

SPC

PLEGRIDY®

Preparatomtale

 plegridy®
(peginterferon beta-1a)

1

LEGEMIDLETS NAVN

Plegridy 63 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Plegridy 94 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Plegridy 125 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Plegridy 63 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Plegridy 94 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Plegridy 125 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2

KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Plegridy 63 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (til subkutan bruk) Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 63 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Plegridy 94 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (til subkutan bruk) Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 94 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Plegridy 125 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (til subkutan bruk) Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 125 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Plegridy 125 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte (til intramuskulær bruk) Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 125 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Plegridy 63 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (til subkutan bruk) Hver ferdigfylte penn inneholder 63 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Plegridy 94 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (til subkutan bruk) Hver ferdigfylte penn inneholder 94 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Plegridy 125 mikrogram injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (til subkutan bruk) Hver ferdigfylte penn inneholder 125 mikrogram peginterferon beta-1a* i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Dosen angir mengden av interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a uten å ta hensyn til den bundne PEG-delen.

*Virkestoffet, peginterferon beta-1a, er et kovalent konjugat av interferon beta-1a, produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster, og metoksypropyl(etylenglykoll) på 20 000 dalton (20 kDa), bundet ved hjelp av O-2-metylpropionaldehyd.

Styrken av dette legemidlet bør ikke sammenlignes med styrken av et annet pegylert eller ikke-pegylert protein i samme terapeutiske gruppe. For ytterligere informasjon, se pkt. 5.1.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar og fargeløs oppløsning med pH 4,5-5,1.

4.1 Indikasjoner

Plegridy er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende-remitterende (attakkvis) multipel sklerose (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av multipel sklerose.

Plegridy kan administreres subkutant (s.c.) ved bruk av en ferdigfylt penn eller ferdigfylt sprøyte til engangsbruk, eller intramuskulært (i.m.) ved bruk av en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk.

Det er vist at peginterferon beta-1a administrert subkutant har effekt sammenlignet med placebo. Det foreligger ingen direkte sammenlignende data for peginterferon beta-1a versus ikke-pegylert interferon beta, eller effektdata for peginterferon beta-1a etter bytte fra et ikke-pegylert interferon beta. Dette bør tas i betraktning ved bytte mellom pegylerte og ikke-pegylerte interferoner (se pkt. 5.1).

Dosering

Den anbefalte dosen av Plegridy er 125 mikrogram injisert subkutant eller intramuskulært annenhver uke (hver 14. dag).

Oppstart av behandling

Det anbefales vanligvis at pasientene starter subkutan eller intramuskulær behandling med 63 mikrogram ved dose 1 (på dag 0), som økes til 94 mikrogram ved dose 2 (på dag 14) og når full dose på 125 mikrogram ved dose 3 (på dag 28) og deretter fortsetter med full dose (125 mikrogram) annenhver uke (hver 14. dag) (se tabell 1a for subkutan bruk eller tabell 1b for intramuskulær bruk).

Subkutan administrasjon

En pakning til innledende behandling (startpakning) som inneholder de to første dosene (63 mikrogram og 94 mikrogram) er tilgjengelig.

Tabell 1a: Titreringsplan ved oppstart ved subkutan administrasjon

Dose	Tidspunkt*	Mengde (mikrogram)	Etikett på sprøyte
Dose 1	Dag 0	63	Oransje
Dose 2	Dag 14	94	Blå
Dose 3	Dag 28	125 (full dose)	Grå

*Dosering annenhver uke (hver 14. dag)

Intramuskulær administrasjon

En pakning inneholder den fulle dosen på 125 mikrogram i 1 ferdigfylt sprøyte.

Plegridy titreringsklemmer er utformet til bruk sammen med den ferdigfylte sprøyten og skal begrense dosen som administreres til 63 mikrogram (dose 1 (1/2 dose), gul titreringsklemme) og 94 mikrogram (dose 2 (3/4 dose), lilla titreringsklemme) for henholdsvis dag 0 og dag 14. Hver Plegridy titreringsklemme skal brukes én gang og deretter kastes sammen med eventuelle rester av legemidlet. Pasienter bør bruke den fulle dosen på 125 mikrogram (klemme ikke nødvendig) fra dag 28 og utover (dosering hver 14. dag).

Tabell 1b: Titreringsplan ved oppstart ved intramuskulær administrasjon

Dose	Tidspunkt*	Mengde (mikrogram)	Titreringsklemme
Dose 1	Dag 0	63	Gul
Dose 2	Dag 14	94	Lilla
Dose 3	Dag 28	125 (full dose)	Klemme ikke nødvendig

*Dosering annenhver uke (hver 14. dag)

Dosetitrering ved oppstart av behandlingen kan bidra til å lindre influensalignende symptomer som kan oppstå ved oppstart av behandling med interferoner. Profylaktisk og samtidig bruk av antiinflammatorisk, smertestillende og/eller febernedsettende behandling kan forebygge eller lindre influensalignende symptomer som noen ganger oppstår ved behandling med interferoner (se pkt. 4.8).

