

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 63 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Plegridy 94 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Plegridy 63 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Plegridy 94 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Plegridy 63 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

(för subkutan användning)

En förfylld spruta innehåller 63 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Plegridy 94 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

(för subkutan användning)

En förfylld spruta innehåller 94 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

(för subkutan användning)

En förfylld spruta innehåller 125 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

(för intramuskulär användning)

En förfylld spruta innehåller 125 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Plegridy 63 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

(för subkutan användning)

En förfylld injektionspenna innehåller 63 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Plegridy 94 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

(för subkutan användning)

En förfylld injektionspenna innehåller 94 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

(för subkutan användning)

En förfylld injektionspenna innehåller 125 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

Dosen anger mängden av interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a utan hänsyn till den tillsatta PEG-delen.

*Den aktiva substansen, peginterferon beta-1a, är ett kovalent konjugat av interferon beta-1a, framställt i ovarieceller från kinesisk hamster, tillsammans med 20 000 dalton (20 kDa) metoxipoly(etylenglykol) med användning av en O-2-metylpropionaldehyd-kopplare.

Styrkan hos detta läkemedel bör inte jämföras med den för ett annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska klass. För ytterligare information, se avsnitt 5.1.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska.

Klar och färglös lösning med pH 4,5–5,1.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Plegridy är avsett för vuxna patienter för behandling av skovvis förlöpande multipel skleros (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling bör sättas in under ledning av en läkare med erfarenhet av att behandla multipel skleros.

Plegridy kan administreras subkutant (s.c.) med en förfylld injektionspenna för engångsbruk eller en förfylld spruta eller intramuskulärt (i.m.) med en förfylld spruta för engångsbruk.

Effekt av peginterferon beta-1a, administrerat subkutant, har visats mot placebo. Direkt jämförande data för peginterferon beta-1a mot icke pegylerat interferon beta eller data på effekt av peginterferon beta-1a efter byte från icke pegylerat interferon beta finns inte tillgängligt. Detta bör tas i beaktande när patienter byter mellan pegylerat och icke pegylerat interferon (se avsnitt 5.1).

Dosering

Den rekommenderade dosen av Plegridy är 125 mikrogram som injiceras subkutant eller intramuskulärt varannan vecka (var 14:e dag).

Behandlingsstart

Det rekommenderas att patienter inleder den subkutana eller intramuskulära behandlingen med 63 mikrogram i dos 1 (på dag 0), ökar till 94 mikrogram i dos 2 (på dag 14), når full dos på 125 mikrogram i dos 3 (på dag 28) och sedan fortsätter med full dos (125 mikrogram) varannan vecka (var 14:e dag) (se tabell 1a för subkutan användning eller tabell 1b för intramuskulär användning).

Subkutan administrering

Det finns en startförpackning som innehåller de första 2 doserna (63 mikrogram och 94 mikrogram).

Tabell 1a: Titreringsschema vid behandlingsstart vid subkutan administrering			
Dos	Tid*	Mängd (mikrogram)	Märkning på spruta
Dos 1	Dag 0	63	Orange
Dos 2	Dag 14	94	Blå
Dos 3	Dag 28	125 (full dos)	Grå

*Doserar varannan vecka (var 14:e dag).

Intramuskulär administrering

En dosförpackning innehåller full dos på 125 mikrogram i en förfylld spruta.

Plegridy titreringsklämmor, är avsedda för användning med den förfyllda sprutan för att begränsa den administrerade dosen till 63 mikrogram (dos 1 (1/2 dos), gul titreringsklämma) och 94 mikrogram (dos 2 (3/4 dos), lila titreringsklämma), för dag 0 respektive dag 14. Varje Plegridy titreringsklämma ska användas en gång och sedan kasseras tillsammans med kvarvarande läkemedel. Patienten ska använda full dos på 125 mikrogram (ingen klämma behövs) från dag 28 (dosering var 14:de dag).

Tabell 1b: Titreringsschema vid behandlingsstart vid intramuskulär administrering			
Dos	Tid*	Mängd (mikrogram)	Titreringsklämma
Dos 1	Dag 0	63	Gul
Dos 2	Dag 14	94	Lila
Dos 3	Dag 28	125 (full dos)	Inga klämmor behövs

*Doserar varannan vecka (var 14:e dag).

Dostitrering vid behandlingsstarten kan bidra till att lindra influensaliknande symtom som kan uppkomma vid behandlingsstart med interferoner. Profylaktisk och samtidig användning av antiinflammatoriska, analgetiska och/eller antipyretiska behandlingar kan förhindra eller lindra influensaliknande symtom som ibland uppkommer under interferonbehandling (se avsnitt 4.8).

Växling mellan subkutan och intramuskulär administreringsväg har inte studerats. Baserat på påvisad bioekvivalens mellan de två administreringsvägarna förväntas det inte att dostitrering kommer att krävas om man byter mellan subkutan och intramuskulär eller vice versa (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Om en dos missas, ska den administreras snarast möjligt.

- Om det är 7 dagar eller mer till nästa planerade dos: Patienter ska administrera sin missade dos omedelbart. Sedan kan behandlingen fortsätta med nästa schemalagda dos som planerat.
- Om det är mindre än 7 dagar till nästa planerade dos: Patienter ska påbörja ett nytt schema med dosering varannan vecka med början från det datum då de administrerar sin missade dos. En patient ska inte administrera två doser av peginterferon beta-1a med kortare mellanrum än 7 dagar.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för peginterferon beta-1a för patienter över 65 år har inte studerats tillräckligt på grund av det begränsade antalet av sådana patienter i kliniska prövningar.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar är nödvändiga för patienter med nedsatt njurfunktion baserat på studiedata vid lindrigt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Peginterferon beta-1a har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för peginterferon beta-1a för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för multipel skleros. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Det rekommenderas att sjukvårdspersonal lär patienter rätt teknik för att själva ge sig subkutana injektioner med den förfyllda sprutan/förfyllda injektionspennan eller intramuskulära injektioner med de förfyllda sprutorna efter behov. Patienter ska uppmanas att variera injektionsstället för subkutana eller intramuskulära injektioner varannan vecka. Subkutana injektioner brukar ges i buken, armen och låret. Intramuskulära injektioner brukar ges i låret.

