 tygodnie
Kliniczne punkty końcowe			
Liczba pacjentów	500	512	500
Roczny wskaźników rzutów	0,397	0,256	0,288
Współczynnik występowania 95% CI wartość P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Odsetek pacjentów z nawrotami	0,291	0,187	0,222
HR 95% CI wartość P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,105	0,068	0,068
HR 95% CI wartość P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,084	0,040	0,058
HR 95% CI wartość P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Punkty końcowe MRI			
Liczba pacjentów	476	457	462
Średnia liczba [mediana] nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych (zakres)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Średnia częstość zmian (95% CI) wartość P		0,33 (0,27; 0,40) p<0,0001	0,72 (0,60; 0,87) p=0,0008
Średnia liczba [mediana] zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd (zakres)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Średnia liczba [mediana] nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (zakres)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Współczynnik ryzyka

CI: Przedział ufności

* Utrzymująca się progresja niepełnosprawności była definiowana jako co najmniej 1-punktowy (≥ 1) wzrost w stosunku do etapu wyjściowego w skali EDSS lub wzrost o 1,5 punktu w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS wynoszącym 0, i utrzymujący się przez 12 / 24 tygodnie.

[^]n=477

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie SR się nie powiodło, nie byli włączeni do badania.

Podgrupy pacjentów o bardziej aktywnej chorobie definiowano stosując kryteria dotyczące nawrotów i wyników MRI, jak przedstawiono poniżej, z następującymi wynikami skuteczności:

- pacjenci z co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku i co najmniej 9 zmianami w obrazach T2-zależnych lub co najmniej 1 zmianą w obrazie po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) (n=1401): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,39 w przypadku placebo, 0,29 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,25 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie;
Wyniki w tej podgrupie były zgodne z tymi otrzymanymi dla populacji ogólnej.
- pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatniego roku i co najmniej 1 zmianą Gd+ (n=273): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,47 w przypadku placebo, 0,35 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,33 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie.
Wyniki w tej podgrupie były liczbowo zgodne z tymi uzyskanymi w ogólnej populacji, ale nie były znaczące statystycznie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Plegridy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania peginterferonu beta-1a w surowicy jest dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie peginterferonu beta-1a w surowicy było proporcjonalne do dawki w zakresie od 63 do 188 mikrogramów, co obserwowano w badaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek podawanych zdrowym ochotnikom. Farmakokinetyka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym była zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym szczytowe stężenie osiągnęto po 1 do 1,5 dnia od podania dawki. Obserwowane maksymalne stężenie C_{max} ($\pm$ SE) wynosiło 280 ± 79 pg/ml po wielokrotnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie.

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a wartości ekspozycji (AUC_{168h}) były odpowiednio około 4-, 9- i 13-krotnie wyższe, a wartości C_{max} odpowiednio około 2-, 3,5- i 5-krotnie wyższe po podaniu pojedynczych dawek 63 (6 mln j.m.), 125 (12 mln j.m.) i 188 (18 mln j.m.) mikrogramów, w porównaniu z domięśniowym podaniem 30 (6 mln j.m.) mikrogramów niepegylowanego interferonu beta-1a.

Dystrybucja

Po wielokrotnym podskórnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie objętość dystrybucji bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną ($\pm$ SE) wynosiła 481 ± 105 l.

Metabolizm i eliminacja

Uważa się, że główną drogą eliminacji produktu Plegridy jest układ moczowy (nerki). Proces kowalencyjnego sprzężania cząsteczki PEG do białka może zmieniać właściwości *in vivo* niezmodyfikowanego białka, w tym powodować zmniejszenie klirensu nerkowego i proteolizy, wydłużając tym samym okres półtrwania w organizmie. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) peginterferonu beta-1a jest dlatego około 2-krotnie dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a podawanego zdrowym ochotnikom. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym $t_{1/2}$ ($\pm$ SE) peginterferonu beta-1a wynosił 78 ± 15 godzin w stanie stacjonarnym. Średni klirens w stanie stacjonarnym peginterferonu beta-1a wynosił $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Populacje specjalne

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu pojedynczej dawki przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, jak również w końcowym stadium niewydolności nerek) zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC (13-62%) i C_{max} (42-71%) u pacjentów z łagodnym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 50 do ≤ 80 ml/min/1,73m²), umiarkowanym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 30 do < 50 ml/min/1,73m²) i ciężkim (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca < 30 ml/min/1,73m²) upośledzeniem czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca > 80 ml/min/1,73m²). Pacjenci w końcowym stadium niewydolności nerek wymagający hemodializy 2 do 3 razy w tygodniu wykazywali podobne wartości AUC i C_{max} co pacjenci bez zaburzeń czynności nerek. Każda hemodializa zmniejszała stężenie peginterferonu beta-1a o około 24%, co sugeruje, że hemodializa częściowo usuwa peginterferon beta-1a z krążenia układowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki peginterferonu beta-1a u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne u pacjentów powyżej 65. roku życia jest ograniczone. W analizie farmakokinetycznej populacji (u pacjentów do 65. roku życia) nie stwierdzono wpływu wieku na klirens peginterferonu beta-1a.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu płci na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

Rasa

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

W badaniach dawek wielokrotnych podawanego podskórnie peginterferonu beta-1a u małp z rodzaju *Rhesus* w dawkach do 400-krotnie większych (w oparciu o ekspozycję, AUC) od zalecanej dawki terapeutycznej nie zaobserwowano działań innych niż znane łagodne farmakologiczne odpowiedzi na interferon beta-1a, po podaniu pierwszej i drugiej tygodniowej dawki. Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek ograniczone były do 5 tygodni, ponieważ po 3 tygodniach znacznie zmalała ekspozycja ze względu na wytwarzanie przez małpy przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiemu interferonowi beta-1a. Dlatego na podstawie tych badań niemożliwa była ocena długofalowego bezpieczeństwa przewlekłego podawania produktu Plegridy pacjentom.

Mutagenność

Peginterferon beta-1a nie wykazywał mutagenności w badaniach *in vitro* z zastosowaniem testu Ames (test rewersji mutacji bakteryjnych). Test *in vitro* na ludzkich limfocytach nie wykazał działania klastogenego.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego peginterferonu beta-1a u zwierząt. Na podstawie znanych właściwości farmakologicznych interferonu beta-1a i doświadczenia klinicznego oczekuje się, że potencjał rakotwórczy jest niski.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie prowadzono żadnych badań toksycznego wpływu peginterferonu beta-1a na reprodukcję u ciężarnych samic zwierząt. Badania płodności oraz badania rozwoju przeprowadzono na małpach z rodzaju *Rhesus* z użyciem niepegylowanego interferonu beta-1a. Po podaniu bardzo dużych dawek u badanych zwierząt zaobserwowano brak jajczkowania oraz poronienia. Brak danych na temat potencjalnego wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich. Po wielokrotnym podaniu peginterferonu beta-1a dojrzałym płciowo samicom małp zaobserwowano wpływ na długość cyklu miesięczkowego i stężenie progesteronu. Wykazano odwracalność wpływu na długość cyklu miesięczkowego. Nie wiadomo, na ile wiarygodna jest ekstrapolacja tych danych nieklinicznych na ludzi.

W innych badaniach produktów zawierających interferon beta nie wykazano potencjału teratogennego. Dostępne są ograniczone dane dotyczące działania interferonu beta-1a w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Octan sodu, trójwodny
Kwas octowy lodowaty
L-argininy chlorowodorek
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni, pod warunkiem przechowywania bez dostępu światła. W wypadku przechowywania produktu Plegridy w temperaturze pokojowej przez łączny okres 30 dni, produkt należy zużyć lub wyrzucić. Jeśli nie wiadomo, jak długo produkt Plegridy był przechowywany w temperaturze pokojowej, lek należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dodatkowe informacje na temat przechowywania w temperaturze pokojowej (do 25°C) - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana ampułko-strzykawka (szkło typu I) o pojemności 1 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej i termoplastyczną i polipropylenową sztywną nasadką zabezpieczającą igłę. Strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Zestaw do rozpoczynania leczenia zawiera 1 ampułko-strzykawkę 63 mikrogramy (strzykawka z pomarańczową etykietą, pierwsza dawka) oraz 1 ampułko-strzykawkę 94 mikrogramy (strzykawka z niebieską etykietą, druga dawka) na szczelnie zamkniętych plastikowych tacach.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 125-mikrogramowa ampulko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.

*Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu, jako łącznika.

Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych ani niepegylowanych z tej samej grupy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda strzykawka zawiera 0,13 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Plegridy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Wykazano, że produkt Plegridy jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu Plegridy wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności produktu Plegridy stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne.

Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami). Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Plegridy wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni).

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni) (patrz Tabela 1). Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy).

Tabela 1: Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia

Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na ampulko-strzykawce
Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy
Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie (14 dni)

Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem (patrz punkt 4.8).

W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.

- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem.
- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek produktu Plegridy w odstępie krótszym niż 7 dni.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Plegridy u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności nerek

Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Plegridy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.

Sposób podawania

Produkt Plegridy przeznaczony jest do podawania podskórnego.

Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu ampułko-strzykawki. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo.

Każda ampułko-strzykawka produktu Plegridy dostarczana jest z przymocowaną igłą. Ampułko-strzykawki przeznaczone są do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (przez około 30 minut). Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu Plegridy.

Nie należy używać ampułko-strzykawki, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn w ampułko-strzykawce musi być klarowny i bezbarwny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rozpoczęcie leczenia u kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6);
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie wątroby

Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i w rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia produktem Plegridy obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Depresja

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.3). W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych.

Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji lub ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu Plegridy i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego produktem Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia. Decyzja o tym, czy należy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od stopnia rozległości zmian (patrz punkt 4.8).

Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej

U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowate kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania produktu Plegridy.

Ciężka niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność podając produkt Plegridy pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic microangiopathy TMA*)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów)

w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Plegridy.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii produktem Plegridy, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań.

Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek.

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.

Napady drgawkowe

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki (patrz punkt 4.8).

Choroba serca

U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiaryowość należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.

Immunogenność

Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności.

U 3% pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie MRI ani na progresję niepełnosprawności).

Zaburzenia czynności wątroby

W wypadku podawania produktu Pegridy pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zawartość sodu

Każda strzykawka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) jonów sodu i dlatego uznaje się, że produkt jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji. Z badań klinicznych wynika, że u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym można stosować produkt Pegridy i kortykosteroidy podczas nawrotów. Donoszono, że u ludzi i zwierząt interferony zmniejszają aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność, podając produkt Pegridy w skojarzeniu z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, których klirens w dużym stopniu zależy od wątrobowego cytochromu P-450, takimi jak: niektóre grupy leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas leczenia produktem Pegridy, należy poinformować ją o możliwych zagrożeniach i rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 5.3). U pacjentek z dużą częstością nawrotów choroby przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko ciężkiego nawrotu po przerwaniu leczenia produktem Pegridy w przypadku ciąży względem ewentualnego zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia.

Ciąża

Informacje na temat stosowania produktu Pegridy u kobiet w ciąży są ograniczone. Dostępne dane wskazują na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peginterferon beta-1a przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt Pegridy.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u ludzi. U zwierząt po podaniu bardzo dużych dawek u badanych zaobserwowano brak jajczkowania (patrz punkt 5.3). Brak danych na temat wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdarzenia niepożądane zależne od ośrodkowego układu nerwowego, a związane ze stosowaniem interferonu beta, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADR) (występujących częściej niż w przypadku stosowania placebo) po podaniu podskórnie produktu Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów.

