

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ 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.

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce, zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce. Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (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 1.	63	pomarańczowy
Dawka 2	Tydzień 2.	94	niebieski
Dawka 3	Tydzień 4. (i kolejne)	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie

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 ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych 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 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, jako rzadkie powikłanie leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Leczenie peginterferonem beta-1a należy przerwać, jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości (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 włósniczkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowe 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 i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy 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, w postaci wymiany 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 strzykawkna 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 przeprowadzono 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: leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków 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 (np. nudności), 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 podskórnym 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 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 177 tygodni (całkowity czas ekspozycji wynosił 1932 pacjentolat). 1093 pacjentów było leczonych produktem Plegridy przez co najmniej 1 rok, a 415 pacjentów było leczonych przez co najmniej 2 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2) badania ADVANCE i trwającego 2 lata kontynuacyjnego badania bezpieczeństwa ATTAIN 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 ($< 1/10\ 000$)
- nieznaną (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
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	często
	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	
	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	rzadko
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

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.

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 (<math><0,5 \times 10^9/l</math>) (<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 <math><10 \times 10^9/l</math>), a u drugiego (<1%) ciężka neutropenia (liczba neutrofilów <math><0,5 \times 10^9/l</math>). 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 (<math><3,3 \times 10^{12}/l</math>) 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.

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).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 metoksy polietylenoglikolu-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 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 hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich).

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) 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 $>80 \text{ ml/min/1,73m}^2$). 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 klastogennego.

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

2 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (2°C 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 (2°C 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 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 IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/001

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <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 ampułko-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.

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce, zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce. Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (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 1.	63	pomarańczowy
Dawka 2	Tydzień 2.	94	niebieski
Dawka 3	Tydzień 4. (i kolejne)	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie

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 ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia

rozszianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych 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 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, jako rzadkie powikłanie leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Leczenie peginterferonem beta-1a należy przerwać, jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości (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-rozplamowe 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 moczniczego (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 i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy 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, w postaci wymiany 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 strzykawką 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 przeprowadzono 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: leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków 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 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 (np. nudności), 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 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 177 tygodni (całkowity czas ekspozycji wynosił 1932 pacjentolat). 1093 pacjentów było leczonych produktem Plegridy przez co najmniej 1 rok, a 415 pacjentów było leczonych przez co najmniej 2 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2) badania ADVANCE i w trwającego 2 lata kontynuacyjnego badania bezpieczeństwa ATTAIN 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
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	często
	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	
	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	rzadko
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

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.

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 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 x 10⁹/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 x 10⁹/l) (<1%), neutrofilów (≤1,0 x 10⁹/l) (<1%) i płytek (≤100 x 10⁹/l) (≤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 x 10⁹/l), a u drugiego (<1%) ciężka neutropenia (liczba neutrofilów <0,5 x 10⁹/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 x 10¹²/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.

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).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 białkowej 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 przestawianych 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 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 hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich).

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) 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 stacjonarym. Średni klirens w stanie stacjonarym 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 $>80 \text{ ml/min/1,73m}^2$). 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 klastogennego.

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

2 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (2°C 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 (2°C 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-strzykawkę (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 IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <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.

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce, zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce. Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (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 1.	63	pomarańczowy
Dawka 2	Tydzień 2.	94	niebieski
Dawka 3	Tydzień 4. (i kolejne)	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie

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 ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych 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 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 jako rzadkie powikłanie leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Leczenie peginterferonem beta-1a należy przerwać, jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości (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 włóscinkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowe 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 i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy 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, w postaci wymiany 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 przeprowadzono 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: leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków 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 (np. nudności), 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 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 177 tygodni (całkowity czas ekspozycji wynosił 1932 pacjentolat). 1093 pacjentów było leczonych produktem Plegridy przez co najmniej 1 rok, a 415 pacjentów było leczonych przez co najmniej 2 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2) badania ADVANCE i trwającego 2 lata kontynuacyjnego badania bezpieczeństwa ATTAIN 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
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	często
	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	rzadko	
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

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.

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 ($1,0 \times 10^9/l$) (<1%) i płytek ($100 \times 10^9/l$) (<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 naczynioruchowy, pokrzywka), które szybko ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

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).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 myksovirusy (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 zmniejszył 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 zmniejszył 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 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

badan 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 badan prowadzonych przez 2 lata potwierdzily utrzymujacą się skuteczność zaobserwowaną po pierwszym roku badania z kontrolą placebo. Pacjenci otrzymujacy produkt Plegridy co 2 tygodnie wykazywali statystycznie znaczace zmniejszenie (w porównaniu z pacjentami otrzymujacymi produkt Plegridy co 4 tygodnie przez 2 lata) w analizie *post-hoc* punktów końcowych, obejmujacych 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 dotyczace wyników badan MRI (nowe/powiększajace się zmiany w obrazach T2-zależnych 60%, Gd+ 71% i hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich).

Wyniki badania przedstawione są w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki badan klinicznych i wyniki badan 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) 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 stacjonarym. Średni klirens w stanie stacjonarym 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 $>80 \text{ ml/min/1,73m}^2$). 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 klastogennego.

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 małąp 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

2 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (2°C 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 (2°C do 25°C) - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka produktu Plegridy znajduje się w sprężynowym wstrzykiwaczu zwanym Plegridy Pen, przeznaczonym do jednorazowego użytku. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza to szklana ampułka-strzykawka (szkło typu I) o pojemności 1 ml, która wyposażona jest w korek z gumy bromobutylowej 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 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 IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/002

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <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 pegyloowanych ani niepegyloowanych 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.

Rozpoczęcie leczenia

Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce, zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce. Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie (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 1.	63	pomarańczowy
Dawka 2	Tydzień 2.	94	niebieski
Dawka 3	Tydzień 4. (i kolejne)	125 (pełna dawka)	szary

*Co 2 tygodnie

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 ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Plegridy w leczeniu stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Brak dostępnych 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 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 jako rzadkie powikłanie leczenia interferonem beta, w tym produktem Plegridy. Leczenie peginterferonem beta-1a należy przerwać, jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości (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 włóscinkowych (collapsing FSGS), zmianę minimalną (MCD), błoniasto-rozplamowe 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 i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy 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, w postaci wymiany 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 przeprowadzono 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: leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków 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 (np. nudności), 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 1468 pacjentów otrzymywało produkt Plegridy przez okres do 177 tygodni (całkowity czas ekspozycji wynosił 1932 pacjentolat). 1093 pacjentów było leczonych produktem Plegridy przez co najmniej 1 rok, a 415 pacjentów było leczonych przez co najmniej 2 lata. Obserwacje podczas randomizowanej, niekontrolowanej fazy (rok 2) badania ADVANCE i w trwającego 2 lata kontynuacyjnego badania bezpieczeństwa ATTAIN 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
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	drgawki	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
	wymioty	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	często
	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	rzadko	
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

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.

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 naczynioruchowy, pokrzywka), które szybko ustąpiły po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów.

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).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 myksovirusy (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 zmniejszył 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 zmniejszył 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 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

badan 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 badan prowadzonych przez 2 lata potwierdzily utrzymujacą się skuteczność zaobserwowaną po pierwszym roku badania z kontrolą placebo. Pacjenci otrzymujacy produkt Plegridy co 2 tygodnie wykazywali statystycznie znaczace zmniejszenie (w porownaniu z pacjentami otrzymujacymi produkt Plegridy co 4 tygodnie przez 2 lata) w analizie *post-hoc* punktów koncowych, obejmujacych ARR (24%, $p=0,0209$), ryzyko nawrotu (24%, $p=0,0212$), ryzyko progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 24 tygodniach (36%, $p=0,0459$) oraz punkty koncowe dotyczace wyników badan MRI (nowe/powiększajace się zmiany w obrazach T2-zaleznych 60%, Gd+ 71% i hipointensywne zmiany w obrazach T1-zaleznych 53%; $p<0,0001$ dla wszystkich).