Varje Plegridy förfylld injektionspenna/spruta för subkutan användning är försedd med en fastsittande nål. Plegridy förfylld spruta för intramuskulär användning är försedd med en separat nål för intramuskulär användning.

Både intramuskulära och subkutana förfyllda sprutor och subkutana förfyllda injektionspennor är avsedda endast för engångsbruk och ska kasseras efter användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

När Plegridy har tagits ut ur kylan ska läkemedlet få värmas till rumstemperatur (upp till 25 °C) i cirka 30 minuter före injektion. Yttre värmekällor, t.ex. varmt vatten, får inte användas för att värma läkemedlet.

Plegridy förfylld spruta får inte användas om vätskan är färgad, grumlig eller innehåller flytande partiklar. Vätskan i sprutan måste vara klar och färglös.

Plegridy förfylld injektionspenna får bara användas om det syns gröna ränder i fönstret för injektionsstatus på injektionspennan. Plegridy förfylld injektionspenna får inte användas om vätskan är färgad, grumlig eller innehåller flytande partiklar. Vätskan i läkemedelsfönstret måste vara klar och färglös.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller peginterferon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med pågående svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning dokumenteras

Leverskada

Förhöjda serumnivåer av levertransaminas, hepatit, autoimmun hepatit och sällsynta fall av grav leversvikt har rapporterats med läkemedel som innehåller interferon beta. Förhöjda leverenzymmer har observerats vid användning av peginterferon beta-1a. Patienter bör kontrolleras avseende tecken på leverskada (se avsnitt 4.8).

Depression

Peginterferon beta-1a bör administreras med försiktighet till patienter som haft depressiva störningar (se avsnitt 4.3). Depression uppkommer med ökad frekvens i populationen med multipel skleros och i samband med interferonanvändning. Patienter bör uppmanas att omedelbart rapportera alla symtom på depression och/eller självmordstankar till sin förskrivande läkare.

Patienter med depression bör kontrolleras noga under behandling och behandlas på adekvat sätt. Man bör överväga att sätta ut behandlingen med peginterferon beta-1a (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive fall av anafylaxi har rapporterats som en sällsynt komplikation vid behandling med interferon beta, inklusive peginterferon beta-1a. Patienterna ska rekommenderas att avbryta behandlingen med peginterferon beta-1a och omedelbart uppsöka sjukvård om de upplever tecken och symtom på anafylaxi eller allvarlig överkänslighetsreaktion. Behandlingen med peginterferon beta-1a ska inte återinsättas (se avsnitt 4.8).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället, inklusive nekros vid injektionsstället, har rapporterats vid användning av subkutan interferon beta. För att minimera risken för reaktioner vid injektionsstället bör patienter instrueras i användningen av en aseptisk injektionsteknik. Proceduren för självadministrering av patienten ska repeteras regelbundet, särskilt om det har förekommit reaktioner på injektionsstället. Om patienten får sår, vilket kan åtföljas av svullnad eller vätska från injektionsstället, bör patienten uppmanas att tala med sin läkare. En patient som behandlades med peginterferon beta-1a i kliniska prövningar fick en nekros vid injektionsstället med subkutan peginterferon beta-1a. Huruvida behandlingen ska avbrytas efter ett enstaka ställe med nekros, beror på nekrosens omfattning (se avsnitt 4.8).

Minskat antal blodkroppar i perifert blod

Minskat antal blodkroppar i perifert blod i alla cellinjer, inklusive sällsynt pancytopeni och grav trombocytopeni, har rapporterats hos patienter som får interferon beta. Cytopenier, inklusive sällsynt grav neutropeni och trombocytopeni, har observerats hos patienter som behandlas med peginterferon beta-1a. Patienter bör kontrolleras avseende symtom eller tecken på minskat antal blodkroppar i perifert blod (se avsnitt 4.8).

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom (klasseffekter)

Fall av nefrotiskt syndrom med olika bakomliggande nefropatier inklusive kollapsande fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS), minimal change disease (MCD), membranproliferativ glomerulonefrit (MPGN) och membranös glomerulopati (MGN) har rapporterats under behandling med interferon beta-produkter. Händelser rapporterades vid olika tidpunkter under behandling och kan uppkomma efter flera års behandling med interferon beta. Regelbunden kontroll av tidiga tecken eller symtom, t.ex. ödem, proteinuri och nedsatt njurfunktion rekommenderas, särskilt för patienter med högre risk för njursjukdom. Snabbt insatt behandling av nefrotiskt syndrom krävs och man bör överväga att sätta ut behandlingen med peginterferon beta-1a.

Gravt nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iakttas när peginterferon beta-1a administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (klasseffekter)

Fall av TMA, manifesterad som trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), inklusive fatala fall, har rapporterats med interferon beta-produkter. Händelser rapporterades vid olika tidpunkter under behandling och kan uppkomma efter flera veckor till flera år efter starten av behandling med interferon beta. Tidiga kliniska tecken innefattar trombocytopeni, nydebuterad hypertoni, feber, CNS-symtom (t.ex. förvirring och pares) och nedsatt njurfunktion. Laboratoriefynd som tyder på TMA innefattar minskat trombocytantal, ökad serumnivå av laktatdehydrogenas (LDH) till följd av hemolys och schistocyter (erytrocytfragmentering) i en blodfilm. Om kliniska tecken på TMA observeras rekommenderas därför ytterligare testning av trombocytnivåer i blodet, serum-LDH, blodfilmer och njurfunktion. Om TMA diagnostiseras krävs snabb behandling (överväg plasmabyte) och omedelbar utsättning av peginterferon beta-1a rekommenderas.

Laboratorieavvikelser

Laboratorieavvikelser associeras med användningen av interferoner. Förutom laboratorietester som normalt krävs för kontroller av patienter med multipel skleros, rekommenderas komplett blodbild, inklusive differential- och trombocyträkning, liksom blodstatus, inklusive leverfunktionstester (t.ex. aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT)), före insättning och med regelbundna intervall efter insättning av peginterferon beta-1a -behandling och därefter periodvis i frånvaro av kliniska symtom.

Patienter med myelosuppression kan behöva en mer intensiv kontroll i form av komplett blodbild, inklusive differential- och trombocyträkning.