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądany prowadzącym do odstawienia produktu Plegridy 125 mikrogramów podawanego podskórnie co 2 tygodnie była choroba grypopodobna (<1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, łącznie 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 278 tygodni, co odpowiadało całkowitemu czasowi ekspozycji 4217 pacjentolat. 1285 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez co najmniej 1 rok, 1124 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 2 lata, 947 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 3 lata, a 658 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 4 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2.) badania ADVANCE i kontynuacyjnego badania ATTAIN (leczenie trwające do 4 lat) były zgodne z doświadczeniem uzyskanym podczas trwającej 1 rok fazy z kontrolą placebo badania ADVANCE.

W tabeli podsumowano działania niepożądane (częstość występowania większa niż w przypadku placebo i z uzasadnionym podejrzeniem istnienia związku przyczynowo-skutkowego), które wystąpiły u 512 pacjentów leczonych produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym podskórnie co 2 tygodnie i u 500 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 48 tygodni.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	niezbyt często
	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości	niezbyt często
	anafilaksja	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	tętnicze nadciśnienie płucne [†]	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie [§]	często
	świąd	
	pokrzywka	niezbyt często

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	bardzo często
	bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	rumień w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często
	choroba grypopodobna	
	gorączka	
	dreszcze	
	ból w miejscu wstrzyknięcia	
	osłabienie	
	świąd w miejscu wstrzyknięcia	
	hipertermia	często
	ból	
	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	
	ciepło w miejscu wstrzyknięcia	
	krwiak w miejscu wstrzyknięcia	
	wysypka w miejscu wstrzyknięcia	
	opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	
	przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	
	zapalenie w miejscu wstrzyknięcia	
	martwica w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne	zwiększenie temperatury ciała	często
	zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej	
	zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	
	zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	
	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	
	zmniejszenie liczby płytek	niezbyt często
	zmniejszenie liczby białych krwinek	często
Zaburzenia psychiczne	depresja	często

* Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4).

† Dotyczy klasy produktów zawierających interferon, patrz poniżej *Tętnicze nadciśnienie płucne*.

§ Dotyczy klasy produktów zawierających interferon

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Choroba grypopodobna występowała u 47% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania objawów grypopodobnych (np. choroby grypopodobnej, dreszczy, hiperpyreksji, bólów, w tym bólów mięśniowo-szkieletowych i bólów mięśni, gorączki) była najwyższa na początku leczenia i na ogół malała w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Spośród pacjentów zgłaszających objawy grypopodobne 90% określało je jako łagodne lub umiarkowane. Żadnego objawu nie uznano za ciężki. Mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w kontrolowanej placebo fazie badania ADVANCE przerwało leczenie z powodu objawów

grypopodobnych. W badaniu otwartym w grupie pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta na produkt Plegridy, oceniono czas do wystąpienia oraz czas utrzymywania się leczonych profilaktycznie objawów grypopodobnych. U pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne, mediana czasu od wstrzyknięcia produktu do wystąpienia tych objawów wynosiła 10 godzin (przedział międzykwartylowy 7 do 16 godzin), natomiast mediana czasu utrzymywania się objawów wynosiła 17 godzin (przedział międzykwartylowy 12 do 22 godzin).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, świąd lub obrzęk) zgłaszało 66% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie w porównaniu do 11% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszaną reakcją w miejscu wstrzyknięcia był rumień. 95% pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszało reakcje łagodne do umiarkowanych. U jednego spośród 1468 pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia, która ustąpiła po zastosowaniu standardowego leczenia.

Nieprawidłowe wartości transaminaz wątrobowych

Częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych była większa u pacjentów stosujących produkt Plegridy niż u pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków poziom enzymów był <3 razy większy od górnej granicy normy (ang. *Upper Limit Normal* ULN). Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (>5 razy ULN) zgłaszano u, odpowiednio, 1% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących placebo oraz u 2% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Plegridy. Zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny zaobserwowano u dwóch pacjentów, którzy przyjęciem produktu Plegridy w ramach badań klinicznych mieli nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. W obu przypadkach nieprawidłowości te powróciły do normy po odstawieniu produktu Plegridy.

Zaburzenia krwi

Zmniejszenie liczby białych krwinek rzędu $<3,0 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia liczba białych krwinek utrzymywała się w granicach normy u pacjentów leczonych produktem Plegridy. Zmniejszenie liczby białych krwinek nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń ani ciężkich zakażeń. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego spadku liczby limfocytów ($<0,5 \times 10^9/l$) ($<1\%$), neutrofilów ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($<1\%$) i płytek ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszono dwa ciężkie przypadki wśród pacjentów leczonych produktem Plegridy: u jednego pacjenta ($<1\%$) wystąpiła ciężka trombocytopenia (liczba płytek $<10 \times 10^9/l$), a u drugiego ($<1\%$) ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). U obu pacjentów wartości wróciły do normy po zaprzestaniu terapii produktem Plegridy. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano nieznaczny spadek średniej liczby czerwonych krwinek. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego zmniejszenia liczby czerwonych krwinek ($<3,3 \times 10^{12}/l$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 16% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 14% pacjentów otrzymujących placebo. U mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioworuchowy, pokrzywka), które szybko ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie przypadki nadwrażliwości, w tym przypadki anafilaksji (częstość nieznana), po podaniu produktu Plegridy.

Depresja i myśli samobójcze

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi wynosiła 8% zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w

grupie placebo. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi była podobna i niska (<1%) zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w grupie placebo.

Napady drgawkowe

Częstość występowania napadów drgawkowych była niska i porównywalna w obu grupach tj. w grupie otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i placebo (<1% w obu grupach).

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach trwania leczenia interferonem beta, w tym kilka lat po jego rozpoczęciu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania pacjenci mogą być hospitalizowani w celu obserwacji i należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony, kod ATC: L03AB13

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu o masie 20 000 Da (mPEG-O-2-metylopropionaldehyd 20 kDa), gdzie stopień podstawienia wynosi jeden mol polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi ok. 44 kDa, z czego część białkowa stanowi ok. 23 kDa.

Mechanizm działania

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie *up-regulation*), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) (w mechanizmie *„down-regulation”*), oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu

zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy w stwardnieniu rozsianym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu o masie 20 kDa na grupie alfa aminowej N-końcowej reszty aminokwasowej.

Interferony stanowią rodzinę naturalnie występujących białek, które wytwarzane są przez komórki w odpowiedzi na bodźce biologiczne i chemiczne i które pośredniczą w licznych odpowiedziach komórek sklasyfikowanych jako przeciwwirusowe, przeciwproliferacyjne i immunomodulacyjne. Farmakologiczne właściwości produktu Plegridy są zgodne z właściwościami interferonu beta-1a i uważa się, że są regulowane przez część białkową cząsteczki.

Odpowiedzi farmakodynamiczne oceniano przez pomiar indukcji genów odpowiadających na interferon, w tym genów kodujących syntetazę 2',5'-oligoadenylową (2',5'-OAS), białko związane z opornością na mykswirusy (MxA) oraz kilka chemokin i cytokin, jak również neopterynę (D-erytro-1, 2, 3,-trihydroksypropylopteryna), będącą produktem enzymu indukowanego przez interferon, GTP-cyklohydrolazy I. Indukcja genów u zdrowych ochotników była większa, jeśli chodzi o szczytowe stężenie w osoczu i ekspozycję (powierzchnia pod krzywą) w przypadku produktu Plegridy niż w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a (podawanego domięśniowo), gdy podawano je w tej samej dawce zależnej od aktywności (6 mln j.m.). Odpowiedź utrzymywała się i była dłuższa po podaniu produktu Plegridy, a zwiększoną odpowiedź wykrywano do 15 dni, podczas gdy w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a do 4 dni. Zwiększone stężenie neopteryny stwierdzano zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących produkt Plegridy, z utrzymującym się i przedłużonym wzrostem przez 10 dni w porównaniu z 5 dniami w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie neopteryny powracało do poziomu wyjściowego po dwutygodniowej przerwie w dawkowaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Plegridy oceniano w kontrolowanym placebo pierwszym roku trwającego 2 lata randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (badanie ADVANCE). 1512 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt Plegridy w dawce 125 mikrogramów, podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych co 2 (n=512) lub 4 (n=500) tygodnie, i porównywano z grupą otrzymującą placebo (n=500).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był roczny wskaźnik rzutów (*annual relapse rate*, ARR) po upływie jednego roku. Plan badania i dane demograficzne dotyczące pacjentów przedstawione są w Tabeli 2.

Brak danych pochodzących z badań skuteczności/bezpieczeństwa, porównujących bezpośrednio pegylowany interferon beta-1a z niepegylowanym interferonem beta-1a, czy z badań z udziałem pacjentów przedstawianych z leczenia niepegylowanym interferonem na pegylowany interferon.

Tabela 2: Plan badania

Plan badania	
Historia choroby	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatnich 3 lat i 1 rzutem w ciągu ostatniego roku, z wynikiem w skali EDSS wynoszącym $\leq 5,0$
Obserwacja	1 rok
Populacja badania	83% - pacjenci wcześniej nieleczeni 47% - pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ostatnim roku 38% - pacjenci z co najmniej 1 zmianą Gd+ na etapie wyjściowym 92% - pacjenci z co najmniej 9 zmianami T2 na etapie wyjściowym 16% - pacjenci z wynikiem w skali EDSS ≥ 4 17% - pacjenci wcześniej leczeni
Charakterystyka populacji na etapie wyjściowym	
Średni wiek (w latach)	37
Średni czas trwania/mediana choroby (w latach)	3,6/2,0
Średnia liczba rzutów w ostatnich 3 latach	2,5
Średni wynik w skali EDSS na etapie wyjściowym	2,5

EDSS: Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: po wzmocnieniu gadolinem

Produkt Plegridy podawany co 2 tygodnie znacznie zmniejszał roczny wskaźnik rzutów (ARR) o 36% w porównaniu do placebo ($p=0,0007$) po upływie jednego roku (Tabela 3), przy czym stałe zmniejszenie ARR obserwowano w podgrupach zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych oraz charakterystyki choroby na etapie wyjściowym. Produkt Plegridy znacznie zmniejszał także ryzyko nawrotu o 39% ($p=0,0003$), ryzyko utrzymującej się progresji niepełnosprawności (inwalidztwa) potwierdzone po 12-tygodniach o 38% ($p=0,0383$), a po 24-tygodniach (analiza *post-hoc*) o 54% ($p=0,0069$), liczbę nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych o 67% ($p<0,0001$), liczbę zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu Gd o 86% ($p<0,0001$) oraz liczbę nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych w porównaniu do placebo o 53% ($p<0,0001$). Efekt terapeutyczny obserwowano już po 6 miesiącach leczenia produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym co 2 tygodnie, wykazując zmniejszenie o 61% ($p<0,0001$) liczby nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z placebo. Pod względem punktów końcowych w postaci nawrotów i wyników badań MRI, produkt Plegridy 125 mikrogramów podawany co 2 tygodnie wykazywał liczbowo większy efekt terapeutyczny od produktu Plegridy podawanego w schemacie dawkowania co 4 tygodnie po roku 1.