Wyniki badania przedstawione są w Tabeli 3.

Tabela 3: Wyniki badan klinicznych i wyniki badan MRI

	Placebo	Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie	Plegridy 125 mikrogramów co 4 tygodnie
Kliniczne punkty koncowe			
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) 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 $>80 \text{ ml/min/1,73m}^2$). 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

2 lata.

Produkt Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (2°C 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 (2°C 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 bromobutylowej 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 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 IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Biogen Idec, Inc.
14 Cambridge Center
Cambridge, MA 02142
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Biogen Idec (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Idec Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE

Zestaw do rozpoczynania leczenia z ampułko-strzykawką

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

peginterferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułko-strzykawka zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

1 ampułko-strzykawka zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbat 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Zestaw do rozpoczynania leczenia

1 ampułko-strzykawka zawierająca 63 mikrogramy

1 ampułko-strzykawka zawierająca 94 mikrogramy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Tabelka na wewnętrznej stronie pudełka

Tabelka do zapisywania dat i miejsc wstrzyknięć

Dzień 1 (63 mikrogramy)

Dzień 14 (94 mikrogramy)

Data

Miejsce wstrzyknięcia

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Jeśli nie ma dostępu do lodówki, ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Plegridy 63

Plegridy 94

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE

Zestaw do rozpoczynania leczenia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

peginterferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 wstrzykiwacz zawiera 63 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

1 wstrzykiwacz zawiera 94 mikrogramy peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbit 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Zestaw do rozpoczynania leczenia

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający 63 mikrogramy

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawierający 94 mikrogramy

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Tabelka na wewnętrznej stronie pudełka

Tabelka do zapisywania dat i miejsc wstrzyknięć

Dzień 1 (63 mikrogramy)

Dzień 14 (94 mikrogramy)

Data

Miejsce wstrzyknięcia

Tu otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Jeśli nie ma dostępu do lodówki, wstrzykiwacze można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Plegridy 63

Plegridy 94

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE

Ampułko-strzykawka 125 mcg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 125 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

peginterferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbitat 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

2 ampułko-strzykawki

6 ampułko-strzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Tu otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Jeśli nie ma dostępu do lodówki, ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/003

EU/1/14/934/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Plegridy 125

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony 125 mcg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 125 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym peginterferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbata 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Tu otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Jeśli nie ma dostępu do lodówki, wstrzykiwacze można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Plegridy 125

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE ZBIORCZE OPAKOWANIE TEKSTUROWE

Opakowanie zbiorcze zawierające wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione 125 mcg

(Zawiera blue box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 125 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym peginterferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbata 20, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych
Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy z dawką 125 mikrogramów.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Tu otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Jeśli nie ma dostępu do lodówki, wstrzykiwacze można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Plegridy 125

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

WEWNĘTRZNE ZBIORCZE OPAKOWANIE TEKTUROWE

Opakowanie zbiorcze zawierające wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione 125 mcg

(Nie zawiera blue box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 125 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
peginterferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 125 mikrogramów peginterferonu beta-1a w 0,5 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbat 20, woda do
wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
Wewnętrzne opakowanie zbiorcze: nie może być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Tu otwierać

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Jeśli nie ma dostępu do lodówki, wstrzykiwacze można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/934/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Plegridy 125

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Zestaw do rozpoczęcia leczenia z ampułko-strzykawką, z podwójną pokrywką

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 63 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Plegridy 94 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

peginterferon beta-1a

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Idec Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Zestaw do rozpoczęcia leczenia

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Ampułko-strzykawka 125 mcg, z podwójną pokrywką

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plegridy 125 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

peginterferon beta-1a

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biogen Idec Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulko-strzykawce w zestawie do rozpoczynania leczenia

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGAPODANIA

Plegridy 63 mcg roztwór do wstrzykiwań
Plegridy 94 mcg roztwór do wstrzykiwań

peginterferon beta-1a

S.C.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulko-strzykawce 125 mcg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGAPODANIA

Plegridy 125 mcg roztwór do wstrzykiwań

peginterferon beta-1a

S.C.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony w zestawie do rozpoczynania leczenia

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGAPODANIA

Plegridy 63 mcg roztwór do wstrzykiwań
Plegridy 94 mcg roztwór do wstrzykiwań

peginterferon beta-1a

S.C.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony 125 mcg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGAPODANIA

Plegridy 125 mcg roztwór do wstrzykiwań

peginterferon beta-1a

S.C.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Plegridy 63 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Plegridy 94 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Plegridy 125 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Peginterferon beta-1a

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Plegridy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Plegridy
3. Jak stosować lek Plegridy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Plegridy
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy

1. Co to jest lek Plegridy i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Plegridy

Substancją czynną leku Plegridy jest peginterferon beta-1a. Peginterferon beta-1a jest modyfikowaną długo działającą postacią interferonu. Interferony to naturalne substancje wytwarzane przez organizm człowieka, uczestniczące w ochronie przed zakażeniami i chorobami.

W jakim celu stosuje się lek Plegridy

Ten lek stosuje się w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (SR) u osób powyżej 18. roku życia.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą, która uszkadza ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym mózg i rdzeń kręgowy. W chorobie tej układ odpornościowy organizmu (jego naturalna ochrona) niszczy warstwę ochronną (osłonkę mielinową) otaczającą nerwy w mózgu i rdzeniu kręgowym. Dochodzi do zakłócenia przesyłania impulsów z mózgu do innych części ciała i w konsekwencji do powstania objawów charakterystycznych dla SR. Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego mają okresy, kiedy choroba nie jest aktywna (remisja), pomiędzy okresami zaostrzeń jej objawów (rzuty).

U każdego pacjenta występuje inny zespół objawów SR. Mogą one obejmować:

- zaburzenia równowagi lub zawroty głowy, problemy z chodzeniem, sztywność i skurcze mięśni, zmęczenie, drętwienie twarzy, rąk lub nóg
- ostry lub przewlekły ból, problemy z pęcherzem moczowym i jelitami, problemy z aktywnością seksualną i zaburzenia widzenia
- trudności z myśleniem i koncentracją oraz depresję.

Jak działa lek Plegridy

Lek Plegridy powstrzymuje układ odpornościowy przed uszkodzaniem mózgu i rdzenia kręgowego, co może również przyczyniać się do zmniejszenia liczby rzutów i spowolnienia postępu niepełnosprawności związanej z chorobą. Lek Plegridy może zapobiegać pogorszeniu się choroby, ale nie leczy SR.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Plegridy

Kiedy nie stosować leku Plegridy

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na peginterferon beta-1a, interferon beta-1a lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Objawy reakcji alergicznej - patrz punkt 4.
- **jeśli pacjent ma ciężką depresję** lub myśli samobójcze.
- **Kobiety w ciąży nie powinny rozpoczynać leczenia** lekiem Plegridy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Plegridy należy zgłosić wcześniej lekarzowi, jeśli obecnie lub w przeszłości występowały:

- **depresja** lub zaburzenia nastroju
- **myśli samobójcze.**
 - Lekarz może mimo to przepisać lek Plegridy, ale ważne jest, aby poinformować go, jeżeli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub inne podobne problemy zmieniające nastrój.
- **Należy zgłosić lekarzowi, jeśli obecnie u pacjenta występują:**
 - **poważne problemy z wątrobą lub nerkami**
 - **podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia**, które może prowadzić do uszkodzenia skóry i tkanki (*martwica w miejscu wstrzyknięcia*). Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, należy postępować ściśle wedle instrukcji w punkcie 7 *Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy*, na końcu tej ulotki.
 - **padaczka** lub inne choroby z napadami drgawkowymi, których nie można opanować podawaniem leków
 - **problemy z sercem**, które mogą powodować takie objawy, jak ból w klatce piersiowej (*dławica piersiowa*), szczególnie po wysiłku fizycznym; obrzęk stawów skokowych, zadyszka (*zastoinowa niewydolność serca*) lub nieregularny rytm serca (*arytmia*)
 - **problemy z tarczycą**
 - **mała liczba białych krwinek lub płytek krwi**, co może zwiększać ryzyko zakażenia lub krwawienia
 - **Jeżeli u pacjenta występują którekolwiek z tych problemów, należy porozmawiać o tym z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką** przed wstrzyknięciem leku Plegridy. Problemy te mogą nasilić się w trakcie leczenia lekiem Plegridy.