Hypotyreoidism och hypertyreoidism har observerats vid användning av interferon beta-produkter.

Regelbundna tyreoidfunktionstester rekommenderas för patienter med tyreoiddysfunktion i anamnesen eller när det är kliniskt indicerat.

Krampanfall

Peginterferon beta-1a bör administreras med försiktighet till patienter med krampanfall i anamnesen och patienter som behandlas med antiepileptika, särskilt om deras epilepsi inte är adekvat kontrollerad med antiepileptika (se avsnitt 4.8).

Hjärtsjukdom

Förvärrad hjärtsjukdom har rapporterats hos patienter som får interferon beta. Incidensen av kardiovaskulära händelser var likartad mellan peginterferon beta-1a (125 mikrogram varannan vecka) och placebobehandlade grupper (7 % i varje grupp). Inga allvarliga kardiovaskulära händelser har rapporterats hos patienter som fick peginterferon beta-1a i ADVANCE-studien. Icke desto mindre ska patienter med befintlig signifikant hjärtsjukdom, t.ex. kronisk hjärtsvikt, kransartärsjukdom eller arytmier dock övervakas med avseende på försämrad hjärtsjukdom, särskilt under inledningen av behandlingen.

Immungenitet

Patienter kan utveckla antikroppar mot peginterferon beta-1a. Data från patienter som behandlats i upp till 2 år med peginterferon beta-1a administrerat subkutant tyder på att mindre än 1 % (5/715) utvecklade kvarstående neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a.

Neutraliserande antikroppar har potentialen att minska den kliniska effekten. Utvecklingen av antikroppar mot interferondelen av peginterferon beta-1a hade dock ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt, även om analysen begränsades av den låga incidensen av immungenitet.

Tre procent av patienterna (18/681) utvecklade kvarstående antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a. I den kliniska studien som utfördes hade utvecklingen av antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt (inklusive årlig skovfrekvens, lesioner som konstaterades med hjälp av magnetisk resonanstomografi (MRT) och progression av funktionsnedsättning).

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet bör iakttas och noggranna kontroller bör övervägas när peginterferon beta-1a administreras till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Patienter bör kontrolleras avseende tecken på leverskada och försiktighet bör iakttas när interferoner används samtidigt med andra läkemedel som associeras med leverskada (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. De kliniska studierna indikerar att patienter med multipel skleros kan få peginterferon beta-1a och kortikosteroider under skov. Interferoner har rapporterats minska aktiviteten hos cytokrom P450 beroende leverenzymmer hos människor och djur. Försiktighet bör iakttas när peginterferon beta-1a administreras i kombination med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index och till stora delar är beroende av leverns cytokrom P450-system för clearance, t.ex. vissa klasser av antiepileptika och antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data (fler än 1 000 utfall av graviditeter) från register och erfarenheter efter marknadsföring indikerar inte någon ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar vid exponering för interferon beta före befruktning eller sådan exponering under graviditetens första trimester. Exponeringstiden under första trimestern är dock osäker eftersom data samlades in då interferon beta var kontraindicerat under graviditet och behandlingen avbröts troligen när graviditet upptäcktes och/eller bekräftades. Erfarenhet vid exponering under andra och tredje trimestern är mycket begränsad.

Baserat på data från djurstudier (se avsnitt 5.3) finns det en ökad risk för spontanabort. Risken för spontanabort hos gravida kvinnor som exponeras för interferon beta kan inte adekvat utvärderas baserat på de för närvarande tillgängliga uppgifterna men data fram till nu tyder inte på ökad risk.

Användning av peginterferon beta-1a kan övervägas under graviditet om det är kliniskt motiverat.

Amning

Begränsad information om överföring av interferon beta-1a/peginterferon beta-1-a till bröstmjölksammans med interferon betas kemiska/fysiologiska egenskaper antyder att nivåerna av interferon beta-1a/peginterferon beta-1-a som utsöndras i bröstmjölksammans är försumbara. Inga skadliga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn.

Peginterferon beta-1a kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av peginterferon beta-1a på human fertilitet. Hos djur sågs anovulatoriska effekter vid mycket höga doser (se avsnitt 5.3). Det finns ingen tillgänglig information om effekterna av peginterferon beta-1a på fertilitet hos handjur.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Peginterferon beta-1a har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofil

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna (med en högre incidens än placebo) för peginterferon beta-1a 125 mikrogram subkutant varannan vecka var erytem vid injektionsstället, influensaliknande sjukdom, feber, huvudvärk, myalgi, frossa, smärta vid injektionsstället, asteni, klåda vid injektionsstället och artralgi. De oftast rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning av patientens behandling med peginterferon beta-1a 125 mikrogram subkutant varannan vecka var influensaliknande sjukdom (< 1 %).

Biverkningslista i tabellform vid subkutan administreringsväg

I kliniska studier fick totalt 1 468 patienter peginterferon beta-1a subkutant i upp till 278 veckor med en total exponering motsvarande 4 217 personår. Av dessa har 1 285 patienter behandlats med peginterferon beta-1a i minst 1 år, 1 124 patienter i minst 2 år, 947 patienter i minst 3 år och 658 patienter i minst 4 år. Erfarenheterna vid 2 år i den randomiserade, okontrollerade fasen i ADVANCE-studien och i uppföljningsstudien ATTAIN (behandling upp till 4 år) var förenliga med erfarenheterna i den 1-åriga placebokontrollerade fasen i ADVANCE-studien.