Wyniki badań prowadzonych przez 2 lata potwierdziły utrzymującą się skuteczność zaobserwowaną po pierwszym roku badania z kontrolą placebo. Pacjenci otrzymujący produkt Plegridy co 2 tygodnie wykazywali statystycznie znaczące zmniejszenie (w porównaniu z pacjentami otrzymującymi produkt Plegridy co 4 tygodnie przez 2 lata) w analizie *post-hoc* punktów końcowych, obejmujących ARR (24%, $p=0,0209$), ryzyko nawrotu (24%, $p=0,0212$), ryzyko progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 24 tygodniach (36%, $p=0,0459$) oraz punkty końcowe dotyczące wyników badań MRI (nowe/powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych 60%, Gd+ 71% i nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich). W kontynuacyjnym badaniu ATAIN, długoterminowa skuteczność produktu Plegridy utrzymywała się podczas leczenia w okresie do 4 lat, co wykazano na podstawie wskaźników klinicznych i badania MRI oceniających aktywność SM. Spośród 1468 pacjentów, 658 kontynuowało leczenie produktem Plegridy przez przynajmniej 4 lata.

Wyniki badania przedstawione są w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki badań klinicznych i wyniki badań MRI

	Placebo	Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie	Plegridy 125 mikrogramów co 4 tygodnie
Kliniczne punkty końcowe			
Liczba pacjentów	500	512	500
Roczny wskaźników rzutów	0,397	0,256	0,288
Współczynnik występowania 95% CI wartość P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Odsetek pacjentów z nawrotami	0,291	0,187	0,222
HR 95% CI wartość P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,105	0,068	0,068
HR 95% CI wartość P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,084	0,040	0,058
HR 95% CI wartość P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Punkty końcowe MRI			
Liczba pacjentów	476	457	462
Średnia liczba [mediana] nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych (zakres)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Średnia częstość zmian (95% CI) wartość P		0,33 (0,27; 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60; 0,87) p=0,0008
Średnia liczba [mediana] zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd (zakres)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Średnia liczba [mediana] nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (zakres)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Współczynnik ryzyka

CI: Przedział ufności

* Utrzymująca się progresja niepełnosprawności była definiowana jako co najmniej 1-punktowy (≥ 1) wzrost w stosunku do etapu wyjściowego w skali EDSS lub wzrost o 1,5 punktu w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS wynoszącym 0, i utrzymujący się przez 12 / 24 tygodni.

[^]n=477

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie SR się nie powiodło nie byli włączeni do badania.

Podgrupy pacjentów o bardziej aktywnej chorobie definiowano stosując kryteria dotyczące nawrotów i wyników MRI, jak przedstawiono poniżej, z następującymi wynikami skuteczności:

- pacjenci z co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku i co najmniej 9 zmianami w obrazach T2-zależnych lub co najmniej 1 zmianą w obrazie po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) (n=1401): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,39 w przypadku placebo, 0,29 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,25 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie;
Wyniki w tej podgrupie były zgodne z tymi otrzymanymi dla populacji ogólnej.
- pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatniego roku i co najmniej 1 zmianą Gd+ (n=273): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,47 w przypadku placebo, 0,35 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,33 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie.
Wyniki w tej podgrupie były liczbowo zgodne z tymi uzyskanymi w ogólnej populacji, ale nie były znaczące statystycznie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Plegridy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania peginterferonu beta-1a w surowicy jest dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie peginterferonu beta-1a w surowicy było proporcjonalne do dawki w zakresie od 63 do 188 mikrogramów, co obserwowano w badaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek podawanych zdrowym ochotnikom. Farmakokinetyka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym była zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym szczytowe stężenie osiągnęto po 1 do 1,5 dnia od podania dawki. Obserwowane maksymalne stężenie C_{max} ($\pm$ SE) wynosiło 280 ± 79 pg/ml po wielokrotnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie. Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a wartości ekspozycji (AUC_{168h}) były odpowiednio około 4-, 9- i 13-krotnie wyższe, a wartości C_{max} odpowiednio około 2-, 3,5- i 5-krotnie wyższe po podaniu pojedynczych dawek 63 (6 mln j.m.), 125 (12 mln j.m.) i 188 (18 mln j.m.) mikrogramów, w porównaniu z domięśniowym podaniem 30 (6 mln j.m.) mikrogramów niepegylowanego interferonu beta-1a.

Dystrybucja

Po wielokrotnym podskórnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie objętość dystrybucji bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną ($\pm$ SE) wynosiła 481 ± 105 l.

Metabolizm i eliminacja

Uważa się, że główną drogą eliminacji produktu Plegridy jest układ moczowy (nerki). Proces kowalencyjnego sprzężania cząsteczki PEG do białka może zmieniać właściwości *in vivo* niezmodyfikowanego białka, w tym powodować zmniejszenie klirensu nerkowego i proteolizy, wydłużając tym samym okres półtrwania w organizmie. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) peginterferonu beta-1a jest dlatego około 2-krotnie dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a podawanego zdrowym ochotnikom. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym $t_{1/2}$ ($\pm$ SE) peginterferonu beta-1a wynosił 78 ± 15 godzin w stanie stacjonarnym. Średni klirens w stanie stacjonarnym peginterferonu beta-1a wynosił $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Populacje specjalne

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu pojedynczej dawki przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, jak również w końcowym stadium niewydolności nerek) zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC (13-62%) i C_{max} (42-71%) u pacjentów z łagodnym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 50 do ≤ 80 ml/min/1,73m²), umiarkowanym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 30 do < 50 ml/min/1,73m²) i ciężkim (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca < 30 ml/min/1,73m²) upośledzeniem czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca > 80 ml/min/1,73m²). Pacjenci w końcowym stadium niewydolności nerek wymagający hemodializy 2 do 3 razy w tygodniu wykazywali podobne wartości AUC i C_{max} co pacjenci bez zaburzeń czynności nerek. Każda hemodializa zmniejszała stężenie peginterferonu beta-1a o około 24%, co sugeruje, że hemodializa częściowo usuwa peginterferon beta-1a z krążenia układowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki peginterferonu beta-1a u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne u pacjentów powyżej 65. roku życia jest ograniczone. W analizie farmakokinetycznej populacji (u pacjentów do 65. roku życia) nie stwierdzono wpływu wieku na klirens peginterferonu beta-1a.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu płci na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

Rasa

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

W badaniach dawek wielokrotnych podawanego podskórnie peginterferonu beta-1a u małp z rodzaju *Rhesus* w dawkach do 400-krotnie większych (w oparciu o ekspozycję, AUC) od zalecanej dawki terapeutycznej nie zaobserwowano działań innych niż znane łagodne farmakologiczne odpowiedzi na interferon beta-1a, po podaniu pierwszej i drugiej tygodniowej dawki. Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek ograniczone były do 5 tygodni, ponieważ po 3 tygodniach znacznie zmalała ekspozycja ze względu na wytwarzanie przez małpy przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiemu interferonowi beta-1a. Dlatego na podstawie tych badań niemożliwa była ocena długofalowego bezpieczeństwa przewlekłego podawania produktu Plegridy pacjentom.

Mutagenność

Peginterferon beta-1a nie wykazywał mutagenności w badaniach *in vitro* z zastosowaniem testu Ames (test rewersji mutacji bakteryjnych). Test *in vitro* na ludzkich limfocytach nie wykazał działania klastogenego.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego peginterferonu beta-1a u zwierząt. Na podstawie znanych właściwości farmakologicznych interferonu beta-1a i doświadczenia klinicznego oczekuje się, że potencjał rakotwórczy jest niski.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie prowadzono żadnych badań toksycznego wpływu peginterferonu beta-1a na reprodukcję u ciężarnych samic zwierząt. Badania płodności oraz badania rozwoju przeprowadzono na małpach z rodzaju *Rhesus* z użyciem niepegylowanego interferonu beta-1a. Po podaniu bardzo dużych dawek u badanych zwierząt zaobserwowano brak jajczkowania oraz poronienia. Brak danych na temat potencjalnego wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich. Po wielokrotnym podaniu peginterferonu beta-1a dojrzałym płciowo samicom małp zaobserwowano wpływ na długość cyklu miesięczkowego i stężenie progesteronu. Wykazano odwracalność wpływu na długość cyklu miesięczkowego. Nie wiadomo, na ile wiarygodna jest ekstrapolacja tych danych nieklinicznych na ludzi.

W innych badaniach produktów zawierających interferon beta nie wykazano potencjału teratogennego. Dostępne są ograniczone dane dotyczące działania interferonu beta-1a w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Octan sodu, trójwodny
Kwas octowy lodowaty
L-argininy chlorowodorek
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni, pod warunkiem przechowywania bez dostępu światła. W wypadku przechowywania produktu Plegridy w temperaturze pokojowej przez łączny okres 30 dni, produkt należy zużyć lub wyrzucić. Jeśli nie wiadomo, jak długo produkt Plegridy był przechowywany w temperaturze pokojowej, lek należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dodatkowe informacje na temat przechowywania w temperaturze pokojowej (do 25°C) - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana ampułko-strzykawka (szkło typu I) o pojemności 1 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej i termoplastyczną i polipropylenową sztywną nasadką zabezpieczającą igłę. Strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Wielkość opakowania: pudełko tekturowe zawiera 2 lub 6 ampułko-strzykawek (z szarą etykietą) z dawką 125 mikrogramów na szczelnie zamkniętej plastikowej tacy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/003
EU/1/14/934/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 63 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.
Plegridy 94 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 63-mikrogramowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.
Każdy 94-mikrogramowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.

*Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu jako łącznika.

Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych ani niepegylowanych z tej samej grupy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 0,13 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Plegridy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Wykazano, że produkt Plegridy jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu Plegridy wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności produktu

Plegridy stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami). Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Plegridy wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni).

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni) (patrz Tabela 1). Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy).

Tabela 1: Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia

Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na wstrzykiwaczu
Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy
Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie (14 dni)

Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwpalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem (patrz punkt 4.8).

W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.

- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem.
- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek produktu Plegridy w odstępie krótszym niż 7 dni.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Plegridy u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności nerek

Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Plegridy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.

Sposób podawania

Produkt Plegridy przeznaczony jest do podawania podskórnego.

Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu wstrzykiwacza. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo.

Każdy wstrzykiwacz produktu Plegridy dostarczany jest z przymocowaną igłą. Wstrzykiwacze przeznaczone są do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (przez około 30 minut). Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu Plegridy.

Nie należy używać wstrzykiwacza z produktem Plegridy, jeżeli w okienku stanu wstrzyknięcia nie są widoczne zielone paski. Wstrzykiwacza z produktem Plegridy nie należy używać, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn widoczny w okienku musi być klarowny i bezbarwny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rozpoczęcie leczenia u kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6);
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie wątroby

Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia produktem Plegridy obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Depresja

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.3). W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych.

Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji lub ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie produktu Plegridy i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego produktem Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia. Decyzja o tym, czy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od rozległości zmian (patrz punkt 4.8).

Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej

U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowate kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania produktu Plegridy.

Ciężka niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność podając produkt Plegridy pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic microangiopathy TMA*)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów)

w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Plegridy.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz wykonanie badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii produktem Plegridy, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań.

Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek.

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.

Napady drgawkowe

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki (patrz punkt 4.8).

Choroba serca

U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiaryowość, należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.