Inne ważne informacje podczas stosowania leku Plegridy

- **Lekarz zaleci wykonanie badań krwi w celu określenia liczby krwinek**, badań biochemicznych i poziomu enzymów wątrobowych. Badania te będą przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia lekiem Plegridy, regularnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo podczas leczenia lekiem Plegridy, nawet jeśli u pacjenta nie wystąpią konkretne objawy. Te badania będą wykonywane dodatkowo oprócz badań prowadzonych w celu oceny SR.
- Lekarz regularnie lub w razie potrzeby zleci kontrolę czynności tarczycy.
- Po kilku tygodniach, a nawet kilku latach leczenia lekiem Plegridy mogą tworzyć się zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Lekarz może w związku z tym monitorować ciśnienie krwi pacjenta, krew (liczbę płytek w krwi) i czynność nerek.

W razie przypadkowego ułknięcia się lub innej osoby igłą z lekiem Plegridy, nakłute miejsce należy **natychmiast przemyć wodą z mydłem i jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.**

Dzieci i młodzież

Leku Plegridy **nie należy stosować** u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest znane bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność leku Plegridy w tej grupie wiekowej.

Lek Plegridy a inne leki

Lek Plegridy należy stosować z zachowaniem ostrożności w razie przyjmowania leków metabolizowanych przez grupę białek o nazwie cytochrom P450 (np. niektóre leki przeciwpadaczkowe lub przeciwdepresyjne).

- Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmował, przyjmuje lub może przyjmować inne leki, zwłaszcza leki stosowane w leczeniu padaczki lub depresji. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty.

Czasami konieczne może być poinformowanie innych pracowników służby zdrowia o tym, że pacjent przyjmuje lek Plegridy, np. w przypadku przepisania innych leków lub zlecenia badań krwi. Lek może wpływać na działanie innych leków lub na wyniki badań.

Ciąża i karmienie piersią

- **Nie należy rozpoczynać stosowania leku Plegridy, jeśli pacjentka jest w ciąży.**
- **Jeśli pacjentka może zajść w ciążę**, powinna stosować antykoncepcję podczas przyjmowania leku Plegridy.
- **Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub jeśli zajdzie w ciążę** podczas stosowania leku Plegridy, powinna poinformować o tym lekarza. Pacjentka i lekarz mogą wspólnie zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.
- **Jeśli pacjentka zamierza karmić piersią**, należy wcześniej omówić to z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Plegridy może wywoływać nudności (patrz punkt 4 *Możliwe działania niepożądane*). W razie wystąpienia nudności lub innych działań niepożądanych wpływających na zdolność prowadzenia pojazdów, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Plegridy zawiera sód

Każda ampułko-strzykawka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt ten jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować lek Plegridy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka:

Jedno wstrzyknięcie leku Plegridy 125 mikrogramów co 14 dni (tj. co 2 tygodnie). Zaleca się stosowanie leku o tej samej porze w tym samym dniu tygodnia.

Rozpoczęcie stosowania leku Plegridy

Pacjentom rozpoczynającym leczenie lekarz może zalecić stopniowe zwiększanie dawki, aby organizm mógł się przyzwyczaić do działania leku przed zastosowaniem pełnej dawki. Pacjenci otrzymają zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki: jedną pomarańczową ampułko-strzykawkę z lekiem Plegridy 63 mikrogramy (na 1 dzień terapii) i jedną niebieską ampułko-strzykawkę z lekiem Plegridy 94 mikrogramy (na 14 dzień terapii).

Po terapii inicjującej pacjent otrzyma zestaw do podtrzymania leczenia zawierający szare ampułko-strzykawki z lekiem Plegridy 125 mikrogramów (na 28 dzień terapii, a następnie co każde dwa tygodnie).

Instrukcje, jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie, przedstawiono na końcu niniejszej ulotki (patrz punkt 7 *Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy*). Należy się z nimi zapoznać przed zastosowaniem leku.

Na wewnętrznej stronie pudełka z zestawem do rozpoczynania leczenia znajduje się tabelka do zapisywania dat wstrzyknięć.

Samodzielne wstrzyknięcie

Lek Plegridy przeznaczony jest do wstrzykiwania podskórnego. Należy zmieniać miejsca wstrzykiwania leku. Nie wstrzykiwać kolejnych dawek leku w to samo miejsce.

Pacjent po odpowiednim przeszkoleniu może samodzielnie wstrzykiwać sobie lek Plegridy, bez pomocy lekarza.

- Przed wstrzyknięciem leku należy przeczytać instrukcje zapisane w punkcie 7 Ulotki „*Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy*” i postępować zgodnie z zaleceniami.
- **W razie trudności** z użyciem strzykawki należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, którzy mogą udzielić pomocy.

Jak długo stosować lek Plegridy

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Plegridy. Ważne, aby kontynuować regularne stosowanie leku Plegridy. Nie dokonywać zmian, chyba że zaleci je lekarz.

Wstrzyknięcie większej niż zalecana dawki

Należy wykonywać tylko jedno wstrzyknięcie leku Plegridy co 2 tygodnie.

- Jeśli wykonano więcej niż jedno wstrzyknięcie leku Plegridy w okresie 7 dni, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.**

Pominięcie wstrzyknięcia leku

Lek Plegridy należy wstrzykiwać raz na 2 tygodnie. Ten schemat dawkowania umożliwi równomierne dostarczanie leku do organizmu.

W razie pominięcia zwykłej dawki tygodniowej, należy ją wstrzyknąć jak najszybciej. Nie należy jednak wstrzykiwać leku częściej niż jeden raz w każdym okresie 7-dniowym. Nie należy stosować dwóch wstrzyknięć w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia.

- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

- Problemy z wątrobą

(często - mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zażółcenie skóry lub gałek ocznych
- ogólne swędzenie
- nudności i wymioty
- łatwo powstające siniaki na skórze
- **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Mogą to być objawy problemów z wątrobą.

- Depresja

(często - mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

Jeśli pacjent odczuwa:

- nietypowo silne przygnębienie, lęk lub brak poczucia wartości lub
- ma myśli samobójcze
- **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

- Poważne reakcje alergiczne

(niezbyt często - mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- trudności z oddychaniem
- obrzęk okolicy twarzy (warg, języka lub gardła)
- wysypka lub zaczerwienienie
- **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

- **Napady drgawkowe**

(niezbyt często - mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

Jeśli wystąpi napad drgawkowy, **należy natychmiast wezwać lekarza.**

- **Uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia**

(rzadko - może wystąpić u 1 na 1 000 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- jakiegokolwiek uszkodzenie skóry z towarzyszącym obrzękiem, stanem zapalnym lub sączącym się płynem w miejscu wstrzyknięcia
- **należy zwrócić się do lekarza po poradę.**

- **Problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, które może wpływać na czynność nerek**

(rzadko - mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- spieniony mocz
- zmęczenie
- obrzęk, zwłaszcza w okolicy kostek i powiek, oraz przyrost masy ciała
- **należy poinformować lekarza, gdyż mogą to być objawy problemów z nerkami.**

- **Problemy z krwią**

(rzadko - mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, jakie występują w zakrzepowej plamicy małopłytkowej / zespole hemolityczno-mocznicowym - zaburzeniu przejawiającym się zwiększonym występowaniem siniaków, krwawieniem, spadkiem liczby płytek krwi, niedokrwistością, nadciśnieniem, nadmiernym osłabieniem i zaburzeniami czynności nerek.