I tabell 2 summeras läkemedelsbiverkningar (incidens över placebo och med ett rimligt orsakssamband) från 512 patienter som behandlats med peginterferon beta-1a 125 mikrogram subkutant varannan vecka och 500 patienter som fick placebo i upp till 48 veckor och data efter godkännande för försäljning

Läkemedelsbiverkningarna presenteras som MedDRA-rekommenderade termer under MedDRAs organsystemklass. Incidensen av biverkningarna nedan uttrycks enligt följande kategorier:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($<1/10\,000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 2 Biverkningslista i tabellform

Klassificering enligt organsystem (MedDRA)	Biverkning	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Mindre vanliga
	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom*	Sällsynta
Immunsystemet	Angioödem	Mindre vanliga

	Överkänslighetsreaktion	
	Anafylaxi ¹	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Depression	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Krampanfall	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Pulmonell arteriell hypertension†	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Kräkning	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci [§]	Vanliga
	Klåda	
	Urtikaria	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Mycket vanliga
	Artralgi	
Njurar och urinvägar	Nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom	Mycket vanliga
	Feber	
	Frossa	
	Erytem vid injektionsstället	
	Smärta vid injektionsstället	
	Klåda vid injektionsstället	
	Asteni	
	Hypertermi	Vanliga
	Inflammation vid injektionsstället	
	Smärta	
	Hematom vid injektionsstället	
	Svullnad vid injektionsstället	
	Ödem vid injektionsstället	
	Utslag vid injektionsstället	
	Värme vid injektionsstället	
	Missfärgning vid injektionsstället	
	Nekros vid injektionsstället	Sällsynta
Undersökningar	Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas	
	Förhöjt gammaglutamyltransferas	
	Minskat antal vita blodkroppar	
	Minskat hemoglobin	
	Förhöjd kroppstemperatur	
	Minskat antal trombocyter	Mindre vanliga

*Klassmärkning för interferon beta-produkter (se avsnitt 4.4).

†Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan *Pulmonell arteriell hypertension*.

§Klassmärkning för interferon-produkter

¹Biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning

Beskrivning av selekterade biverkningar vid subkutan administrering

Influensaliknande symtom

Influensaliknande sjukdom uppkom hos 47 % av patienterna som fick peginterferon beta-1a 125 mikrogram varannan vecka och hos 13 % av patienterna som fick placebo. Incidensen av influensaliknande symtom (t.ex. influensaliknande sjukdom, frossa, hyperpyrexia, muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta, feber) var högst i början av behandlingen och sjönk i allmänhet under de första 6 månaderna. Av de patienter som rapporterade influensaliknande symtom angav 90 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Inga betraktades som allvarliga. Mindre än 1 % av patienterna som fick peginterferon beta-1a under den placebokontrollerade fasen av ADVANCE-studien avbröt behandlingen på grund av influensaliknande symtom. I en öppen studie av patienter som bytte från interferon beta-behandling till peginterferon beta-1a utvärderades debut och duration av influensaliknande symtom som behandlades profylaktiskt. Hos patienter som fick influensaliknande symtom var mediantiden till debut 10 timmar (interkvartilintervall mellan 7 och 16 timmar) efter injektion och medianduration var 17 timmar (interkvartilintervall mellan 12 och 22 timmar).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem, smärta, klåda eller ödem vid injektionsstället) rapporterades av 66 % av patienterna som fick peginterferon beta-1a 125 mikrogram varannan vecka jämfört med 11 % av patienterna som fick placebo. Erytem vid injektionsstället var den oftast rapporterade reaktionen vid injektionsstället. Av de patienter som fick reaktioner vid injektionsstället angav 95 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. En patient av 1 468 patienter som fick peginterferon beta-1a i kliniska studier fick nekros vid injektionsstället vilken läktes ut med medicinsk standardbehandling.

Avvikelser i levertransaminaser

Incidensen av förhöjningar av levertransaminaser var större hos patienter som fick peginterferon beta-1a jämfört med placebo. De flesta enzymförhöjningar var <3 gånger den övre normalgränsen (ULN). Förhöjningar av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas (>5 gånger ULN) rapporterades hos 1 % respektive <1 % av placebobehandlade patienter och 2 % respektive <1 % av patienter som behandlades med peginterferon beta-1a. Förhöjningar av levertransaminaser i serum kombinerat med förhöjt bilirubin observerades hos två patienter som hade befintliga levertestavvikelser innan de fick peginterferon beta-1a i de kliniska prövningarna. Båda fallen läktes ut efter utsättning av läkemedlet.

Hematologiska störningar

Minskningar av antalet vita blodkroppar på $< 3,0 \times 10^9/l$ observerades hos 7 % av patienterna som fick peginterferon beta-1a och hos 1 % som fick placebo. Medelantalet vita blodkroppar höll sig inom normala gränser hos patienter som behandlades med peginterferon beta-1a. Minskningar av antalet vita blodkroppar associerades inte med någon ökad risk för infektioner eller allvarliga infektioner. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av antalet lymfocyter ($< 0,5 \times 10^9/l$) (<1 %), antalet neutrofiler ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) (<1 %) och antalet trombocyter ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) var ungefär densamma för peginterferon beta-1a-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Två allvarliga fall rapporterades för patienter som behandlades med peginterferon beta-1a: en patient (<1 %) fick svår trombocytopeni (trombocytantal $< 10 \times 10^9/l$), en annan patient (<1 %) fick svår neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$). Hos båda patienterna återgick cellantalerna till det normala efter utsättning av peginterferon beta-1a. Små minskningar av medelantalet röda blodkroppar (RBC) observerades hos peginterferon beta-1a-behandlade

patienter. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av antalet röda blodkroppar ($< 3,3 \times 10^{12}/l$) var liknande för peginterferon beta-1a-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetshändelser rapporterades hos 16 % av patienterna som behandlades med peginterferon beta-1a 125 mikrogram varannan vecka och hos 14 % av patienterna som fick placebo. Färre än 1 % av de peginterferon beta-1a -behandlade patienterna fick en allvarlig överkänslighetshändelse (t.ex. angioödem, urtikaria) och de återhämtade sig snabbt efter behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider. Efter marknadsintroduktion har allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive fall av anafylaxi (ingen känd frekvens) rapporterats efter administrering av peginterferon beta-1a.

Pulmonell arteriell hypertension

Fall av pulmonell arteriell hypertension (PAH) har rapporterats för produkter innehållande beta-interferon. Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, även upp till flera år efter att behandling med beta-interferon inletts.

Intramuskulär administreringsväg

En öppen cross-over-studie inkluderade 136 personer, för att utvärdera bioekvivalensen av enstaka doser på 125 mikrogram peginterferon beta-1a, administrerat som subkutan och intramuskulär injektion, hos friska frivilliga.