Immunogenność

Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności.

U 3% pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie MRI ani na progresję niepełnosprawności).

Zaburzenia czynności wątroby

W wypadku podawania produktu Plegridy pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zawartość sodu

Każda strzykawka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) jonów sodu i dlatego uznaje się, że produkt jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji. Z badań klinicznych wynika, że u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym można stosować produkt Plegridy i kortykosteroidy podczas nawrotów. Donoszono, że u ludzi i zwierząt interferony zmniejszają aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność, podając produkt Plegridy w skojarzeniu z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, których klirens w dużym stopniu zależy od wątrobowego cytochromu P-450, takimi jak: niektóre grupy leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas leczenia produktem Plegridy, należy poinformować ją o możliwych zagrożeniach i rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 5.3). U pacjentek z dużą częstością nawrotów choroby przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko ciężkiego nawrotu po przerwaniu leczenia produktem Plegridy w przypadku ciąży względem ewentualnego zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia.

Ciąża

Informacje na temat stosowania produktu Plegridy u kobiet w ciąży są ograniczone. Dostępne dane wskazują na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peginterferon beta-1a przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt Plegridy.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u ludzi. U zwierząt po podaniu bardzo dużych dawek zaobserwowano brak jajczkowania (patrz punkt 5.3). Brak danych na temat wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdarzenia niepożądane zależne od ośrodkowego układu nerwowego, a związane ze stosowaniem interferonu beta, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADR) (występujących częściej niż w przypadku stosowania placebo) po podaniu podskórnie produktu Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów.

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanim prowadzącym do odstawienia produktu Plegridy 125 mikrogramów podawanego podskórnie co 2 tygodnie była choroba grypopodobna (<1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, łącznie 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 278 tygodni, co odpowiadało całkowitemu czasowi ekspozycji 4217 pacjentolat. 1285 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez co najmniej 1 rok, 1124 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 2 lata, 947 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 3 lata, a 658 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 4 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2.) badania ADVANCE i kontynuacyjnego badania ATTAIN (leczenie trwające do 4 lat) były zgodne z doświadczeniem uzyskanym podczas trwającej 1 rok fazy z kontrolą placebo badania ADVANCE.

W tabeli podsumowano działania niepożądane (częstość występowania większa niż w przypadku placebo i z uzasadnionym podejrzeniem istnienia związku przyczynowo-skutkowego), które wystąpiły u 512 pacjentów leczonych produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym podskórnie co 2 tygodnie i u 500 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 48 tygodni.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	niezbyt często
	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości	niezbyt często
	anafilaksja	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	tętnicze nadciśnienie płucne [†]	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie [§]	często
	świąd	
	pokrzywka	niezbyt często

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	bardzo często
	bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	rumień w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często
	choroba grypopodobna	
	gorączka	
	dreszcze	
	ból w miejscu wstrzyknięcia	
	osłabienie	
	świąd w miejscu wstrzyknięcia	
	hipertermia	często
	ból	
	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	
	ciepło w miejscu wstrzyknięcia	
	krwiak w miejscu wstrzyknięcia	
	wysypka w miejscu wstrzyknięcia	
	opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	
	przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	
	zapalenie w miejscu wstrzyknięcia	
	martwica w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne	zwiększenie temperatury ciała	często
	zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej	
	zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	
	zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	
	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	
	zmniejszenie liczby płytek	niezbyt często
	zmniejszenie liczby białych krwinek	często
Zaburzenia psychiczne	depresja	często

* Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4).

† Dotyczy klasy produktów zawierających interferon, patrz poniżej *Tętnicze nadciśnienie płucne*.

§ Dotyczy klasy produktów zawierających interferon

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Choroba grypopodobna występowała u 47% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania objawów grypopodobnych (np. choroby grypopodobnej, dreszczy, hiperpyreksji, bólów, w tym bólów mięśniowo-szkieletowych i bólów mięśni, gorączki) była najwyższa na początku leczenia i na ogół malała w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Spośród pacjentów zgłaszających objawy grypopodobne 90% określało je jako łagodne lub umiarkowane. Żadnego objawu nie uznano za ciężki. Mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w kontrolowanej placebo fazie badania ADVANCE przerwało leczenie z powodu objawów

grypopodobnych. W badaniu otwartym w grupie pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta na produkt Plegridy, oceniono czas do wystąpienia oraz czas utrzymywania się leczonych profilaktycznie objawów grypopodobnych. U pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne, mediana czasu od wstrzyknięcia produktu do wystąpienia tych objawów wynosiła 10 godzin (przedział międzykwartylowy 7 do 16 godzin), natomiast mediana czasu utrzymywania się objawów wynosiła 17 godzin (przedział międzykwartylowy 12 do 22 godzin).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, świąd lub obrzęk) zgłaszało 66% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie w porównaniu do 11% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszaną reakcją w miejscu wstrzyknięcia był rumień. 95% pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszało reakcje łagodne do umiarkowanych. U jednego spośród 1468 pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia, która ustąpiła po zastosowaniu standardowego leczenia.

Nieprawidłowe wartości transaminaz wątrobowych

Częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych była większa u pacjentów stosujących produkt Plegridy niż u pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków poziom enzymów był <3 razy większy od górnej granicy normy (ang. *Upper Limit Normal* ULN). Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (>5 razy ULN) zgłaszano u, odpowiednio, 1% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących placebo oraz u 2% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Plegridy. Zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny zaobserwowano u dwóch pacjentów, którzy przed przyjęciem produktu Plegridy w ramach badań klinicznych mieli nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. W obu przypadkach nieprawidłowości te powróciły do normy po odstawieniu produktu Plegridy.

Zaburzenia krwi

Zmniejszenie liczby białych krwinek rzędu $<3,0 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia liczba białych krwinek utrzymywała się w granicach normy u pacjentów leczonych produktem Plegridy. Zmniejszenie liczby białych krwinek nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń ani ciężkich zakażeń. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego spadku liczby limfocytów ($<0,5 \times 10^9/l$) ($<1\%$), neutrofilów ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($<1\%$) i płytek ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszono dwa ciężkie przypadki wśród pacjentów leczonych produktem Plegridy: u jednego pacjenta ($<1\%$) wystąpiła ciężka trombocytopenia (liczba płytek $<10 \times 10^9/l$), a u drugiego ($<1\%$) ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). U obu pacjentów wartości wróciły do normy po zaprzestaniu terapii produktem Plegridy. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano nieznaczny spadek średniej liczby czerwonych krwinek. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego zmniejszenia liczby czerwonych krwinek ($<3,3 \times 10^{12}/l$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 16% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 14% pacjentów otrzymujących placebo. U mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioworuchowy, pokrzywka), które szybko ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie przypadki nadwrażliwości, w tym przypadki anafilaksji (częstość nieznana), po podaniu produktu Plegridy.

Depresja i myśli samobójcze

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi wynosiła 8% zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak

i w grupie placebo. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi była podobna i niska (<1%) zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w grupie placebo.

Napady drgawkowe

Częstość występowania napadów drgawkowych była niska i porównywalna w obu grupach, tj. w grupie otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i placebo (<1% w obu grupach).

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach trwania leczenia interferonem beta, w tym kilka lat po jego rozpoczęciu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania pacjenci mogą być hospitalizowani w celu obserwacji i należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony, kod ATC: L03AB13

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu o masie 20 000 Da (mPEG-O-2-metylopropionaldehyd 20 kDa), gdzie stopień podstawienia wynosi jeden mol polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi ok. 44 kDa, z czego część białkowa stanowi ok. 23 kDa.

Mechanizm działania

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie *up-regulation*), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) (w mechanizmie „*down-regulation*”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu

zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy w stwardnieniu rozsianym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu o masie 20 kDa na grupie alfa aminowej N-końcowej reszty aminokwasowej.

Interferony stanowią rodzinę naturalnie występujących białek, które wytwarzane są przez komórki w odpowiedzi na bodźce biologiczne i chemiczne i które pośredniczą w licznych odpowiedziach komórek sklasyfikowanych jako przeciwwirusowe, przeciwproliferacyjne i immunomodulacyjne. Farmakologiczne właściwości produktu Plegridy są zgodne z właściwościami interferonu beta-1a i uważa się, że są regulowane przez część białkową cząsteczki.

Odpowiedzi farmakodynamiczne oceniano przez pomiar indukcji genów odpowiadających na interferon, w tym genów kodujących syntetazę 2',5'-oligoadenylową (2',5'-OAS), białko związane z opornością na mykswirusy (MxA) oraz kilka chemokin i cytokin, jak również neopterynę (D-erytro-1, 2, 3,-trihydroksypropylopteryna), będącą produktem enzymu indukowanego przez interferon, GTP-cyklohydrolazy I. Indukcja genów u zdrowych ochotników była większa, jeśli chodzi o szczytowe stężenie w osoczu i ekspozycję (powierzchnia pod krzywą) w przypadku produktu Plegridy niż w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a (podawanego domięśniowo), gdy podawano je w tej samej dawce zależnej od aktywności (6 mln j.m.). Odpowiedź utrzymywała się i była dłuższa po podaniu produktu Plegridy, a zwiększoną odpowiedź wykrywano do 15 dni, podczas gdy w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a do 4 dni. Zwiększone stężenie neopteryny stwierdzano zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących produkt Plegridy, z utrzymującym się i przedłużonym wzrostem przez 10 dni w porównaniu z 5 dniami w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie neopteryny powracało do poziomu wyjściowego po dwutygodniowej przerwie w dawkowaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Plegridy oceniano w kontrolowanym placebo pierwszym roku trwającego 2 lata randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (badanie ADVANCE). 1512 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt Plegridy w dawce 125 mikrogramów, podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych co 2 (n=512) lub 4 (n=500) tygodnie i porównywano z grupą otrzymującą placebo (n=500).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był roczny wskaźnik rzutów (*annual relapse rate*, ARR) po upływie jednego roku. Plan badania i dane demograficzne dotyczące pacjentów przedstawione są w Tabeli 2.

Brak danych pochodzących z badań skuteczności/bezpieczeństwa, porównujących bezpośrednio pegylowany interferon beta-1a z niepegylowanym interferonem beta-1a, czy z badań z udziałem pacjentów przedstawianych z leczenia niepegylowanym interferonem na pegylowany interferon.