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- łatwo powstające siniaki lub krwawienie
- ciężkie osłabienie
- bóle lub zawroty głowy
- **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne - nie jest to grypa (patrz poniżej) i nie istnieje możliwość zarażenia innych osób
- ból głowy
- ból mięśni (*myalgia*)
- bóle stawów, rąk, nóg lub szyi (*arthralgia*)
- dreszcze, uczucie zimna
- gorączka
- uczucie osłabienia i zmęczenia (*asthenia*)
- zaczerwienienie, swędzenie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, należy porozmawiać z lekarzem.**

Objawy grypopodobne: to nie jest grypa

Objawy grypopodobne występują częściej na początku leczenia i stopniowo, w miarę przyjmowania kolejnych dawek, ulegają osłabieniu. Poniżej przedstawione są proste metody radzenia sobie z objawami grypopodobnymi.

Trzy proste metody radzenia sobie z objawami grypopodobnymi:

1. Lek Plegridy wstrzykiwać bezpośrednio przed snem. Pozwoli to pacjentowi przespać okres występowania objawów..
2. Zastosować paracetamol lub ibuprofen pół godziny przed wstrzyknięciem leku Plegridy i kontynuować przyjmowanie tych leków, ale nie dłużej niż przez jeden dzień. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, jaka dawka byłaby odpowiednia.
3. Jeśli pacjent ma gorączkę, powinien pić duże ilości wody, aby był nawodniony.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- nudności lub wymioty
- swędzenie skóry (świąd)
- podwyższona temperatura ciała
- zmiany w miejscu wstrzyknięcia, takie jak obrzęk, stan zapalny, siniak, ciepło, wysypka lub zmiany barwy
- zmiany w wynikach badań krwi. Objawy, które pacjent może zauważyć, to zmęczenie lub mniejsza odporność na infekcje
- zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi (stwierdzone w badaniach krwi)
- **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, należy porozmawiać z lekarzem.**

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- pokrzywka
- zmiany w wynikach badań krwi. Objawy, które pacjent może zauważyć to niewyjaśnione siniaki lub krwawienie.
- **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, należy porozmawiać z lekarzem.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Plegridy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po napisie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- Lek Plegridy należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Otwierać dopiero, gdy potrzebna jest nowa ampułko-strzykawka.
- **Przechowywać w lodówce (2°-8°C).**
 - Nie zamrażać. Lek, który przypadkowo ulegnie zamrożeniu należy wyrzucić.
- Lek Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni. W wypadku przechowywania w temperaturze pokojowej lek musi być **chroniony przed światłem.**
 - Opakowania można kilkakrotnie wyjmować z lodówki i wstawiać je z powrotem, jeżeli zajdzie taka potrzeba.
 - Ampułko-strzykawki można przechowywać poza lodówką **przez łączny okres nieprzekraczający 30 dni.**
 - Ampułko-strzykawki przechowywane w temperaturze pokojowej przez ponad 30 dni należy wyrzucić.

- Jeśli nie ma pewności, jak długo ampułko-strzykawkę przechowywano w temperaturze pokojowej, ampułko-strzykawkę należy wyrzucić.
- Nie stosować leku, jeśli:
 - ampułko-strzykawka jest uszkodzona
 - roztwór jest zabarwiony, mętny lub widoczne są pływające w nim cząstki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.
-

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Plegridy

Substancją czynną jest: peginterferon beta-1a.

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.

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

Pozostałe składniki leku to: octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbitat 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Plegridy i co zawiera opakowanie

Lek Plegridy ma postać klarownego i bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań, dostarczanego w ampułko-strzykawce.

Wielkość opakowania:

- Zestaw do rozpoczęcia leczenia zawiera jedną pomarańczową ampułko-strzykawkę zawierającą 63 mikrogramy i jedną niebieską ampułko-strzykawkę zawierającą 94 mikrogramy.
- Szare ampułko-strzykawki zawierające 125 mikrogramów są w opakowaniach z 2 lub z 6 ampułko-strzykawkami.

We wszystkich opakowaniach igły są przymocowane do ampułko-strzykawek gotowych do wstrzyknięcia leku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Biogen Idec Ltd.
 Innovation House
 70 Norden Road
 Maidenhead
 Berkshire
 SL6 4AY
 Wielka Brytania

Wytwórca

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
 Biogen Idec Allé 1
 Hillerød

DK-3400
Dania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biogen Idec Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Biogen Idec GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Quintiles Estonia OÜ
☎ +372 800 004 4531

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Idec Iberia SL
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
☎ +385 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Lietuva

Quintiles Lithuania UAB
☎ +37 0 880031798

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Idec Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Idec Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Idec International B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Idec Norway AS
☎ +47 23 00 52 50

Österreich

Biogen Idec Austria GmbH.
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

MEDISON PHARMA SRL
☎ + 40 31 7104035

Slovenija

Biogen Idec d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Idec (Slovak Republic) s.r.o.
☎ +421 2 323 34 008

Suomi/Finland

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

Biogen Idec Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Κύπρος
Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +3572 2 769946

Sverige
BiogenIdec Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

Latvija
Quintiles Latvia SIA
☎ +37 1 80004624

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy



PRZED WSTRZYKNIĘCIEM

Przed rozpoczęciem stosowania leku Plegridy oraz za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie, należy przeczytać poniższe instrukcje. Zawarte tu informacje nie zastępują jednak rozmowy z lekarzem lub pielęgniarką na temat choroby czy leczenia.

Przed pierwszym wstrzyknięciem leku Plegridy lekarz lub pielęgniarka musi pokazać pacjentowi (lub jego opiekunowi), jak prawidłowo przygotować lek i wykonać wstrzyknięcie.

Schemat dawkowania

Każda ampulko-strzykawka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy wybrać prawidłową ampulko-strzykawkę z opakowania. Zestaw do rozpoczynania leczenia zawiera ampulko-strzykawki z dwiema pierwszymi dawkami, umożliwiającymi stopniowe dostosowanie dawki.

Kiedy	Która dawka	Które opakowanie
Dzień 1 (63 mikrogramy)	pierwsze wstrzyknięcie: 63 mikrogramy, pomarańczowa strzykawka	 ZESTAW DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA
Dzień 14 (94 mikrogramy)	drugie wstrzyknięcie: 94 mikrogramy, niebieska strzykawka	
Dzień 28, a następnie co 2 tygodnie (125 mikrogramów)	wstrzyknięcie pełnej dawki: 125 mikrogramów, szara strzykawka	 OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 125 MIKROGRAMÓW

Nie używać więcej niż jednej ampulko-strzykawki w jednym 14-dniowym okresie (tj. jedna na 2 tygodnie).

PRZYGOTOWANIE DO WSTRZYKNIĘCIA

Jak wygląda ampulko-strzykawka



Przygotować miejsce, gdzie wykonamy zabieg

Znaleźć dobrze oświetloną, czystą, płaską powierzchnię (np. stół), na której można zebrać wszystkie potrzebne przybory.

Przygotować niezbędne przybory. Do wykonania wstrzyknięcia potrzebne będą następujące przedmioty:

- waciki nasączone alkoholem
- gazik
- opatrunek samoprzylepny/plaster
- odporny na przekłucia pojemnik na zużyte strzykawki

Wyjąć lek z lodówki.


Wyjąć jedno opakowanie leku Plegridy z lodówki i wybrać odpowiednią ampulko-strzykawkę. Po wyjęciu pierwszej ampulko-strzykawki opakowanie wstawić z powrotem do lodówki. Jeżeli nie ma dostępnej lodówki, patrz punkt 5 *Jak przechowywać lek Plegridy*.

Obejrzeć opakowanie i ampulko-strzykawkę.