De vanligaste biverkningarna (med > 10 % incidens i någondera armen) under båda behandlingsperioderna var frossa (35,6 % intramuskulärt jämfört med 26,9 % subkutan), smärta (22,0 % intramuskulärt jämfört med 14,2 % subkutan), smärta vid injektionsstället (11,4 % intramuskulärt jämfört med 14,9 % subkutan), erytem vid injektionsstället (2,3 % intramuskulärt jämfört med 25,4 % subkutan) och huvudvärk (35,6 % intramuskulärt jämfört med 41,0 % subkutan).

Reaktioner på injektionsstället rapporterades med lägre frekvens intramuskulärt (14,4 %) jämfört med subkutan (32,1 %).

Avvikande urinproteiner rapporterades hos 1/130 (0,8 %) för den subkutana armen och 4/131 (3,1 %) i den intramuskulära gruppen utan några associerade läkemedelsbiverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

I fall av överdosering kan patienter läggas in för observation och lämplig stödjande behandling ska sättas in.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, immunstimulerande medel, interferoner, ATC-kod: L03AB13.

Peginterferon beta-1a är ett interferon beta-1a konjugerat med en enstaka, linjär molekyll på 20 000 Da metoxipoly(etylenglykol)-O-2-metylpropionaldehyd (20 kDa mPEG-O-2-metylpropionaldehyd) vid en substitutionsgrad av 1 mol polymer/mol protein. Den genomsnittliga molekyllära massan är cirka 44 kDa av vilken proteindelen utgör cirka 23 kDa.

Verkningsmekanism

Någon definitiv verkningsmekanism för peginterferon beta-1a vid multipel skleros (MS) är inte känd. Peginterferon beta-1a binds till typ I-interferonreceptorn på ytan av celler och utlöser en kaskad av intracellulära händelser som leder till regleringen av interferon-responsivt genuttryck. Biologiska effekter som kan förmedlas av peginterferon beta-1a innefattar uppreglering av antiinflammatoriska cytokiner (t.ex. IL 4, IL 10, IL 27), nedreglering av proinflammatoriska cytokiner (t.ex. IL 2, IL 12, IFN γ , TNF α) och hämning av migrationen av aktiverade T-celler genom blod-hjärnbarriären. Ytterligare mekanismer kan dock vara involverade. Det är inte känt om verkningsmekanismen för peginterferon beta-1a vid MS förmedlas av samma väg(ar) som de biologiska effekterna som beskrivs ovan eftersom patofysiologin för MS endast är delvis utredd.

Farmakodynamisk effekt

Peginterferon beta-1a är ett interferon beta-1a konjugerat till en enstaka, linjär 20 kDa-molekyll av metoxipoly(etylenglykol) vid alfa-aminogruppen vid den N terminala änden av aminosyraresten.

Interferoner är en familj av naturligt förekommande proteiner som induceras av celler som svar på biologiska och kemiska stimuli, och förmedlar många cellulära svar som har klassificerats som antivirala, antiproliferativa och immunmodulatoriska till sin natur. De farmakologiska egenskaperna för peginterferon beta-1a överensstämmer med egenskaperna för interferon beta-1a och anses bli förmedlade av molekyllens proteindelen.

Farmakodynamiska svar utvärderades genom mätning av induktionen av interferon-responsiva gener inklusive de som kodar 2',5' oligoadenylatsyntetas (2',5' OAS), myxovirusresistensprotein A (MxA) och flera kemokiner och cytokiner, liksom neopterin (D erythro 1, 2, 3-trihydroxipropylpterin), en produkt av det interferon-inducerbara enzymet, GTP cyklohydrolas I. Geninduktion hos friska försökspersoner var högre i termer av toppnivå och exponering (area under effektkurvan) för peginterferon beta-1a jämfört med icke pegylerat interferon beta-1a (IM) när båda gavs i samma dos enligt aktivitet (6 MIE). Varaktigheten för detta svar var ihållande och långvarig för peginterferon beta-1a, med förhöjningar detekterade i upp till 15 dagar jämfört med 4 dagar för icke-peglyerat interferon beta-1a. Ökade koncentrationer av neopterin observerades hos både friska försökspersoner och multipel skleros-patienter som behandlades med peginterferon beta-1a, med en ihållande och långvarig förhöjning under 10 dagar jämfört med 5 dagar vilket observerades för icke-peglyerat interferon beta-1a. Koncentrationerna av neopterin återgick till baslinjen efter doseringsintervallet på två veckor.

Klinisk effekt och säkerhet vid subkutan administreringsväg

Effekt och säkerhet för peginterferon beta-1a bedömdes utifrån det placebokontrollerade första året i en 2-årig, randomiserad, dubbelblind, klinisk studie på patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (ADVANCE-studien). I studien blev 1 512 patienter randomiserade till och doserade med 125 mikrogram peginterferon beta-1a injicerat subkutant varannan (n=512) eller var fjärde (n=500) vecka jämfört med placebo (n=500).

Det primära effektmåttet var den annualiserade skovfrekvensen (annualised relapse rate, ARR) under 1 år. Studiedesign och patientdemografiska uppgifter presenteras i tabell 3.

Inga data är tillgängliga från studier av klinisk effekt/säkerhet som direkt jämför pegylerat med icke-peglyerat interferon beta-1a, eller från patienter som växlar mellan icke-peglyerat och pegylerat interferon.

Tabell 3: Studiedesign

Studiedesign	
Sjukdomshistoria	Patienter med RRMS, med minst 2 skov inom de föregående 3 åren, och 1 skov under det föregående året, med en EDSS-poäng på $\leq 5,0$
Uppföljning	1 år
Studiepopulation	83 % behandlingsnaiva patienter 47 % ≥ 2 skov under det föregående året 38 % minst 1 Gd+-lesion vid baslinjen 92 % ≥ 9 T2-lesioner vid baslinjen 16 % EDSS ≥ 4 17 % tidigare behandlade
Baslinjeegenskaper	
Genomsnittlig ålder (år)	37
Medelvärde/median för sjukdomens varaktighet (år)	3,6/2,0
Medelantal skov inom de senaste 3 åren	2,5
Medel-EDSS-poäng vid baslinjen	2,5

RRMS: skovvis förlöpande multipel skleros (relapsing remitting multiple sclerosis)