Tabela 2: Plan badania

Plan badania	
Historia choroby	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatnich 3 lat i 1 rzutem w ciągu ostatniego roku, z wynikiem w skali EDSS wynoszącym $\leq 5,0$
Obserwacja	1 rok
Populacja badania	83% - pacjenci wcześniej nieleczeni 47% - pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ostatnim roku 38% - pacjenci z co najmniej 1 zmianą Gd+ na etapie wyjściowym 92% - pacjenci z co najmniej 9 zmianami T2 na etapie wyjściowym 16% - pacjenci z wynikiem w skali EDSS ≥ 4 17% - pacjenci wcześniej leczeni
Charakterystyka populacji na etapie wyjściowym	
Średni wiek (w latach)	37
Średni czas trwania/mediana choroby (w latach)	3,6/2,0
Średnia liczba rzutów w ostatnich 3 latach	2,5
Średni wynik w skali EDSS na etapie wyjściowym	2,5

EDSS: Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: po wzmocnieniu gadolinem

Produkt Plegridy podawany co 2 tygodnie znacznie zmniejszał roczny wskaźnik rzutów (ARR) o 36% w porównaniu do placebo ($p=0,0007$) po upływie jednego roku (Tabela 3), przy czym stałe zmniejszenie ARR obserwowano w podgrupach zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych oraz charakterystyki choroby na etapie wyjściowym. Produkt Plegridy znacznie zmniejszał także ryzyko nawrotu o 39% ($p=0,0003$), ryzyko utrzymującej się progresji niepełnosprawności (inwalidztwa) potwierdzone po 12-tygodniach o 38% ($p=0,0383$), a po 24-tygodniach (analiza *post-hoc*) o 54% ($p=0,0069$), liczbę nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych o 67% ($p<0,0001$), liczbę zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu Gd o 86% ($p<0,0001$) oraz liczbę nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych w porównaniu do placebo o 53% ($p<0,0001$). Efekt terapeutyczny obserwowano już po 6 miesiącach leczenia, produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym co 2 tygodnie wykazując zmniejszenie o 61% ($p<0,0001$) liczby nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z placebo. Pod względem punktów końcowych w postaci nawrotów i wyników badań MRI, produkt Plegridy 125 mikrogramów podawany co 2 tygodnie wykazywał liczbowo większy efekt terapeutyczny od produktu Plegridy podawanego w schemacie dawkowania co 4 tygodnie po roku 1.

Wyniki badań prowadzonych przez 2 lata potwierdziły utrzymującą się skuteczność zaobserwowaną po pierwszym roku badania z kontrolą placebo. Pacjenci otrzymujący produkt Plegridy co 2 tygodnie wykazywali statystycznie znaczące zmniejszenie (w porównaniu z pacjentami otrzymującymi produkt Plegridy co 4 tygodnie przez 2 lata) w analizie *post-hoc* punktów końcowych, obejmujących ARR (24%, $p=0,0209$), ryzyko nawrotu (24%, $p=0,0212$), ryzyko progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 24 tygodniach (36%, $p=0,0459$) oraz punkty końcowe dotyczące wyników badań MRI (nowe/powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych 60%, Gd+ 71% i nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich). W kontynuacyjnym badaniu ATTAIN, długoterminowa skuteczność produktu Plegridy utrzymywała się podczas leczenia w okresie do 4 lat, co wykazano na podstawie wskaźników klinicznych i badania MRI oceniających aktywność SM. Spośród 1468 pacjentów, 658 kontynuowało leczenie produktem Plegridy przez przynajmniej 4 lata.

Wyniki badania przedstawione są w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki badań klinicznych i wyniki badań MRI

	Placebo	Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie	Plegridy 125 mikrogramów co 4 tygodnie
Kliniczne punkty końcowe			
Liczba pacjentów	500	512	500
Roczny wskaźników rzutów	0,397	0,256	0,288
Współczynnik występowania 95% CI wartość P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Odsetek pacjentów z nawrotami	0,291	0,187	0,222
HR 95% CI wartość P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,105	0,068	0,068
HR 95% CI wartość P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,084	0,040	0,058
HR 95% CI wartość P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Punkty końcowe MRI			
Liczba pacjentów	476	457	462
Średnia liczba [mediana] nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych (zakres)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Średnia częstość zmian (95% CI) wartość P		0,33 (0,27; 0,40) p<0,0001	0,72 (0,60; 0,87) p=0,0008
Średnia liczba [mediana] zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd (zakres)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Średnia liczba [mediana] nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (zakres)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Współczynnik ryzyka

CI: Przedział ufności

* Utrzymująca się progresja niepełnosprawności była definiowana jako co najmniej 1-punktowy (≥ 1) wzrost w stosunku do etapu wyjściowego w skali EDSS lub wzrost o 1,5 punktu w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS wynoszącym 0, i utrzymujący się przez 12 / 24 tygodni.

[^]n=477

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie SR się nie powiodło nie byli włączeni do badania.

Podgrupy pacjentów o bardziej aktywnej chorobie definiowano stosując kryteria dotyczące nawrotów i wyników MRI, jak przedstawiono poniżej, z następującymi wynikami skuteczności:

- pacjenci z co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku i co najmniej 9 zmianami w obrazach T2-zależnych lub co najmniej 1 zmianą w obrazie po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) (n=1401): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,39 w przypadku placebo, 0,29 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,25 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie;
Wyniki w tej podgrupie były zgodne z tymi otrzymanymi dla populacji ogólnej.
- pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatniego roku i co najmniej 1 zmianą Gd+ (n=273): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,47 w przypadku placebo, 0,35 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,33 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie.
Wyniki w tej podgrupie były liczbowo zgodne z tymi uzyskanymi w ogólnej populacji, ale nie były znaczące statystycznie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Plegridy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania peginterferonu beta-1a w surowicy jest dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie peginterferonu beta-1a w surowicy było proporcjonalne do dawki w zakresie od 63 do 188 mikrogramów, co obserwowano w badaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek podawanych zdrowym ochotnikom. Farmakokinetyka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym była zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym szczytowe stężenie osiągnęto po 1 do 1,5 dnia od podania dawki. Obserwowane maksymalne stężenie C_{max} ($\pm$ SE) wynosiło 280 ± 79 pg/ml po wielokrotnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie.

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a wartości ekspozycji (AUC_{168h}) były odpowiednio około 4-, 9- i 13-krotnie wyższe, a wartości C_{max} odpowiednio około 2-, 3,5- i 5-krotnie wyższe po podaniu pojedynczych dawek 63 (6 mln j.m.), 125 (12 mln j.m.) i 188 (18 mln j.m.) mikrogramów, w porównaniu z domięśniowym podaniem 30 (6 mln j.m.) mikrogramów niepegylowanego interferonu beta-1a.

Dystrybucja

Po wielokrotnym podskórnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie objętość dystrybucji bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną ($\pm$ SE) wynosiła 481 ± 105 l.

Metabolizm i eliminacja

Uważa się, że główną drogą eliminacji produktu Plegridy jest układ moczowy (nerki). Proces kowalencyjnego sprzężania cząsteczki PEG do białka może zmieniać właściwości *in vivo* niezmodyfikowanego białka, w tym powodować zmniejszenie klirensu nerkowego i proteolizy, wydłużając tym samym okres półtrwania w organizmie. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) peginterferonu beta-1a jest dlatego około 2-krotnie dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a podawanego zdrowym ochotnikom. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym $t_{1/2}$ ($\pm$ SE) peginterferonu beta-1a wynosił 78 ± 15 godzin w stanie stacjonarnym. Średni klirens w stanie stacjonarnym peginterferonu beta-1a wynosił $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Populacje specjalne

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu pojedynczej dawki przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, jak również w końcowym stadium niewydolności nerek) zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC (13-62%) i $C_{\max}$ (42-71%) u pacjentów z łagodnym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 50 do ≤ 80 ml/min/1,73m²), umiarkowanym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 30 do < 50 ml/min/1,73m²) i ciężkim (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca < 30 ml/min/1,73m²) upośledzeniem czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca > 80 ml/min/1,73m²). Pacjenci w końcowym stadium niewydolności nerek wymagający hemodializy 2 do 3 razy w tygodniu wykazywali podobne wartości AUC i $C_{\max}$ co pacjenci bez zaburzeń czynności nerek. Każda hemodializa zmniejszała stężenie peginterferonu beta-1a o około 24%, co sugeruje, że hemodializa częściowo usuwa peginterferon beta-1a z krążenia układowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki peginterferonu beta-1a u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne u pacjentów powyżej 65. roku życia jest ograniczone. W analizie farmakokinetycznej populacji (u pacjentów do 65. roku życia) nie stwierdzono wpływu wieku na klirens peginterferonu beta-1a.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu płci na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

Rasa

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

W badaniach dawek wielokrotnych podawanego podskórnie peginterferonu beta-1a u małp z rodzaju *Rhesus* w dawkach do 400-krotnie większych (w oparciu o ekspozycję, AUC) od zalecanej dawki terapeutycznej nie zaobserwowano działań innych niż znane łagodne farmakologiczne odpowiedzi na interferon beta-1a, po podaniu pierwszej i drugiej tygodniowej dawki. Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek ograniczone były do 5 tygodni, ponieważ po 3 tygodniach znacznie zmalała ekspozycja ze względu na wytwarzanie przez małpy przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiemu interferonowi beta-1a. Dlatego na podstawie tych badań niemożliwa była ocena długofalowego bezpieczeństwa przewlekłego podawania produktu Plegridy pacjentom.

Mutagenność

Peginterferon beta-1a nie wykazywał mutagenności w badaniach *in vitro* z zastosowaniem testu Ames (test rewersji mutacji bakteryjnych). Test *in vitro* na ludzkich limfocytach nie wykazał działania klastogenego.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego peginterferonu beta-1a u zwierząt. Na podstawie znanych właściwości farmakologicznych interferonu beta-1a i doświadczenia klinicznego oczekuje się, że potencjał rakotwórczy jest niski.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie prowadzono żadnych badań toksycznego wpływu peginterferonu beta-1a na reprodukcję u ciężarnych samic zwierząt. Badania płodności oraz badania rozwoju przeprowadzono na małpach z rodzaju *Rhesus* z użyciem niepegylowanego interferonu beta-1a. Po podaniu bardzo dużych dawek u badanych zwierząt zaobserwowano brak jajczkowania oraz poronienia. Brak danych na temat potencjalnego wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich. Po wielokrotnym podaniu peginterferonu beta-1a dojrzałym płciowo samicom małp zaobserwowano wpływ na długość cyklu miesięczkowego i stężenie progesteronu. Wykazano odwracalność wpływu na długość cyklu miesięczkowego. Nie wiadomo, na ile wiarygodna jest ekstrapolacja tych danych nieklinicznych na ludzi.

W innych badaniach produktów zawierających interferon beta nie wykazano potencjału teratogennego. Dostępne są ograniczone dane dotyczące działania interferonu beta-1a w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Octan sodu, trójwodny
Kwas octowy lodowaty
L-argininy chlorowodorek
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni, pod warunkiem przechowywania bez dostępu światła. W wypadku przechowywania produktu Plegridy w temperaturze pokojowej przez łączny okres 30 dni, produkt należy zużyć lub wyrzucić. Jeśli nie wiadomo, jak długo produkt Plegridy był przechowywany w temperaturze pokojowej, lek należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dodatkowe informacje na temat przechowywania w temperaturze pokojowej (do 25°C) - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka produktu Plegridy znajduje się w sprężynowym wstrzykiwaczu zwanym Plegridy Pen, przeznaczonym do jednorazowego użytku. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza to szklana ampułko-strzykawka (szkło typu I) o pojemności 1 ml, która wyposażona jest w korek z gumy bromobutyłowej i termoplastyczną, polipropylenową nasadkę zabezpieczającą igłę, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Zestaw do rozpoczynania leczenia zawiera wstrzykiwacz 63 mikrogramy (Pen z pomarańczową etykietą, pierwsza dawka) oraz 1 wstrzykiwacz 94 mikrogramy (Pen z niebieską etykietą, druga dawka) na szczelnie zamkniętych plastikowych tacach.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 125 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 125-mikrogramowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a* w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Moc dawki wskazuje na ilość interferonu beta-1a w cząsteczce peginterferonu beta-1a bez uwzględnienia dołączonej grupy PEG.