Sprawdzić datę ważności na ampulko-strzykawce i opakowaniu tekturowym.

Nie używać, jeśli lek jest przeterminowany.

Po wyjęciu z lodówki lek Plegridy należy odłożyć i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej (przez około 30 minut). W celu ogrzania ampulko-strzykawki z lekiem Plegridy nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda.

Sprawdzić, czy roztwór jest bezbarwny i klarowny.	
Nie używać ampulko-strzykawki z lekiem, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub zawiera pływające cząstki. Mogą pojawić się bąbelki. Jest to normalne zjawisko.	

WYKONANIE WSTRZYKNIĘCIA





Ampulko-strzykawka z lekiem Plegridy przeznaczona jest do wykonywania wstrzyknięć podskórnych.




Wstrzyknięcie należy wykonać w sposób pokazany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejsce, gdzie skóra jest podrażniona, zaczerwieniona lub w którym występuje siniak, zakażenie lub blizna. Należy zmieniać miejsce wykonywania wstrzyknięć i nie podawać kolejnych dawek w to samo miejsce.

Nasadkę igły zdjąć tuż przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Umyć ręce wodą z mydłem.

<p>1. Wybrać miejsce wstrzyknięcia</p> <p>Lek Plegridy należy wstrzykiwać w udo, brzuch lub ramię.</p> <p>Wybrać miejsce wstrzyknięcia i przetrzeć skórę wacikiem nasączonym alkoholem.</p> <p>Poczekać, aż skóra wyschnie.</p> <p>Nie dotykać tego miejsca przed wykonaniem wstrzyknięcia.</p>	 <p>The diagram illustrates three recommended injection sites for the medication. The top image shows the thigh (UDO) with a green oval marking. The middle image shows the abdomen (BRZUCH) with two green oval markings. The bottom image shows the upper arm (RAMIĘ) with two green oval markings.</p>
<p>2. Zdjąć nasadkę igły</p> <p>Delikatnie zdjąć nasadkę igły i wyrzucić.</p> <p>Nie dotykać igły.</p> <p>Nie zakładać nasadki z powrotem na ampulko-strzykawkę.</p>	 <p>The illustration shows a hand carefully pulling the cap off the needle of the ampoule-syringe. An orange arrow points upwards, indicating the direction of the cap's removal.</p>
<p>3. Przygotować miejsce wstrzyknięcia i trzymać ampulko-strzykawkę gotową do wstrzyknięcia</p> <p>Kciukiem i palcem wskazującym uchwycić fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia.</p> <p>Ampulko-strzykawkę trzymać pod kątem prostym do miejsca wstrzyknięcia.</p>	 <p>The illustration shows a hand holding the ampoule-syringe at a 90-degree angle to the skin. A 90° angle is explicitly marked with a curved line and the text '90°'.</p>
<p>4. Wykonać wstrzyknięcie</p> <p>Wprowadzić igłę szybkim ruchem prosto w fałd skóry.</p> <p>Igła musi wejść w skórę do końca.</p> <p>Po wkłuciu igły skórę można puścić.</p>	 <p>The illustration shows the needle being inserted into the skin. An orange arrow points downwards, indicating the direction of the needle's insertion.</p>

<p>Jednostajnym ruchem powoli wciskać tłok, aż do opróżnienia ampułko-strzykawki. Powinno to potrwać około 5 sekund. Ampułko-strzykawkę cały czas trzymać w miejscu wstrzykiwania.</p>	
<p>5. Odczekać 5 sekund</p>	
<p>Nie wyjmować igły przez 5 sekund.</p>	
<p>6. Zakończenie wstrzykiwania</p>	
<p>Wyciągnąć igłę. Nie zakładać nasadki na ampułko-strzykawkę. Ampułko-strzykawka przeznaczona jest do jednorazowego użytku i nie należy jej ponownie używać.</p>	

PO WYKONANIU WSTRZYKNIĘCIA

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

Miejsce wstrzyknięcia ucisnąć przez kilka sekund jałowym gazikiem.

Oczyścić miejsce wstrzyknięcia z krwi.

W razie potrzeby przykleić plaster.

Utylizacja ampułko-strzykawki

Zużytą ampułko-strzykawkę należy wyrzucić do specjalnego pojemnika (np. pojemnika na ostre odpady).

Informacje na temat właściwego sposobu usuwania pojemnika można otrzymać od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zapisać datę i miejsce wstrzyknięcia

Należy zapisywać datę i miejsce każdego wstrzyknięcia.

Daty i miejsca pierwszych wstrzyknięć można zapisywać na wewnętrznej stronie pudełka z zestawem do rozpoczynania leczenia.

Obejrzeć miejsce wstrzyknięcia

Po 2 godzinach sprawdzić, czy w miejscu wstrzyknięcia nie występuje zaczerwienienie, obrzęk lub bolesność.

Jeśli reakcja skórna utrzymuje się przez kilka dni, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ogólne ostrzeżenia

Ampułko-strzykawka z lekiem Plegridy przeznaczona jest do jednorazowego użytku.

Ampułko-strzykawki z lekiem Plegridy nie wolno udostępniać innym osobom.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Plegridy 63 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym
Plegridy 94 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym
Plegridy 125 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym

Peginterferon beta-1a

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Plegridy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Plegridy
3. Jak stosować lek Plegridy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Plegridy
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy

1. Co to jest lek Plegridy i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Plegridy

Substancją czynną leku Plegridy jest peginterferon beta-1a. Peginterferon beta-1a jest długo modyfikowaną działającą postacią interferonu. Interferony to naturalne substancje wytwarzane przez organizm człowieka, uczestniczące w ochronie przed zakażeniami i chorobami.

W jakim celu stosuje się lek Plegridy

Ten lek stosuje się w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (SR) u osób powyżej 18. roku życia.

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą, która uszkadza ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym mózg i rdzeń kręgowy. W chorobie tej układ odpornościowy organizmu (jego naturalna ochrona) niszczy warstwę ochronną (osłonkę mielinową) otaczającą nerwy w mózgu i rdzeniu kręgowym. Dochodzi do zakłócenia przesyłania impulsów z mózgu do innych części ciała i w konsekwencji do powstania objawów charakterystycznych dla SR. Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego mają okresy, kiedy choroba nie jest aktywna (remisja), pomiędzy okresami zaostrzeń jej objawów (rzuty).

U każdego pacjenta występuje inny zespół objawów SR. Mogą one obejmować:

- zaburzenia równowagi lub zawroty głowy, problemy z chodzeniem, sztywność i skurcze mięśni, zmęczenie, drętwienie twarzy, rąk lub nóg

- ostry lub przewlekły ból, problemy z pęcherzem moczowym i jelitami, problemy z aktywnością seksualną i zaburzenia widzenia
- trudności z myśleniem i koncentracją oraz depresję.