EDSS: Expanded Disability Status Scale, en skala som visar ökning av funktionsnedsättning

Gd+: Gadolinium-förstärkt

Peginterferon beta-1a varannan vecka minskade signifikant den annualiserade skovfrekvensen (ARR) med 36 % jämfört med placebo ($p=0,0007$) vid ett år (tabell 4) med enhetliga minskningar av den ARR som noterades i delgrupper definierade med demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen. Peginterferon beta-1a minskade även signifikant risken för skov med 39 % ($p=0,0003$), risken för ihållande progression av funktionsnedsättning bekräftad vid 12 veckor med 38 % ($p=0,0383$) och vid 24 veckor (post-hoc-analys) med 54 % ($p=0,0069$), antalet nya eller nyligen förstörade T2-lesioner med 67 % ($p < 0,0001$), antalet Gd förstärkta lesioner med 86 % ($p < 0,0001$) och antalet nya T1-hypointensiva lesioner jämfört med placebo med 53 % ($p < 0,0001$). En behandlingseffekt observerades så tidigt som vid 6 månader, då peginterferon beta-1a 125 mikrogram varannan vecka påvisade en minskning på 61 % ($p < 0,0001$) av nya eller nyligen förstörade T2-lesioner jämfört med placebo. När det gällde skov och MRT-effektmått visade peginterferon beta-1a 125 mikrogram varannan vecka en numeriskt större behandlingseffekt jämfört med peginterferon beta-1a som doserades var fjärde vecka vid år 1.

Resultat under 2 år bekräftade att effekt upprätthölls längre än det placebokontrollerade första året av studien. Patienter som exponerades för peginterferon beta-1a varannan vecka visade statistiskt signifikanta minskningar jämfört med patienter som exponerades för peginterferon beta-1a var fjärde vecka under 2 år i en post-hoc-analys avseende effektmått som inkluderade ARR (24 %, $p=0,0209$), risken för skov (24 %, $p=0,0212$), risken för progression av funktionsnedsättning med bekräftelse efter 24 veckor (36 %, $p=0,0459$) och MRT-effektmått (nya/förstörade T2 60 %, Gd+ 71 % och nya T1-hypointensiva lesioner 53 %;

p <0,0001 för samtliga). I uppföljningsstudien ATTAIN kvarstod långtidseffekten av peginterferon beta-1a genom kontinuerlig behandling upp till 4 år, vilket visades genom klinisk utvärdering och MRT-undersökningar av MS-sjukdomens aktivitet. Av totalt 1 468 patienter fortsatte 658 patienter i minst 4 år med behandling med peginterferon beta-1a.

Resultaten för den här studien visas i tabell 4.

Tabell 4: Kliniska resultat och MRT-resultat

	Placebo	Peginterferon beta-1a 125 mikrogram varannan vecka	Peginterferon beta-1a 125 mikrogram var fjärde vecka
Kliniska effektmått			
N	500	512	500
Annualiserad skovfrekvens	0,397	0,256	0,288
Frekvenskvot		0,64	0,72
95 % CI		0,50–0,83	0,56–0,93
P-värde		p=0,0007	p=0,0114
Andel patienter med skov	0,291	0,187	0,222
HR		0,61	0,74
95 % CI		0,47–0,80	0,57–0,95
P-värde		p=0,0003	p=0,020
Andel med bekräftad progression av funktionsnedsättning efter 12 veckor*	0,105	0,068	0,068
HR		0,62	0,62
95 % CI		0,40–0,97	0,40–0,97
P-värde		p=0,0383	p=0,0380
Andel med bekräftad progression av funktionsnedsättning efter 24 veckor*	0,084	0,040	0,058
HR		0,46	0,67
95 % CI		(0,26–0,81)	(0,41–1,10)
P-värde		p=0,0069	p=0,1116
MRT-effektmått			
N	476	457	462
Medelvärde [Median] för nya eller nyligen förstorade T2-hyperintensiva lesioner (intervall)	13,3 [6,0] (0–148)	4,1 [1,0] (0–69)	9,2 [3,0] (0–113)
Lesionsmedelkvot (95 % CI)		0,33 (0,27; 0,40)	0,72 (0,60; 0,87)
P-värde		p ≤ 0,0001	p=0,0008
Medelvärde [Median] för Gd-förstärkta lesi oner (intervall)	1,4^ [0,0] (0–39)	0,2 [0,0] (0–13)	0,9 [0,0] (0–41)
% reduktion jämfört med placebo		86	36
P-värde		p <0,0001	p=0,0738
Medelvärde [Median] för nya T1-hypointensiva lesioner (intervall)	3,8 [1,0] (0–56)	1,8 [0,0] (0–39)	3,1 [1,0] (0–61)
% reduktion jämfört med placebo		53	18
P-värde		p <0,0001	0,0815

HR: Riskkvot

CI: Konfidensintervall

* Ihållande progression av funktionsnedsättning definierades som minst 1 poängs ökning från baslinje-EDSS ≥ 1 eller 1,5 poängs ökning för patienter med baslinje-EDSS på 0, som höll i sig i 12/24 veckor.

$n=477$

Patienter som sviktat på tidigare MS-behandling inkluderades inte i studien.

Subgrupper av patienter med högre sjukdomsaktivitet var definierade efter skov- och MRT-kriterier rapporterade nedan, med följande resultat för effekt:

- För patienter med ≥ 1 skov under det föregående året och ≥ 9 T2-lesioner eller ≥ 1 Gd+-lesion ($n=1401$), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,39 för placebo, 0,29 för peginterferon beta-1a var fjärde vecka och 0,25 för peginterferon beta-1a varannan vecka.
Resultaten i denna subgrupp var konsekventa med resultaten i hela populationen
- För patienter med ≥ 2 skov under det föregående året och minst 1 Gd+-lesion ($n=273$), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,47 för placebo, 0,35 för peginterferon beta-1a var fjärde vecka och 0,33 för peginterferon beta-1a varannan vecka.
Resultaten i denna subgrupp var numeriskt konsekventa med resultaten i hela populationen, men inte statistiskt signifikanta.