*Substancja czynna, peginterferon beta-1a, jest interferonem beta-1a, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego, kowalencyjnie sprzężonym z metoksypolietylenoglikolem o masie 20 000 daltonów (20 kDa) z użyciem O-2-metylopropionaldehydu jako łącznika.

Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z mocą innych białek pegylowanych ani niepegylowanych z tej samej grupy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 0,13 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Klarowny i bezbarwny roztwór o pH 4,5-5,1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Plegridy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane pod nadzorem lekarza, mającego doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Wykazano, że produkt Plegridy jest bardziej skuteczny niż placebo. Bezpośrednie dane porównawcze dla produktu Plegridy wobec niepegylowanego interferonu beta lub dane dotyczące skuteczności produktu Plegridy stosowanego po wcześniejszym leczeniu niepegylowanym interferonem beta nie są dostępne. Należy to wziąć pod uwagę, dokonując w trakcie leczenia zmiany stosowanego interferonu (zamiana między pegylowanymi i niepegylowanymi interferonami). Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Plegridy wynosi 125 mikrogramów we wstrzyknięciu podskórnym, co 2 tygodnie (14 dni).

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce (dzień 0), zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce (dzień 14.) i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce (dzień 28.). Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (14 dni) (patrz Tabela 1). Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy).

Tabela 1: Dostosowywanie dawki podczas rozpoczynania leczenia

Dawka	Czas podania dawki*	Ilość (w mikrogramach)	Kolor etykiety na wstrzykiwaczu
Dawka 1.	Dzień 0	63	pomarańczowy
Dawka 2.	Dzień 14.	94	niebieski
Dawka 3.	Dzień 28.	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie (14 dni)

Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwzapalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem (patrz punkt 4.8).

W razie pominięcia dawki, należy ją podać możliwie jak najszybciej.

- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało co najmniej 7 dni: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Leczenie można następnie kontynuować, przyjmując następną dawkę zgodnie z dotychczasowym harmonogramem.
- Jeżeli do następnej planowanej dawki pozostało mniej niż 7 dni: należy rozpocząć nowy dwutygodniowy schemat dawkowania, z początkiem w dniu przyjęcia pominiętej dawki. Nie należy podawać pacjentowi dwóch dawek produktu Plegridy w odstępie krótszym niż 7 dni.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Plegridy u pacjentów powyżej 65. roku życia nie są wystarczająco zbadane ze względu na ograniczoną liczbę takich pacjentów włączonych do badań klinicznych.

Zaburzenia czynności nerek

Jak wynika z danych pochodzących z badań z udziałem pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek oraz w końcowym stadium niewydolności nerek, dostosowywanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Plegridy nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak danych.

Sposób podawania

Produkt Plegridy przeznaczony jest do podawania podskórnego.

Zaleca się, aby wykwalifikowany personel medyczny przeszkolił pacjenta w zakresie prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych przy użyciu wstrzykiwacza. Pacjentów należy poinformować, aby zmieniali miejsce wstrzyknięć podskórnych. Wstrzyknięcia podskórne zwykle wykonuje się w brzuch, ramię lub udo.

Każdy wstrzykiwacz produktu Plegridy dostarczany jest z przymocowaną igłą. Wstrzykiwacze przeznaczone są do jednorazowego użytku i po użyciu należy je wyrzucić.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Po wyjęciu z lodówki, należy pozwolić, aby produkt Plegridy przed podaniem ogrzał się do temperatury pokojowej (przez około 30 minut). Nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda, w celu ogrzania produktu Plegridy.

Nie należy używać wstrzykiwacza z produktem Plegridy, jeżeli w okienku stanu wstrzyknięcia nie są widoczne zielone paski. Wstrzykiwacza z produktem Plegridy nie należy używać, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub jeżeli widoczne są pływające cząstki. Płyn widoczny w okienku musi być klarowny i bezbarwny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Rozpoczęcie leczenia u kobiety w ciąży (patrz punkt 4.6);
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie wątroby

Podczas leczenia produktami leczniczymi zawierającymi interferon beta zgłaszano zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i rzadkie przypadki ciężkiej niewydolności wątroby. Podczas leczenia produktem Plegridy obserwowano zwiększone stężenie enzymów wątrobowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Depresja

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z występującymi w przeszłości zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.3). W populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz podczas stosowania interferonu depresja występuje ze zwiększoną częstością. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu każdego objawu depresji i (lub) myśli samobójczych.

Pacjentów wykazujących objawy depresji należy ściśle monitorować podczas terapii i odpowiednio leczyć. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, włączając anafilaksję, jako rzadkie powikłania leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe anafilaksji lub ciężkiej nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie

produktu Plegridy i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy wznowiać leczenia produktem Plegridy (patrz punkt 4.8).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas podskórnego stosowania interferonu beta zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy przeszkolić w aseptycznym wykonywaniu wstrzyknięć. Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza jeśli wystąpią reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem, jeśli dojdzie do jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, któremu może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia. U jednego pacjenta leczonego produktem Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia. Decyzja o tym, czy przerwać leczenie po wystąpieniu martwicy w jednym miejscu, zależy od rozległości zmian (patrz punkt 4.8).

Zmniejszenie liczby komórek w krwi obwodowej

U pacjentów przyjmujących interferon beta zgłaszano zmniejszenie liczby wszystkich rodzajów komórek krwi obwodowej, w tym, w rzadkich wypadkach, pancytopenię oraz ciężką trombocytopenię. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano cytopenię, w tym, w rzadkich wypadkach, ciężką neutropenię i trombocytopenię. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zmniejszenia liczby komórek krwi obwodowej (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczki (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowate kłębuszkowe zapalenie nerek (MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach terapii i mogą one występować po kilku latach leczenia interferonem beta. Zaleca się okresowe monitorowanie pod kątem wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęk, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego. Rozważyć także należy przerwanie podawania produktu Plegridy.

Ciężka niewydolność nerek

Należy zachować ostrożność podając produkt Plegridy pacjentom z ciężką niewydolnością nerek.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *Thrombotic microangiopathy TMA*)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występujące pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet po kilku latach od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony centralnego układu nerwowego (np. splątanie, niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy z powodu hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W przypadku rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne zastosowanie leczenia (rozważyć wymianę osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Plegridy.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Z leczeniem interferonami związane są nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Z tego względu oprócz rutynowych badań wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, zaleca się również wykonanie pełnej morfologii krwi obwodowej, w tym oceny układu białokrwinkowego i liczby płytek oraz badań biochemicznych krwi, w tym badań czynności wątroby (np. aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT)), przed rozpoczęciem leczenia oraz w regularnych odstępach czasu po rozpoczęciu terapii produktem Plegridy, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie tych badań.

Pacjenci z zahamowaniem czynności szpiku mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania morfologii krwi, w tym układu białokrwinkowego i liczby płytek.

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta obserwowano niedoczynność i nadczynność tarczycy. Zaleca się regularne badanie czynności tarczycy u pacjentów z zaburzeniami tarczycy w wywiadzie lub wedle wskazań klinicznych.

Napady drgawkowe

Produkt Plegridy należy podawać ostrożnie pacjentom z napadami drgawkowymi w wywiadzie, pacjentom, którzy stosują produkty przeciwpadaczkowe, zwłaszcza gdy nie zapewniają one wystarczającej kontroli padaczki (patrz punkt 4.8).

Choroba serca

U pacjentów przyjmujących interferon beta obserwowano pogorszenie choroby serca. Częstość zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego była podobna w grupie otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i w grupie otrzymującej placebo (7% w obu grupach). Nie zgłaszano ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w badaniu ADVANCE. Pacjentów z występującymi wcześniej poważnymi chorobami serca, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, choroba wieńcowa lub niemiaryowość, należy jednak monitorować pod kątem pogorszenia się choroby serca, zwłaszcza na początku leczenia.

Immunogenność

Organizm pacjenta może wytworzyć przeciwciała przeciw produktowi Plegridy. Z danych pochodzących od pacjentów leczonych tym lekiem przez okres do 2 lat wynika, że u mniej niż 1% (5/715) tych chorych powstały neutralizujące przeciwciała skierowane przeciwko interferonowi beta-1a zawartemu w peginterferonie beta-1a utrzymujące się na stałym poziomie. Przeciwciała neutralizujące mogą zmniejszać skuteczność kliniczną. Wytworzenie przeciwciał skierowanych przeciwko interferonowi w peginterferonie beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną, aczkolwiek analiza była ograniczona ze względu na niską częstość występowania immunogenności.

U 3% pacjentów (18/681) powstały utrzymujące się przeciwciała przeciwko pegylowanej składowej peginterferonu beta-1a. W przeprowadzonym badaniu klinicznym wytworzenie przeciwciał przeciwko pegylowanej grupie peginterferonu beta-1a nie miało zauważalnego wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność kliniczną (w tym na roczny wskaźnik rzutów, ogniska uszkodzenia w obrazie MRI ani na progresję niepełnosprawności).

Zaburzenia czynności wątroby

W wypadku podawania produktu Plegridy pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność i ściśle ich monitorować. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zawartość sodu

Każda strzykawka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) jonów sodu i dlatego uznaje się, że produkt jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzano badań dotyczących interakcji. Z badań klinicznych wynika, że u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym można stosować produkt Plegridy i kortykosteroidy podczas nawrotów. Donoszono, że u ludzi i zwierząt interferony zmniejszają aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność, podając produkt Plegridy w skojarzeniu z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, których klirens w dużym stopniu zależy od wątrobowego cytochromu P-450, takimi jak: niektóre grupy leków przeciwpadaczkowych i przeciwnadciśnieniowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub planuje ciążę podczas leczenia produktem Plegridy, należy poinformować ją o możliwych zagrożeniach i rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 5.3). U pacjentek z dużą częstością nawrotów choroby przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko ciężkiego nawrotu po przerwaniu leczenia produktem Plegridy w przypadku ciąży względem ewentualnego zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia.

Ciąża

Informacje na temat stosowania produktu Plegridy u kobiet w ciąży są ograniczone. Dostępne dane wskazują na możliwe zwiększone ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy peginterferon beta-1a przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić produkt Plegridy.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u ludzi. U zwierząt po podaniu bardzo dużych dawek zaobserwowano brak jajczkowania (patrz punkt 5.3). Brak danych na temat wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdarzenia niepożądane zależne od ośrodkowego układu nerwowego, a związane ze stosowaniem interferonu beta, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (ADR) (występujących częściej niż w przypadku stosowania placebo) po podaniu podskórnie produktu Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie należały: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów.

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do odstawienia produktu Plegridy 125 mikrogramów podawanego podskórnie co 2 tygodnie była choroba grypopodobna (<1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, łącznie 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 278 tygodni, co odpowiadało całkowitemu czasowi ekspozycji 4217 pacjentolat. 1285 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez co najmniej 1 rok, 1124 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 2 lata, 947 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 3 lata, a 658 pacjentów otrzymywało produkt przez co najmniej 4 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2.) badania ADVANCE i kontynuacyjnego badania ATTAİN (leczenie trwające do 4 lat) były zgodne z doświadczeniem uzyskanym podczas trwającej 1 rok fazy z kontrolą placebo badania ADVANCE.