Jak działa lek Plegridy

Lek Plegridy powstrzymuje układ odpornościowy przed uszkodzeniem mózgu i rdzenia kręgowego, co może również przyczynić się do zmniejszenia liczby rzutów i spowolnienia postępu niepełnosprawności związanej z chorobą. Lek Plegridy może zapobiegać pogorszeniu się choroby, ale nie leczy SR.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Plegridy

Kiedy nie stosować leku Plegridy

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na peginterferon beta-1a, interferon beta-1a lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Objawy reakcji alergicznej - patrz punkt 4.
- **jeśli pacjent ma ciężką depresję** lub myśli samobójcze.
- **Kobiety w ciąży nie powinny rozpoczynać** leczenia lekiem Plegridy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Plegridy należy zgłosić wcześniej lekarzowi, jeśli obecnie lub w przeszłości występowały:

- **depresja** lub zaburzenia nastroju
- **myśli samobójcze.**
 - Lekarz może mimo to przepisać lek Plegridy, ale ważne jest, aby poinformować go, jeżeli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub inne podobne problemy zmieniające nastrój.
- **Należy zgłosić lekarzowi, jeśli obecnie u pacjenta występują:**
 - **poważne problemy z wątrobą lub nerkami**
 - **podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia**, które może prowadzić do uszkodzenia skóry i tkanki (*martwica w miejscu wstrzyknięcia*). Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, należy postępować ściśle wedle instrukcji w punkcie 7 *Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy*, na końcu tej ulotki.
 - **padaczka** lub inne choroby z napadami drgawkowymi, których nie można opanować podawaniem leków
 - **problemy z sercem**, które mogą powodować takie objawy, jak ból w klatce piersiowej (*dławica piersiowa*), szczególnie po wysiłku fizycznym; obrzęk stawów skokowych, zadyszka (*zastoinowa niewydolność serca*) lub nieregularny rytm serca (*arytmia*)
 - **problemy z tarczycą**
 - **mała liczba białych krwinek lub płytek krwi**, co może zwiększać ryzyko zakażenia lub krwawienia
- **Jeżeli u pacjenta występują którekolwiek z tych problemów, należy porozmawiać o tym z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką** przed wstrzyknięciem leku Plegridy. Problemy te mogą nasilić się w trakcie leczenia lekiem Plegridy.

Inne ważne informacje podczas stosowania leku Plegridy

- **Lekarz zaleci wykonanie badań krwi** w celu określenia liczby krwinek, badań biochemicznych i poziomu enzymów wątrobowych. Badania te będą przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia lekiem Plegridy, regularnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie okresowo podczas leczenia lekiem Plegridy, nawet jeśli u pacjenta nie wystąpią konkretne objawy. Te badania będą wykonywane dodatkowo oprócz badań prowadzonych w celu oceny SR.
- Lekarz regularnie lub w razie potrzeby zleci kontrolę czynności tarczycy.
- Po kilku tygodniach, a nawet kilku latach leczenia lekiem Plegridy mogą tworzyć się zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Lekarz może w związku z tym monitorować ciśnienie krwi pacjenta, krew (liczbę płytek w krwi) i czynność nerek.

W razie przypadkowego ukłucia się lub innej osoby igłą z lekiem Plegridy, nakłute miejsce należy **natychmiast** przemyć wodą z mydłem i **jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką**.

Dzieci i młodzież

Leku Plegridy **nie należy stosować** u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest znane bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność leku Plegridy w tej grupie wiekowej.

Lek Plegridy a inne leki

Lek Plegridy należy stosować z zachowaniem ostrożności w razie przyjmowania leków metabolizowanych przez grupę białek o nazwie cytochrom P450 (np. niektóre leki przeciwpadaczkowe lub przeciwdepresyjne).

- Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmował, przyjmuje lub może przyjmować inne leki, zwłaszcza leki stosowane w leczeniu padaczki lub depresji. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty.

Czasami konieczne może być poinformowanie innych pracowników służby zdrowia o tym, że pacjent przyjmuje lek Plegridy, np. w przypadku przepisania innych leków lub zlecenia badań krwi. Lek może wpływać na działanie innych leków lub na wyniki badań.

Ciąża i karmienie piersią

- **Nie należy rozpoczynać stosowania leku Plegridy, jeśli pacjentka jest w ciąży.**
- **Jeśli pacjentka może zajść w ciążę**, powinna stosować antykoncepcję podczas przyjmowania leku Plegridy.
- **Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę lub jeśli zajdzie w ciążę** podczas stosowania leku Plegridy, powinna poinformować o tym lekarza. Pacjentka i lekarz mogą wspólnie zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.
- **Jeśli pacjentka zamierza karmić piersią**, należy wcześniej omówić to z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Plegridy może wywoływać nudności (patrz punkt 4 *Możliwe działania niepożądane*). W razie wystąpienia nudności lub innych działań niepożądanych wpływających na zdolność prowadzenia pojazdów, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Plegridy zawiera sód

Każdy wstrzykiwacz zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt ten jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować lek Plegridy

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka:

Jedno wstrzyknięcie leku Plegridy 125 mikrogramów co 14 dni (tj. co 2 tygodnie). Zaleca się stosowanie leku o tej samej porze w tym samym dniu tygodnia.

Rozpoczęcie stosowania leku Plegridy

Pacjentom rozpoczynającym leczenie lekarz może zalecić stopniowe zwiększanie dawki, aby organizm mógł się przyzwyczaić do działania leku przed zastosowaniem pełnej dawki. Pacjenci otrzymają zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki: jeden pomarańczowy wstrzykiwacz z lekiem Plegridy 63 mikrogramy (na 1 dzień terapii) i jeden niebieski wstrzykiwacz z lekiem Plegridy 94 mikrogramy (na 14 dzień terapii).

Po terapii inicjującej pacjent otrzyma zestaw do podtrzymania leczenia zawierający szare wstrzykiwacze z lekiem Plegridy 125 mikrogramów na 28 dzień terapii, a następnie co każde dwa tygodnie.

Instrukcje, jak samodzielnie wykonać wstrzyknięcie, przedstawiono na końcu niniejszej ulotki (patrz punkt 7 *Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy*). Należy się z nimi zapoznać przed zastosowaniem leku.

Na wewnętrznej stronie pudełka z zestawem do rozpoczynania leczenia znajduje się tabelka do zapisywania dat wstrzyknięć.

Samodzielne wstrzyknięcie

Lek Plegridy przeznaczony jest do wstrzykiwania podskórnego. Należy zmieniać miejsca wstrzykiwania leku. Nie wstrzykiwać kolejnych dawek leku w to samo miejsce.

Pacjent po odpowiednim przeszkoleniu może samodzielnie wstrzykiwać sobie lek Plegridy, bez pomocy lekarza.

- Przed wstrzyknięciem leku należy przeczytać instrukcje zapisane w punkcie 7 Ulotki „*Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy*” i postępować zgodnie z zaleceniami.
- **W razie trudności** z użyciem wstrzykiwacza należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, którzy mogą udzielić pomocy.

Jak długo stosować lek Plegridy

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy stosować lek Plegridy. Ważne, aby kontynuować regularne stosowanie leku Plegridy. Nie dokonywać zmian, chyba że zaleci je lekarz.

Wstrzyknięcie większej niż zalecana dawki

Należy wykonywać tylko jedno wstrzyknięcie leku Plegridy co 2 tygodnie.

- Jeśli wykonano więcej niż jedno wstrzyknięcie leku Plegridy w okresie 7 dni, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.**

Pominięcie wstrzyknięcia leku

Lek Plegridy należy wstrzykiwać raz na 2 tygodnie. Ten schemat dawkowania umożliwia równomierne dostarczanie leku do organizmu.

W razie pominięcia zwykłej dawki tygodniowej, należy ją wstrzyknąć jak najszybciej. Nie należy jednak wstrzykiwać leku częściej niż jeden raz w każdym okresie 7-dniowym. Nie należy stosować dwóch wstrzyknięć w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia.

- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane

- Problemy z wątrobą

(często - mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- zażółcenie skóry lub gałek ocznych
- ogólne swędzenie
- nudności i wymioty
- łatwo powstające siniaki na skórze
- **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Mogą to być objawy problemów z wątrobą.