Intramuskulär och subkutan bioekvivalensstudie

En öppen crossover studie rekryterade 136 patienter för att utvärdera bioekvivalensen av enstaka doser på 125 mikrogram Plegidry administrerat som subkutan och intramuskulär injektion hos friska frivilliga. Serumkoncentrationen av neopterin, en markör för interferon beta-aktivitet, uppmättes efter administrering av 125 mikrogram peginterferon beta-1a intramuskulärt och subkutan för farmakodynamisk analys. Serumkoncentrationen av neopterin jämfört med tidsprofilerna efter enstaka doser av 125 mikrogram peginterferon beta-1a subkutan eller 125 mikrogram peginterferon beta-1a intramuskulärt var liknande, med maximala koncentrationer (E_{peak}) uppnådda vid en median E_{Tmax} på 40,1 timmar respektive 44,0 timmar. Geometrisk medelvärden för neopterin ökade från baslinjen till maximal koncentration på samma sätt mellan de två injektionsvägarna med en ökning från 8,0 till 22,6 nmo/l subkutan och från 8,1 till 23,2 nmo/l intramuskulärt. Den totala systemiska exponeringen för neopterin ($EAUC_{0-336h}$ och $EAUC_{0-504h}$) var också likartade mellan de två administreringsvägarna.

Eftersom bioekvivalens kunde påvisas mellan intramuskulär och subkutan administreringsväg förväntas det att intramuskulärt och subkutan peginterferon beta-1a kommer att ha liknande effektprofil.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Plegidry för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Halveringstiden i serum för peginterferon beta-1a är förlängd jämfört med icke pegylerat interferon beta-1a. Serumkoncentration av peginterferon beta-1a var dosproportionell inom intervallet 63 till 188 mikrogram observerat i en studie av engångsdos och flergångsdoser på friska försökspersoner. Farmakokinetiska värden som observerats hos patienter med multipel skleros var förenliga med värden som setts hos friska försökspersoner.

Absorption

Efter subkutan administrering av peginterferon beta-1a till patienter med multipel skleros nåddes toppkoncentrationen mellan 1 och 1,5 dag efter dosen. Observerad $C_{\max}$ (medelvärde $\pm$ SE) var 280 ± 79 pg/ml efter upprepad dosering av 125 mikrogram varannan vecka.

Subkutan peginterferon beta-1a resulterade i cirka 4-, 9- och 13-faldigt högre exponeringsvärden ($AUC_{168 \text{ timmar}}$) och cirka 2-, 3,5- och 5-faldigt högre $C_{\max}$, efter engångsdoser på 63 (6 MIE), 125 (12 MIE) respektive 188 (18 MIE) mikrogram, jämfört med intramuskulär administrering av 30 (6 MIE) mikrogram icke pegylerat beta-1a.

Distribution

Efter upprepad dosering av doser på 125 mikrogram varannan vecka med subkutan administrering, var distributionsvolymen, ej korrigerad för biotillgänglighet (medel $\pm$ SE) 481 ± 105 liter.

Metabolism och eliminering

Clearance via urinen (renal) anses vara den primära elimineringsvägen för peginterferon beta-1a. Processen för kovalent konjugering av en PEG-del till ett protein kan förändra egenskaperna *in vivo* för det icke-modifierade proteinet, inklusive minskad renal clearance och minskad proteolys vilket därmed förlänger halveringstiden i cirkulationen. I enlighet med detta är halveringstiden ($t_{1/2}$) för peginterferon beta-1a cirka 2 gånger längre än för icke pegylerat interferon beta-1a hos friska försökspersoner. Hos patienter med multipel skleros var $t_{1/2}$ (medel $\pm$ SE) för peginterferon beta-1a 78 ± 15 timmar vid steady state. Medelclearance vid steady state för peginterferon beta-1a var $4,1\pm 0,4$ l/tim.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Klinisk erfarenhet av patienter som är över 65 år är begränsad. Resultat från en populationsfarmakokinetisk analys (av patienter upp till 65 år) tyder dock på att ålder inte påverkar clearance av peginterferon beta-1a.

Nedsatt njurfunktion

I en engångsdosstudie på friska försökspersoner och patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (lindrigt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, liksom personer med njursjukdom i slutstadiet) visades en fraktionell ökning av AUC (13–62 %) och $C_{\max}$ (42–71 %) hos patienter med lindrigt (beräknad glomerulär filtrationshastighet på 50 till ≤ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (beräknad glomerulär filtrationshastighet 30 till < 50 ml/min/1,73 m²) och gravt (beräknad glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion, jämfört med personer med normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet > 80 ml/min/1,73 m²). Patienter med njursjukdom i slutstadiet som krävde hemodialys 2–3 gånger per vecka visade likartade värden för AUC och $C_{\max}$ jämfört med personer med normal njurfunktion. Varje hemodialys reducerade koncentrationen av peginterferon beta-1a med cirka 24 %, vilket tyder på att hemodialys delvis avlägsnar peginterferon beta-1a från den systemiska cirkulationen.

Leverfunktion

Farmakokinetiken för peginterferon beta-1a har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Kön

Det gick inte att se någon könseffekt på farmakokinetiken för peginterferon beta-1a i en populationsfarmakokinetisk analys.

Etnisk tillhörighet

Det gick inte att se någon effekt av etnisk tillhörighet på farmakokinetiken för peginterferon beta-1a i en populationsfarmakokinetisk analys.

Intramuskulär och subkutan bioekvivalensstudie

Den farmakokinetiska profilen efter enstaka doser på 125 mikrogram peginterferon beta-1a intramuskulärt och 125 mikrogram peginterferon beta-1a subkutan hos friska frivilliga var liknande, med maximala koncentrationer uppnådda 40,0 timmar efter dos (för både subkutan och intramuskulärt), och $t_{1/2}$ värden på 97,1 timmar respektive 79,1 timmar. Statistisk analys av C_{max} och AUC_{∞} visade vidare bioekvivalens mellan 125 mikrogram peginterferon beta-1a intramuskulärt och subkutan. Det geometriska medelvärdet (90 % konfidensintervall) intramuskulärt jämfört med subkutan för C_{max} var 1,08 (0,98 till 1,20) och 1,09 (1,02 till 1,16) för AUC_{∞} . Dessa värden faller inom det givna ekvivalensområdet 0,8 till 1,25.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet

Efter upprepad subkutan administrering av peginterferon beta-1a på rhesusapor vid doser upp till 400 gånger (baserat på exponering, AUC) den rekommenderade terapeutiska dosen observerades inga andra effekter än de kända lindriga farmakologiska svaren hos rhesusapor på interferon beta-1a efter den första och andra veckodosen. Studier avseende allmäntoxicitet begränsades till 5 veckor eftersom exponering minskade mycket från 3 veckor och därefter, på grund av att det bildades läkemedelsantikroppar hos rhesusapor mot humant interferon beta-1a. Därför går det inte att bedöma den långsiktiga säkerheten för kronisk administrering av peginterferon beta-1a till patienter på basis av dessa studier.