W tabeli podsumowano działania niepożądane (częstość występowania większa niż w przypadku placebo i z uzasadnionym podejrzeniem istnienia związku przyczynowo-skutkowego), które wystąpiły u 512 pacjentów leczonych produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym podskórnie co 2 tygodnie i u 500 pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 48 tygodni.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z terminologią MedDRA oraz klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych jest wyrażona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	niezbyt często
	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)*	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości	niezbyt często
	anafilaksja	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	tętniczne nadciśnienie płucne [†]	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie [§]	często
	świąd	
	pokrzywka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	bardzo często
	bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany	rumień w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często

	choroba grypopodobna	często
	gorączka	
	dreszcze	
	ból w miejscu wstrzyknięcia	
	osłabienie	
	świąd w miejscu wstrzyknięcia	
	hipertermia	
	ból	
	obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	
	ciepło w miejscu wstrzyknięcia	
	krwiak w miejscu wstrzyknięcia	
	wysypka w miejscu wstrzyknięcia	
	opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia	
	przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	
	zapalenie w miejscu wstrzyknięcia	
	martwica w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne	zwiększenie temperatury ciała	często
	zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej	
	zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej	
	zwiększenie poziomu gamma-glutamylotransferazy	
	zmniejszenie stężenia hemoglobiny	
	zmniejszenie liczby płytek	niezbyt często
	zmniejszenie liczby białych krwinek	często
Zaburzenia psychiczne	depresja	często

* Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta (patrz punkt 4.4).

† Dotyczy klasy produktów zawierających interferon, patrz poniżej *Tętnicze nadciśnienie płucne*.

§ Dotyczy klasy produktów zawierających interferon

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Choroba grypopodobna występowała u 47% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 13% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania objawów grypopodobnych (np. choroby grypopodobnej, dreszczy, hiperpyreksji, bólów, w tym bólów mięśniowo-szkieletowych i bólów mięśni, gorączki) była najwyższa na początku leczenia i na ogół malała w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Spośród pacjentów zgłaszających objawy grypopodobne 90% określało je jako łagodne lub umiarkowane. Żadnego objawu nie uznano za ciężki. Mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w kontrolowanej placebo fazie badania ADVANCE przerwało leczenie z powodu objawów grypopodobnych. W badaniu otwartym w grupie pacjentów, u których zmieniono leczenie z interferonu beta na produkt Plegridy, oceniono czas do wystąpienia oraz czas utrzymywania się leczonych profilaktycznie objawów grypopodobnych. U pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne, mediana czasu od wstrzyknięcia produktu do wystąpienia tych objawów wynosiła 10 godzin (przedział międzykwartylowy 7 do 16 godzin), natomiast mediana czasu utrzymywania się objawów wynosiła 17 godzin (przedział międzykwartylowy 12 do 22 godzin).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, świąd lub obrzęk) zgłaszało 66% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie w porównaniu do 11% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszaną reakcją w miejscu wstrzyknięcia był rumień. 95% pacjentów, u których wystąpiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszało reakcje łagodne do umiarkowanych. U jednego spośród 1468 pacjentów otrzymujących produkt Plegridy w ramach badań klinicznych wystąpiła martwica w miejscu wstrzyknięcia, która ustąpiła po zastosowaniu standardowego leczenia.

Nieprawidłowe wartości transaminaz wątrobowych

Częstość występowania podwyższonego stężenia transaminaz wątrobowych był większa u pacjentów stosujących produkt Plegridy niż u pacjentów otrzymujących placebo. W większości przypadków poziom enzymów był <3 razy większy od górnej granicy normy (ang. *Upper Limit Normal* ULN). Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (>5 razy ULN) zgłaszano u, odpowiednio, 1% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących placebo oraz u 2% i $<1\%$ pacjentów otrzymujących produkt Plegridy. Zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych w surowicy w połączeniu ze zwiększeniem stężenia bilirubiny zaobserwowano u dwóch pacjentów, którzy przed przyjęciem produktu Plegridy w ramach badań klinicznych mieli nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. W obu przypadkach nieprawidłowości te powróciły do normy po odstawieniu produktu Plegridy.

Zaburzenia krwi

Zmniejszenie liczby białych krwinek rzędu $<3,0 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Średnia liczba białych krwinek utrzymywała się w granicach normy u pacjentów leczonych produktem Plegridy. Zmniejszenie liczby białych krwinek nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń ani ciężkich zakażeń. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego spadku liczby limfocytów ($<0,5 \times 10^9/l$) ($<1\%$), neutrofilów ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($<1\%$) i płytek ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszono dwa ciężkie przypadki wśród pacjentów leczonych produktem Plegridy: u jednego pacjenta ($<1\%$) wystąpiła ciężka trombocytopenia (liczba płytek $<10 \times 10^9/l$), a u drugiego ($<1\%$) ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). U obu pacjentów wartości wróciły do normy po zaprzestaniu terapii produktem Plegridy. U pacjentów leczonych produktem Plegridy obserwowano nieznaczny spadek średniej liczby czerwonych krwinek. Częstość występowania potencjalnie klinicznie istotnego zmniejszenia liczby czerwonych krwinek ($<3,3 \times 10^{12}/l$) była podobna u pacjentów otrzymujących produkt Plegridy i u pacjentów otrzymujących placebo.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 16% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie i u 14% pacjentów otrzymujących placebo. U mniej niż 1% pacjentów otrzymujących produkt Plegridy wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioworuchowy, pokrzywka), które szybko ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie przypadki nadwrażliwości, w tym przypadki anafilaksji (częstość nieznana), po podaniu produktu Plegridy.

Depresja i myśli samobójcze

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi wynosiła 8% zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w grupie placebo. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z depresją i myślami samobójczymi była podobna i niska ($<1\%$) zarówno w grupie otrzymującej produkt Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie, jak i w grupie placebo.

Napady drgawkowe

Częstość występowania napadów drgawkowych była niska i porównywalna w obu grupach, tj. w grupie

otrzymującej produkt Plegridy (125 mikrogramów co 2 tygodnie) i placebo (<1% w obu grupach).

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach trwania leczenia interferonem beta, w tym kilka lat po jego rozpoczęciu a.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania pacjenci mogą być hospitalizowani w celu obserwacji i należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje antyneoplastyczne i immunomodulujące, leki immunostymulujące; interferony, kod ATC: L03AB13

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką metoksypolietylenoglikolu-O-2-metylopropionaldehydu o masie 20 000 Da (mPEG-O-2-metylopropionaldehyd 20 kDa), gdzie stopień podstawienia wynosi jeden mol polimeru/mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi ok. 44 kDa, z czego część białkowa stanowi ok. 23 kDa.

Mechanizm działania

Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie *up-regulation*), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) (w mechanizmie *down-regulation*) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy w stwardnieniu rozsianym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt Plegridy to interferon beta-1a kowalencyjnie sprzężony z pojedynczą linearną cząsteczką

metoksy polietylenoglikolu o masie 20 kDa na grupie alfa aminowej N-końcowej reszty aminokwasowej.

Interferony stanowią rodzinę naturalnie występujących białek, które wytwarzane są przez komórki w odpowiedzi na bodźce biologiczne i chemiczne i które pośredniczą w licznych odpowiedziach komórek sklasyfikowanych jako przeciwwirusowe, przeciwproliferacyjne i immunomodulacyjne. Farmakologiczne właściwości produktu Plegridy są zgodne z właściwościami interferonu beta-1a i uważa się, że są regulowane przez część białkową cząsteczki.

Odpowiedzi farmakodynamiczne oceniano przez pomiar indukcji genów odpowiadających na interferon, w tym genów kodujących syntetazę 2',5'-oligoadenylową (2',5'-OAS), białko związane z opornością na myksowirusy (MxA) oraz kilka chemokin i cytokin, jak również neopterynę (D-erytro-1, 2, 3,-trihydroksypropylopteryna), będącą produktem enzymu indukowanego przez interferon, GTP-cyklohydrolazy I. Indukcja genów u zdrowych ochotników była większa, jeśli chodzi o szczytowe stężenie w osoczu i ekspozycję (powierzchnia pod krzywą) w przypadku produktu Plegridy niż w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a (podawanego domięśniowo), gdy podawano je w tej samej dawce zależnej od aktywności (6 mln j.m.). Odpowiedź utrzymywała się i była dłuższa po podaniu produktu Plegridy, a zwiększoną odpowiedź wykrywano do 15 dni, podczas gdy w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a do 4 dni. Zwiększone stężenie neopteryny stwierdzano zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących produkt Plegridy, z utrzymującym się i przedłużonym wzrostem przez 10 dni w porównaniu z 5 dniami w przypadku niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie neopteryny powracało do poziomu wyjściowego po dwutygodniowej przerwie w dawkowaniu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Plegridy oceniano w kontrolowanym placebo pierwszym roku trwającego 2 lata randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (badanie ADVANCE). 1512 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt Plegridy w dawce 125 mikrogramów, podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych co 2 (n=512) lub 4 (n=500) tygodnie, i porównywano z grupą otrzymującą placebo (n=500).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był roczny wskaźnik rzutów (*annual relapse rate*, ARR) po upływie jednego roku. Plan badania i dane demograficzne dotyczące pacjentów przedstawione są w Tabeli 2.

Brak danych pochodzących z badań skuteczności/bezpieczeństwa, porównujących bezpośrednio pegylowany interferon beta-1a z niepegylowanym interferonem beta-1a, czy z badań z udziałem pacjentów przedstawianych z leczenia niepegylowanym interferonem na pegylowany interferon.

Tabela 2: Plan badania

Plan badania	
Historia choroby	Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatnich 3 lat i 1 rzutem w ciągu ostatniego roku, z wynikiem w skali EDSS wynoszącym $\leq 5,0$
Obserwacja	1 rok
Populacja badania	83% - pacjenci wcześniej nieleczeni 47% - pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ostatnim roku 38% - pacjenci z co najmniej 1 zmianą Gd+ na etapie wyjściowym 92% - pacjenci z co najmniej 9 zmianami T2 na etapie wyjściowym 16% - pacjenci z wynikiem w skali EDSS ≥ 4 17% - pacjenci wcześniej leczeni
Charakterystyka populacji na etapie wyjściowym	
Średni wiek (w latach)	37
Średni czas trwania/mediana choroby (w latach)	3,6/2,0
Średnia liczba rzutów w ostatnich 3 latach	2,5
Średni wynik w skali EDSS na etapie wyjściowym	2,5

EDSS: Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: po wzmocnieniu gadolinem

Produkt Plegridy podawany co 2 tygodnie znacznie zmniejszał roczny wskaźnik rzutów (ARR) o 36% w porównaniu do placebo ($p=0,0007$) po upływie jednego roku (Tabela 3), przy czym stałe zmniejszenie ARR obserwowano w podgrupach zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych oraz charakterystyki choroby na etapie wyjściowym. Produkt Plegridy znacznie zmniejszał także ryzyko nawrotu o 39% ($p=0,0003$), ryzyko utrzymującej się progresji niepełnosprawności (inwalidztwa) potwierdzone po 12-tygodniach o 38% ($p=0,0383$), a po 24-tygodniach (analiza *post-hoc*) o 54% ($p=0,0069$), liczbę nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych o 67% ($p<0,0001$), liczbę zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu Gd o 86% ($p<0,0001$) oraz liczbę nowych zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych w porównaniu do placebo o 53% ($p<0,0001$). Efekt terapeutyczny obserwowano już po 6 miesiącach leczenia produktem Plegridy 125 mikrogramów podawanym co 2 tygodnie, wykazując zmniejszenie o 61% ($p<0,0001$) liczby nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z placebo. Pod względem punktów końcowych w postaci nawrotów i wyników badań MRI, produkt Plegridy 125 mikrogramów podawany co 2 tygodnie wykazywał liczbowo większy efekt terapeutyczny od produktu Plegridy podawanego w schemacie dawkowania co 4 tygodnie po roku 1.