- Depresja

(często - mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

Jeśli pacjent odczuwa:

- nietypowo silne przygnębienie, lęk lub brak poczucia wartości lub
- ma myśli samobójcze
- **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

- **Poważne reakcje alergiczne**

(niezbyt często - mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- trudności z oddychaniem
- obrzęk okolicy twarzy (warg, języka lub gardła)
- wysypka lub zaczerwienienie
- **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

- **Napady drgawkowe**

(niezbyt często - mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

Jeśli wystąpi napad drgawkowy, **należy natychmiast wezwać lekarza.**

- **Uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia**

(rzadko - może wystąpić u 1 na 1 000 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- jakiegokolwiek uszkodzenie skóry z towarzyszącym obrzękiem, stanem zapalnym lub sączącym się płynem w miejscu wstrzyknięcia
- **należy zwrócić się do lekarza po poradę.**

- **Problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, które może wpływać na czynność nerek**

(rzadko - mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- spieniony mocz
- zmęczenie
- obrzęk, zwłaszcza w okolicy kostek i powiek, oraz przyrost masy ciała
- **należy poinformować lekarza, gdyż mogą to być objawy problemów z nerkami.**

- **Problemy z krwią**

(rzadko - mogą wystąpić u 1 na 1000 osób)

Mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, jakie występują w zakrzepowej plamicy małopłytkowej / zespole hemolityczno-mocznicowym - zaburzeniu przejawiającym się zwiększonym występowaniem siniaków, krwawieniem, spadkiem liczby płytek krwi, niedokrwistością, nadciśnieniem, nadmiernym osłabieniem i zaburzeniami czynności nerek.

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- łatwo powstające siniaki lub krwawienie
- ciężkie osłabienie
- bóle lub zawroty głowy
- **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Inne działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- objawy grypopodobne - nie jest to grypa (patrz poniżej) i nie istnieje możliwość zarażenia innych osób
- ból głowy
- ból mięśni (*myalgia*)
- bóle stawów, rąk, nóg lub szyi (*arthralgia*)
- dreszcze, uczucie zimna
- gorączka
- uczucie osłabienia i zmęczenia (*asthenia*)
- zaczerwienienie, swędzenie lub ból w miejscu wstrzyknięcia
- **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, należy porozmawiać z lekarzem.**

Objawy grypopodobne: to nie jest grypa

Objawy grypopodobne występują częściej na początku leczenia i stopniowo, w miarę przyjmowania kolejnych dawek, ulegają osłabieniu. Poniżej przedstawione są proste metody radzenia sobie z objawami grypopodobnymi.

Trzy proste metody radzenia sobie z objawami grypopodobnymi:

1. Lek Plegridy wstrzykiwać bezpośrednio przed snem. Pozwoli to pacjentowi przespać okres występowania objawów.
2. Zastosować paracetamol lub ibuprofen pół godziny przed wstrzyknięciem leku Plegridy i kontynuować przyjmowanie tych leków, ale nie dłużej niż przez jeden dzień. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, jaka dawka byłaby odpowiednia.
3. Jeśli pacjent ma gorączkę, powinien pić duże ilości wody, aby był nawodniony.

Częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- nudności lub wymioty
- swędzenie skóry (świąd)
- podwyższona temperatura ciała
- zmiany w miejscu wstrzyknięcia, takiej jak obrzęk, stan zapalny, siniak, ciepło, wysypka lub zmiany barwy
- zmiany w wynikach badań krwi. Objawy, które pacjent może zauważyć, to zmęczenie lub mniejsza odporność na infekcje
- zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi (stwierdzone w badaniach krwi)
- **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, należy porozmawiać z lekarzem.**

Niezbyt częste działania niepożądane

(mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- pokrzywka
- zmiany w wynikach badań krwi. Objawy, które pacjent może zauważyć to niewyjaśnione siniaki lub krwawienie.
- **W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów, należy porozmawiać z lekarzem.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Plegridy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po napisie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

- Lek Plegridy należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Otwierać dopiero, gdy potrzebny jest nowy wstrzykiwacz.
- **Przechowywać w lodówce (2°-8°C).**
 - Nie zamrażać. Lek, który przypadkowo ulegnie zamrożeniu należy wyrzucić.
- Lek Plegridy można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni. W wypadku przechowywania w temperaturze pokojowej lek musi być **chroniony przed światłem.**

- Opakowania można kilkakrotnie wyjmować z lodówki i wstawiać je z powrotem, jeżeli zajdzie taka potrzeba.
 - Wstrzykiwacze można przechowywać poza lodówką **przez łączny okres nieprzekraczający 30 dni**.
 - Wstrzykiwacze przechowywane w temperaturze pokojowej przez ponad 30 dni należy wyrzucić.
 - Jeśli nie ma pewności, jak długo wstrzykiwacz przechowywano w temperaturze pokojowej, wstrzykiwacz należy wyrzucić.
- Nie stosować leku, jeśli:
 - wstrzykiwacz jest uszkodzony
 - roztwór jest zabarwiony, mętny lub widoczne są pływające w nim cząstki.
 - Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Plegridy

Substancją czynną jest: peginterferon beta-1a.

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.

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

Pozostałe składniki leku to: octan sodu trójwodny, kwas octowy lodowaty, L-argininy chlorowodorek, polisorbata 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Plegridy i co zawiera opakowanie

Lek Plegridy ma postać klarownego i bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań, dostarczanego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Wielkość opakowania:

- Zestaw do rozpoczynania leczenia zawiera jeden pomarańczowy wstrzykiwacz zawierający 63 mikrogramy i jeden niebieski wstrzykiwacz zawierający 94 mikrogramy.
- Szare wstrzykiwacze zawierające 125 mikrogramów są w opakowaniach z 2 lub z 6 wstrzykiwaczami.

We wszystkich opakowaniach igły są przymocowane do wstrzykiwaczy gotowych do wstrzyknięcia leku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Biogen Idec Ltd.
 Innovation House
 70 Norden Road
 Maidenhead
 Berkshire
 SL6 4AY
 Wielka Brytania

Wytwórca

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS
 Biogen Idec Allé 1

Hillerød
DK-3400
Dania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Biogen Idec Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Biogen Idec GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Quintiles Estonia OÜ
☎ +372 800 004 4531

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Idec Iberia SL
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
☎ +385 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Lietuva

Quintiles Lithuania UAB
☎ +37 0 880031798

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Idec Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Idec Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd.
☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Idec International B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Idec Norway AS
☎ +47 23 00 52 50

Österreich

Biogen Idec Austria GmbH.
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

MEDISON PHARMA SRL
☎ + 40 31 7104035

Slovenija

Biogen Idec d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Idec (Slovak Republic) s.r.o.
☎ +421 2 323 34 008

Italia

Biogen Idec Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +3572 2 769946

Latvija

Quintiles Latvia SIA

☎ +37 1 80004624

Suomi/Finland

Biogen Idec Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Sverige

BiogenIdec Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Jak wykonać wstrzyknięcie leku Plegridy



PRZED WSTRZYKNIĘCIEM

Przed rozpoczęciem stosowania leku Plegridy oraz za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie, należy przeczytać poniższe instrukcje. Zawarte tu informacje nie zastępują jednak rozmowy z lekarzem lub pielęgniarką na temat choroby czy leczenia.

Przed pierwszym wstrzyknięciem leku Plegridy przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napelnionego lekarz lub pielęgniarka musi pokazać pacjentowi (lub jego opiekunowi), jak prawidłowo przygotować wstrzykiwacz i wykonać wstrzyknięcie.

Schemat dawkowania

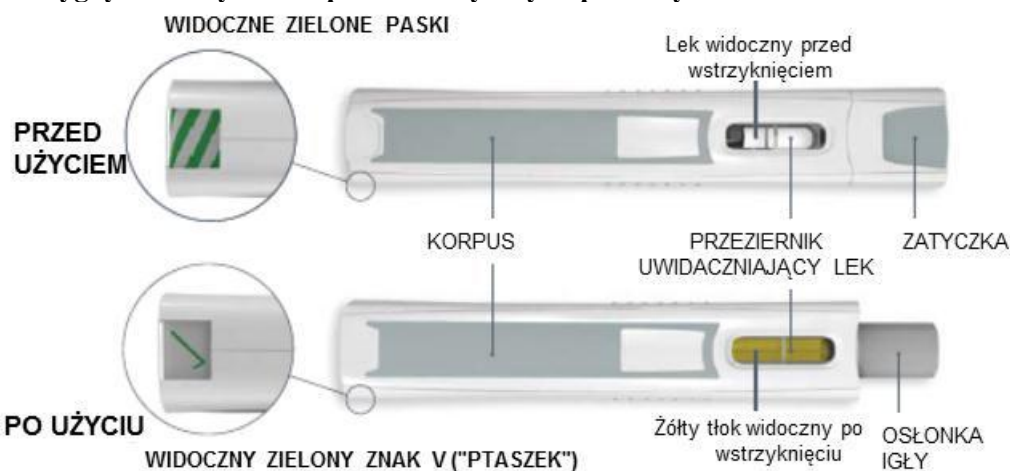
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy wybrać prawidłowy wstrzykiwacz z opakowania. Zestaw do rozpoczynania leczenia zawiera wstrzykiwacze z dwiema pierwszymi dawkami, umożliwiającymi stopniowe dostosowanie dawki.