Bytte mellom subkutan og intramuskulær administrasjon er ikke undersøkt. Basert på bioekvivalens som er vist mellom de to administrasjonsveiene, er det ikke forventet at dosetitrering er nødvendig ved bytte fra subkutan til intramuskulær administrasjon eller omvendt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Ved uteglemt dose bør den administreres så snart som mulig.

- Dersom det er 7 dager eller mer til neste planlagte dose: Pasienten bør administrere den glemte dosen umiddelbart. Behandlingen kan deretter fortsette med neste planlagte dose etter planen.
- Dersom det er mindre enn 7 dager til neste planlagte dose: Pasienten bør starte en ny 2 ukers doseringsplan som starter når den uteglemta dosen administreres. En pasient skal ikke administrere to doser av peginterferon beta-1a med mindre enn 7 dagers intervall.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av peginterferon beta-1a hos pasienter over 65 år har ikke blitt tilstrekkelig undersøkt fordi et begrenset antall slike pasienter har vært inkludert i kliniske studier.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon basert på studiedata ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Peginterferon beta-1a er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av peginterferon beta-1a hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått ved multipel sklerose. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Det anbefales at helsepersonell lærer opp pasienter i riktig teknikk slik at de selv kan administrere subkutane injeksjoner ved bruk av den ferdigfylte sprøyten/ferdigfylte pennen til subkutan injeksjon, eller intramuskulære injeksjoner ved bruk av den ferdigfylte sprøyten til intramuskulær injeksjon. Pasienter bør rådes til å variere sted for subkutan eller intramuskulær injeksjon annenhver uke. De vanlige stedene for subkutan injeksjon er mage, armer og lår. Det vanlige stedet for intramuskulær injeksjon er låret.

Hver Plegridy ferdigfylte penn/sprøyte til subkutan injeksjon leveres med forhåndsmontert kanyle. Plegridy ferdigfylt sprøyte til intramuskulær bruk leveres som en ferdigfylt sprøyte med en separat kanyle til intramuskulær bruk.

Både ferdigfylte sprøyter til intramuskulær og subkutan bruk og ferdigfylte penner til subkutan bruk er kun til engangsbruk og skal kastes etter bruk.

Forholdsregler for håndtering eller administrering av legemidlet

Så snart Plegridy er tatt ut av kjøleskapet bør det varmes opp til romtemperatur (opptil 25 °C) i ca. 30 minutter før injeksjon. Eksterne varmekilder som f.eks. varmt vann må ikke brukes til å varme opp legemidlet.

Plegridy ferdigfylt sprøyte må ikke brukes dersom væsken er farget, uklar eller inneholder flytende partikler. Væsken i sprøyten må være klar og fargeløs.

Plegridy ferdigfylt penn skal ikke brukes med mindre grønne striper er synlig i vinduet på pennen som viser injeksjonsstatus. Plegridy ferdigfylt penn skal ikke brukes hvis væsken er farget, uklar eller inneholder flytende partikler. Væsken i legemiddelvinduet må være klar og fargeløs.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor naturlig eller rekombinant interferon beta eller peginterferon eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med eksisterende alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Leverskade

Forhøyede serumnivåer av levertransaminaser, hepatitt, autoimmun hepatitt og sjeldne tilfeller av alvorlig leversvikt er rapportert ved bruk av legemidler med interferon beta. Forhøyede leverenzymene er sett ved bruk av peginterferon beta-1a. Pasienter bør overvåkes for tegn på leverskade (se pkt. 4.8).

Depresjon

Peginterferon beta-1a bør gis med forsiktighet til pasienter med tidligere depressive lidelser (se pkt. 4.3). Depresjon forekommer med økt hyppighet hos pasienter med multipel sklerose og i forbindelse med bruk av interferoner. Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere alle symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker til behandlende lege.

Pasienter som viser tegn på depresjon bør overvåkes nøye under behandlingen og gis hensiktsmessig behandling. Seponering av behandling med peginterferon beta-1a bør vurderes (se pkt. 4.8).

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner inkludert tilfeller av anafylaksi er rapportert som en sjelden komplikasjon ved behandling med interferon beta, inkludert peginterferon beta-1a. Pasienter bør rådes til å seponere behandling med peginterferon beta-1a og oppsøke medisinsk hjelp øyeblikkelig hvis de får tegn og symptomer på anafylaksi eller alvorlig overfølsomhet. Behandling med peginterferon beta-1a bør ikke gjenopptas (se pkt. 4.8).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert nekrose på injeksjonsstedet, er rapportert ved subkutan bruk av interferon beta. For å minimere risikoen for reaksjoner på injeksjonsstedet, bør pasienter gis opplæring i bruk av en aseptisk injeksjonsteknikk. Prosedyren for pasientens selvadministrering bør gjennomgås regelmessig, spesielt hvis det har forekommet reaksjoner på injeksjonsstedet. Dersom pasienten får sprekker i huden, noe som kan være ledsaget av hevelse eller væskesekresjon fra injeksjonsstedet, bør pasienten rådes til å snakke med legen. Én pasient som ble

behandlet med peginterferon beta-1a i kliniske studier, fikk nekrose på injeksjonsstedet der peginterferon beta-1a ble gitt subkutant. Hvorvidt behandlingen skal seponeres etter nekrose på ett enkelt sted, avhenger av omfanget av nekrosen (se pkt. 4.8).