Mutagenes

Peginterferon beta-1a var inte mutagen när det analyserades i ett *in vitro*-test av omvänd mutation hos bakterier (Ames-test) och inte klastogent i en *in vitro*-analys av humana lymfocyter.

Karcinogenes

Peginterferon beta-1a har inte testats avseende karcinogenicitet på djur. Baserat på den kända farmakologin för interferon beta-1a och klinisk erfarenhet av interferon beta, förväntas potentialen för karcinogenicitet vara låg.

Reproduktionstoxicitet

Peginterferon beta-1a har inte testats avseende reproduktionstoxicitet på dräktiga djur. Fertilitets- och utvecklingsstudier på rhesusapor har utförts med icke-pegylerat interferon beta-1a. Vid mycket höga doser sågs anovulatoriska och abortframkallande effekter hos djur. Det finns ingen tillgänglig information om de potentiella effekterna av peginterferon beta-1a på fertilitet hos handjur. Vid upprepade doser av peginterferon beta-1a till könsmogna honapor observerades effekter på menstruationscykelns längd och progesteronnivåer. Reversibilitet av effekterna på menstruationscykelns längd påvisades. Validiteten för extrapolering av dessa icke kliniska data till människor är okänd.

Data från studier med andra interferon beta-föreningar visade ingen teratogen potential. Den tillgängliga informationen om effekterna av interferon beta-1a under de peri- och postnatale perioderna är begränsad.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Isättika
Argininhydroklorid
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Plegridy för subkutan eller intramuskulär administrering kan förvaras vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) i upp till 30 dagar så länge det förvaras skyddat mot ljus. Om Plegridy förvaras vid rumstemperatur under totalt 30 dagar måste läkemedlet användas eller kasseras. Om det är osäkert om Plegridy har förvarats vid rumstemperatur i 30 dagar eller längre, ska läkemedlet kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Se avsnitt 6.3 för ytterligare information om förvaring vid rumstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta/förfylld injektionspenna (subkutan)

1 ml förfylld spruta av glas (typ I) med en propp av brombutylgummi och styvt nålskydd av termoplast och polypropylen. Sprutan innehåller 0,5 ml lösning. En nål, 29 gauge och 12,7 mm, är förmonterad i sprutan.

En förfylld spruta med Plegridy ligger i en fjäderaktiverad injektionspenna för engångsbruk som kallas Plegridy injektionspenna. Sprutan inne i injektionspennan är en 1 ml förfylld spruta av glas (typ I) med en propp av brombutylgummi och styvt nålskydd av termoplast och polypropylen, innehållande 0,5 ml lösning. En nål, 29 gauge och 12,7 mm, är förmonterad i sprutan.

Förpackningsstorlekar

Plegridy-startförpackningen innehåller 1 st. 63 mikrogram förfylld spruta (spruta märkt med orange, 1:a dosen) och 1 st. 94 mikrogram förfylld spruta (spruta märkt med blått, 2:a dosen) i förslutna plasttråg.

Startförpackningen med Plegridy injektionspenna innehåller 1 st. 63 mikrogram förfylld injektionspenna (märkt med orange, 1:a dosen) och 1 st. 94 mikrogram förfylld injektionspenna (märkt med blått, 2:a dosen) i ett skyddande plasttråg.

Kartong om två eller sex 125 mikrogram förfyllda sprutor (märkta med grått) i förslutna plasttråg.

Kartong om två 125 mikrogram förfyllda injektionspennor (märkta med grått) i skyddande plasttråg.

Multiförpackning om 6 (3 förpackningar med 2 i varje) 125 mikrogram förfyllda injektionspennor (märkta med grått). Förpackningen innehåller 3 innerkartonger. Varje innerkartong innehåller 2 injektionspennor i skyddande plasttråg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Förfylld spruta (intramuskulär)

1 ml förfylld Luer-Lock-spruta av glas (typ I) med en propp av brombutylgummi. Sprutan innehåller 0,5 ml lösning och levereras med en 23 gauge, 31,75 mm nål.

En förfylld spruta innehåller 0,5 ml Plegridy-lösning innehållande 125 mikrogram peginterferon beta-1a. Kartong om två eller sex 125 mikrogram förfyllda sprutor i förslutna plasttråg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Övrig hantering

Plegridy förfyllda sprutor (för intramuskulär och subkutan administrering) och injektionspennor (för subkutan administrering) är avsedda endast för engångsbruk.

Kontrollera den doseringsform som ska användas före användning. Den ska inte ha några sprickor eller skador och lösningen ska vara klar, färglös och inte innehålla några partiklar.

När Plegridy har tagits ut ur kylskåpet ska den förfyllda sprutan eller injektionspennan få anta rumstemperatur (15 °C till 30 °C) under cirka 30 minuter.

Använd inte yttre värmekällor, t.ex. varmt vatten för att värma Plegridy förfylld spruta eller injektionspenna. Dostitrering av Plegridy vid behandlingsstart beskrivs i avsnitt 4.2.

Förfylld spruta/förfylld injektionspenna (subkutan)

Patienter som inleder behandling med Plegridy via subkutan administrering ska använda startförpackningar.

Förfylld spruta (intramuskulär)

Patienter som inleder behandling med Plegridy via intramuskulär administrering ska använda Plegridy titreringsklämmor som kan fästas på sprutan för att begränsa dosen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/001
EU/1/14/934/002
EU/1/14/934/003
EU/1/14/934/004

EU/1/14/934/005

EU/1/14/934/006

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 18 juli 2014

Förnyat godkännande: 25 mars 2019

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2023