Wyniki badań prowadzonych przez 2 lata potwierdziły utrzymującą się skuteczność zaobserwowaną po pierwszym roku badania z kontrolą placebo. Pacjenci otrzymujący produkt Plegridy co 2 tygodnie wykazywali statystycznie znaczące zmniejszenie (w porównaniu z pacjentami otrzymującymi produkt Plegridy co 4 tygodnie przez 2 lata) w analizie *post-hoc* punktów końcowych, obejmujących ARR (24%, $p=0,0209$), ryzyko nawrotu (24%, $p=0,0212$), ryzyko progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 24 tygodniach (36%, $p=0,0459$) oraz punkty końcowe dotyczące wyników badań MRI (nowe/powiększające się zmiany w obrazach T2-zależnych 60%, Gd+ 71% i nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich). W kontynuacyjnym badaniu ATAIN, długoterminowa skuteczność produktu Plegridy utrzymywała się podczas leczenia w okresie do 4 lat, co wykazano na podstawie wskaźników klinicznych i badania MRI oceniających aktywność SM. Spośród 1468 pacjentów, 658 kontynuowało leczenie produktem Plegridy przez przynajmniej 4 lata.

Wyniki badania przedstawione są w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki badań klinicznych i wyniki badań MRI

	Placebo	Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie	Plegridy 125 mikrogramów co 4 tygodnie
Kliniczne punkty końcowe			
Liczba pacjentów	500	512	500
Roczny wskaźników rzutów	0,397	0,256	0,288
Współczynnik występowania 95% CI wartość P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Odsetek pacjentów z nawrotami	0,291	0,187	0,222
HR 95% CI wartość P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Odsetek przypadków 12-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,105	0,068	0,068
HR 95% CI wartość P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Odsetek przypadków 24-tygodniowej potwierdzonej progresji niepełnosprawności*	0,084	0,040	0,058
HR 95% CI wartość P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Punkty końcowe MRI			
Liczba pacjentów	476	457	462
Średnia liczba [mediana] nowych lub nowo powiększających się hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych (zakres)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Średnia częstość zmian (95% CI) wartość P		0,33 (0,27; 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60; 0,87) p=0,0008
Średnia liczba [mediana] zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd (zakres)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Średnia liczba [mediana] nowych hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych (zakres)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
Zmniejszenie w % w porównaniu do placebo wartość P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Współczynnik ryzyka

CI: Przedział ufności

* Utrzymująca się progresja niepełnosprawności była definiowana jako co najmniej 1-punktowy (≥ 1) wzrost w stosunku do etapu wyjściowego w skali EDSS lub wzrost o 1,5 punktu w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali EDSS wynoszącym 0, i utrzymujący się przez 12 / 24 tygodnie.

[^]n=477

Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie SR się nie powiodło nie byli włączeni do badania.

Podgrupy pacjentów o bardziej aktywnej chorobie definiowano stosując kryteria dotyczące nawrotów i wyników MRI, jak przedstawiono poniżej, z następującymi wynikami skuteczności:

- pacjenci z co najmniej 1 rzutem w ciągu ostatniego roku i co najmniej 9 zmianami w obrazach T2-zależnych lub co najmniej 1 zmianą w obrazie po wzmocnieniu gadolinem (Gd+) (n=1401): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,39 w przypadku placebo, 0,29 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,25 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie;
Wyniki w tej podgrupie były zgodne z tymi otrzymanymi dla populacji ogólnej.
- pacjenci z co najmniej 2 rzutami w ciągu ostatniego roku i co najmniej 1 zmianą Gd+ (n=273): roczny wskaźnik rzutów po upływie 1 roku wynosił 0,47 w przypadku placebo, 0,35 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 4 tygodnie i 0,33 w przypadku produktu Plegridy podawanego co 2 tygodnie.
Wyniki w tej podgrupie były liczbowo zgodne z tymi uzyskanymi w ogólnej populacji, ale nie były znaczące statystycznie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Plegridy w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania peginterferonu beta-1a w surowicy jest dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a. Stężenie peginterferonu beta-1a w surowicy było proporcjonalne do dawki w zakresie od 63 do 188 mikrogramów, co obserwowano w badaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek podawanych zdrowym ochotnikom. Farmakokinetyka u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym była zgodna z farmakokinetyką obserwowaną u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym szczytowe stężenie osiągnęto po 1 do 1,5 dnia od podania dawki. Obserwowane maksymalne stężenie C_{max} ($\pm$ SE) wynosiło 280 ± 79 pg/ml po wielokrotnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie. Po podskórnym podaniu peginterferonu beta-1a wartości ekspozycji (AUC_{168h}) były odpowiednio około 4-, 9- i 13-krotnie wyższe, a wartości C_{max} odpowiednio około 2-, 3,5- i 5-krotnie wyższe po podaniu pojedynczych dawek 63 (6 mln j.m.), 125 (12 mln j.m.) i 188 (18 mln j.m.) mikrogramów, w porównaniu z domięśniowym podaniem 30 (6 mln j.m.) mikrogramów niepegylowanego interferonu beta-1a.

Dystrybucja

Po wielokrotnym podskórnym podaniu 125 mikrogramów co 2 tygodnie objętość dystrybucji bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną ($\pm$ SE) wynosiła 481 ± 105 l.

Metabolizm i eliminacja

Uważa się, że główną drogą eliminacji produktu Plegridy jest układ moczowy (nerki). Proces kowalencyjnego sprzężania cząsteczki PEG do białka może zmieniać właściwości *in vivo* niezmodyfikowanego białka, w tym powodować zmniejszenie klirensu nerkowego i proteolizy, wydłużając tym samym okres półtrwania w organizmie. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) peginterferonu beta-1a jest dlatego około 2-krotnie dłuższy niż niepegylowanego interferonu beta-1a podawanego zdrowym ochotnikom. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym $t_{1/2}$ ($\pm$ SE) peginterferonu beta-1a wynosił 78 ± 15 godzin w stanie stacjonarnym. Średni klirens w stanie stacjonarnym peginterferonu beta-1a wynosił $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Populacje specjalne

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu pojedynczej dawki przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek (łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, jak również w końcowym stadium niewydolności nerek) zaobserwowano nieznaczny wzrost AUC (13-62%) i C_{max} (42-71%) u pacjentów z łagodnym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 50 do ≤ 80 ml/min/1,73m²), umiarkowanym (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca 30 do < 50 ml/min/1,73m²) i ciężkim (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca < 30 ml/min/1,73m²) upośledzeniem czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej wynosząca > 80 ml/min/1,73m²). Pacjenci w końcowym stadium niewydolności nerek wymagający hemodializy 2 do 3 razy w tygodniu wykazywali podobne wartości AUC i C_{max} co pacjenci bez zaburzeń czynności nerek. Każda hemodializa zmniejszała stężenie peginterferonu beta-1a o około 24%, co sugeruje, że hemodializa częściowo usuwa peginterferon beta-1a z krążenia układowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki peginterferonu beta-1a u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne u pacjentów powyżej 65. roku życia jest ograniczone. W analizie farmakokinetycznej populacji (u pacjentów do 65. roku życia) nie stwierdzono wpływu wieku na klirens peginterferonu beta-1a.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu płci na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

Rasa

W analizie farmakokinetycznej populacji nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę peginterferonu beta-1a.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

W badaniach dawek wielokrotnych podawanego podskórnie peginterferonu beta-1a u małp z rodzaju *Rhesus* w dawkach do 400-krotnie większych (w oparciu o ekspozycję, AUC) od zalecanej dawki terapeutycznej nie zaobserwowano działań innych niż znane łagodne farmakologiczne odpowiedzi na interferon beta-1a, po podaniu pierwszej i drugiej tygodniowej dawki. Badania toksykologiczne wielokrotnych dawek ograniczone były do 5 tygodni, ponieważ po 3 tygodniach znacznie zmalała ekspozycja ze względu na wytwarzanie przez małpy przeciwciał skierowanych przeciwko ludzkiemu interferonowi beta-1a. Dlatego na podstawie tych badań niemożliwa była ocena długofalowego bezpieczeństwa przewlekłego podawania produktu Plegridy pacjentom.

Mutagenność

Peginterferon beta-1a nie wykazywał mutagenności w badaniach *in vitro* z zastosowaniem testu Ames (test rewersji mutacji bakteryjnych). Test *in vitro* na ludzkich limfocytach nie wykazał działania klastogenego.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego peginterferonu beta-1a u zwierząt. Na podstawie znanych właściwości farmakologicznych interferonu beta-1a i doświadczenia klinicznego oczekuje się, że potencjał rakotwórczy jest niski.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie prowadzono żadnych badań toksycznego wpływu peginterferonu beta-1a na reprodukcję u ciężarnych samic zwierząt. Badania płodności oraz badania rozwoju przeprowadzono na małpach z rodzaju *Rhesus* z użyciem niepegylowanego interferonu beta-1a. Po podaniu bardzo dużych dawek u badanych zwierząt zaobserwowano brak jajczkowania oraz poronienia. Brak danych na temat potencjalnego wpływu peginterferonu beta-1a na płodność u osobników męskich. Po wielokrotnym podaniu peginterferonu beta-1a dojrzałym płciowo samicom małp zaobserwowano wpływ na długość cyklu miesięczkowego i stężenie progesteronu. Wykazano odwracalność wpływu na długość cyklu miesięczkowego. Nie wiadomo, na ile wiarygodna jest ekstrapolacja tych danych nieklinicznych na ludzi.

W innych badaniach produktów zawierających interferon beta nie wykazano potencjału teratogennego. Dostępne są ograniczone dane dotyczące działania interferonu beta-1a w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Octan sodu, trójwodny
Kwas octowy lodowaty
L-argininy chlorowodorek
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni, pod warunkiem przechowywania bez dostępu światła. W wypadku przechowywania produktu Plegridy w temperaturze pokojowej przez łączny okres 30 dni, produkt należy zużyć lub wyrzucić. Jeśli nie wiadomo, jak długo produkt Plegridy był przechowywany w temperaturze pokojowej, lek należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Dodatkowe informacje na temat przechowywania w temperaturze pokojowej (do 25°C) - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka produktu Plegridy znajduje się w sprężynowym wstrzykiwaczu zwanym Plegridy Pen, przeznaczonym do jednorazowego użytku. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza to szklana ampułko-strzykawka (szkło typu I) o pojemności 1 ml, która wyposażona jest w korek z gumy bromobutyłowej i termoplastyczną, polipropylenową nasadkę zabezpieczającą igłę. Strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Wielkość opakowania: pudełko zawierające 2 wstrzykiwacze z dawką 125 mikrogramów (Pen z szarą etykietą) w ochronnej plastikowej tacy.

Opakowania zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy z dawką 125 mikrogramów (Pen z szarą etykietą). Opakowanie zawiera 3 pudełka. W każdym pudełku znajdują się 2 wstrzykiwacze na szczelnie zamkniętych plastikowych tacach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/005

EU/1/14/934/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lipca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.