Kiedy	Która dawka	Które opakowanie
Dzień 1 (63 mikrogramy)	pierwsze wstrzyknięcie: 63 mikrogramy, pomarańczowy wstrzykiwacz	 <p>ZESTAW DO ROZPOCZYNANIA LECZENIA</p>
Dzień 14 (94 mikrogramy)	drugie wstrzyknięcie: 94 mikrogramy, niebieski wstrzykiwacz	
Dzień 28, a następnie co 2 tygodnie (125 mikrogramów)	wstrzyknięcie pełnej dawki: 125 mikrogramów, szary wstrzykiwacz	 <p>OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE 125 MIKROGRAMÓW</p>

Nie używać więcej niż jednego wstrzykiwacza w jednym 14-dniowym okresie (tj. jeden na 2 tygodnie).

PRZYGOTOWANIE DO WSTRZYKNIĘCIA

Jak wygląda wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony



Przygotować miejsce, gdzie wykonamy zabieg

Znaleźć dobrze oświetloną, czystą, płaską powierzchnię (np. stół), na której można zebrać wszystkie potrzebne przybory.

Przygotować niezbędne przybory. Do wykonania wstrzyknięcia potrzebne będą następujące przedmioty:

- waciki nasączone alkoholem
- gazik
- opatrunek samoprzylepny/plaster
- odporny na przekłucia pojemnik na zużyte wstrzykiwacze

Wyjąć lek z lodówki.


Wyjąć jedno opakowanie leku Plegridy z lodówki i wybrać odpowiedni wstrzykiwacz.

Po wyjęciu pierwszego wstrzykiwacza opakowanie wstawić z powrotem do lodówki. Jeżeli nie ma dostępnej lodówki, patrz punkt 5 *Jak przechowywać lek Plegridy.*


Obejrzeć opakowanie i wstrzykiwacz.

Sprawdzić datę ważności na wstrzykiwaczu i opakowaniu tekturowym.

Nie używać, jeśli lek jest przeterminowany.

<p>Sprawdzić stan wstrzyknięcia. W okienku powinny być widoczne zielone paski. Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli w okienku nie są widoczne zielone paski.</p>	
--	---

Po wyjęciu z lodówki lek Plegridy należy odłożyć i poczekać, aż ogrzeje się do temperatury pokojowej (przez około 30 minut). W celu ogrzania wstrzykiwacza z lekiem Plegridy nie należy stosować zewnętrznych źródeł ciepła, takich jak gorąca woda.

<p>Sprawdzić, czy widoczny w okienku roztwór jest klarowny i bezbarwny. Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli płyn jest zabarwiony, mętny lub zawiera pływające cząstki. Mogą pojawić się bąbelki. Jest to normalne zjawisko.</p>	
--	---

WYKONANIE WSTRZYKNIĘCIA





Wstrzykiwacz z lekiem Plegridy przeznaczony jest do wykonywania wstrzyknięć podskórnych.



Wstrzyknięcie należy wykonać w sposób pokazany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejsce, gdzie skóra jest podrażniona, zaczerwieniona lub w którym występuje siniak, zakażenie lub blizna. Należy zmieniać miejsce wykonywania wstrzyknięć i nie podawać kolejnych dawek w to samo miejsce.

Nasadkę igły zdjąć tuż przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Umyć ręce wodą z mydłem.

<p>1. Wybrać miejsce wstrzyknięcia</p> <p>Lek Plegridy należy wstrzykiwać w udo, brzuch lub ramię.</p> <p>Wybrać miejsce wstrzyknięcia i przetrzeć skórę wacikiem nasączonym alkoholem.</p> <p>Poczekać, aż skóra wyschnie.</p> <p>Nie dotykać tego miejsca przed wykonaniem wstrzyknięcia.</p>	
<p>2. Zdjąć nasadkę igły</p> <p>Delikatnie zdjąć nasadkę igły i wyrzucić.</p> <p>Igła jest zakryta osłoną i nie jest widoczna.</p>	
<p>3. Trzymać wstrzykiwacz w odpowiednim położeniu i sprawdzić</p> <p>Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widoczne były zielone paski.</p> <p>Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli w okienku nie widać zielonych pasków.</p> <p>Wstrzykiwacz trzymać pod kątem prostym do miejsca wstrzyknięcia.</p>	
<p>4. Wykonać wstrzyknięcie</p> <p>Przycisnąć wstrzykiwacz do miejsca wstrzyknięcia i przytrzymać. Przyciskanie wstrzykiwacza spowoduje wprowadzenie igły i automatyczne podawanie leku.</p> <p>Nie odrywać wstrzykiwacza od powierzchni skóry.</p> <p>Nie wykonywać żadnych ruchów do zakończenia wstrzyknięcia.</p> <p>Cały czas mocno przyciskać, starając się nie poruszać w trakcie wstrzyknięcia.</p> <p>Odczekać, aż klikanie ustanie i pojawi się zielony znak.V ("ptaszek")</p>	

<p>W trakcie wstrzykiwania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - słychać będzie kilkakrotne kliknięcie - zielone paski będą się przemieszczać w okienku. <p>Klikanie ustanie po zakończeniu wstrzykiwania. Wstrzykiwanie trwa około 5 sekund.</p>	
<p>5. Zakończenie wstrzykiwania</p> <p>Sprawdzić, czy w okienku pojawił się zielony znak.V ("ptaszek")</p> <p>Oderwać wstrzykiwacz od miejsca wstrzyknięcia. Wysunie się osłona igły i całkowicie ją zasłoni.</p>	

PO WYKONANIU WSTRZYKNIĘCIA

Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia

Miejsce wstrzyknięcia ucisnąć przez kilka sekund jałowym gazikiem.
Oczyścić miejsce wstrzyknięcia z krwi.
W razie potrzeby przykleić plaster.

Potwierdzenie wykonania wstrzyknięcia

Sprawdzić, czy w okienku widoczny jest żółty tłok.
Oznacza to, że prawidłowo podano całą dawkę.
Nie używać ponownie wstrzykiwacza.



Utylizacja wstrzykiwacza

Zużyty wstrzykiwacz należy wyrzucić do specjalnego pojemnika (np. pojemnika na ostre odpady).
Informacje na temat właściwego sposobu usuwania pojemnika można otrzymać od lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zapisać datę i miejsce wstrzyknięcia

Należy zapisywać datę i miejsce każdego wstrzyknięcia.
Daty i miejsca pierwszych wstrzyknięć można zapisywać na wewnętrznej stronie pudełka z zestawem do rozpoczęcia leczenia.

Obejrzyć miejsce wstrzyknięcia

Po 2 godzinach sprawdzić, czy w miejscu wstrzyknięcia nie występuje zaczerwienienie, obrzęk lub bolesność.

Jeśli reakcja skórna utrzymuje się przez kilka dni, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Ogólne ostrzeżenia

Wstrzykiwacz z lekiem Plegridy przeznaczony jest do jednorazowego użytku.

Wstrzykiwacza z lekiem Plegridy nie wolno udostępniać innym osobom.