Reduserte perifere blodverdier

Reduserte verdier av perifere blodceller av alle cellelinjer, inkludert sjelden pancytopeni og alvorlig trombocytopeni er rapportert hos pasienter som får interferon beta. Cytopeni, inkludert sjelden alvorlig nøytropeni og trombocytopeni, er sett hos pasienter behandlet med peginterferon beta-1a. Pasienter bør overvåkes for symptomer eller tegn på reduserte perifere blodverdier (se pkt. 4.8).

Sykdommer i nyre og urinveier

Nefrotisk syndrom (klasseeffekter)

Det er rapportert tilfeller av nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkludert fokal segmental glomerulosklerose (FSGS) variant med kollaps, sykdom med minimal endring ("minimal change disease", MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon beta-preparater. Hendelser er rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå etter flere års behandling med interferon beta. Regelmessig kontroll av tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt hos pasienter med økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering av behandling med peginterferon beta-1a bør vurderes.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av peginterferon beta-1a til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Trombotisk mikroangiopati (TMA) (klasseeffekter)

Det er rapportert tilfeller av TMA, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS), inkludert dødelige tilfeller, i forbindelse med bruk av interferon beta-preparater. Hendelser ble rapportert på ulike tidspunkter i løpet av behandlingen og kan oppstå flere uker til flere år etter oppstart av behandling med interferon beta. Tidlige kliniske tegn omfatter trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, symptomer i sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatetall, økt laktatdehydrogenase (LDH) i serum på grunn av hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Dersom kliniske tegn på TMA blir observert, anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Hvis TMA blir diagnostisert, er rask behandling nødvendig (plasmautskifting bør overveies), og umiddelbar seponering av peginterferon beta-1a anbefales.

Unormale laboratorieverdier

Unormale laboratorieverdier er forbundet med bruk av interferoner. I tillegg til laborietestene som vanligvis kreves ved overvåking av pasienter med multipel sklerose, anbefales fullstendig blodcelle- og differensialtelling, blodplatetall og blodkjemitester, inkludert leverfunksjonstester (f.eks. aspartataminotransferase (ASAT),

alaninaminotransaminase (ALAT)), før oppstart og med jevne mellomrom etter oppstart av behandling med peginterferon beta-1a og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer.

Pasienter med myelosuppresjon kan ha behov for mer intensiv overvåking av fullstendige blodcelletellinger, med differensialtelling og blodplatetall.

Hypotyreose og hypertyreose er sett ved bruk av interferon beta-preparater. Regelmessige tester av tyreoidfunksjonen anbefales hos pasienter med tidligere tyreoidadysfunksjon eller som klinisk indisert.

Anfall

Peginterferon beta-1a bør gis med forsiktighet til pasienter med tidligere krampeanfall, og til pasienter som behandles med antiepileptika, spesielt hvis epilepsien ikke er tilstrekkelig kontrollert med antiepileptika (se pkt. 4.8).

Hjertesykdom

Forverring av hjertesykdom er rapportert hos pasienter som får interferon beta. Insidensen av kardiovaskulære hendelser var omtrent den samme i peginterferon beta-1a- (125 mikrogram annenhver uke) og placebogruppen (7 % i hver gruppe). Det ble ikke rapportert alvorlige kardiovaskulære hendelser hos pasienter som fikk peginterferon beta-1a i ADVANCE-studien. Likevel bør pasienter med eksisterende signifikant hjertesykdom, som f.eks. kongestiv hjertesvikt, koronararteriesykdom eller arytmi overvåkes for forverring av hjertetilstanden, spesielt ved oppstart av behandlingen.

Immunogenisitet

Pasienter kan utvikle antistoffer mot peginterferon beta-1a. Data fra pasienter som ble behandlet med peginterferon beta-1a i opptil 2 år, tyder på at mindre enn 1 % (5/715) utviklet vedvarende nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a. Nøytraliserende antistoffer har potensial til å redusere klinisk effekt. Utvikling av antistoffer mot interferon-delen av peginterferon beta-1a hadde imidlertid ingen merkbar virkning på sikkerhet eller klinisk effekt, selv om analysen var begrenset av den lave insidensen av immunogenisitet.

Tre prosent av pasientene (18/681) utviklet vedvarende antistoffer mot PEG-delen av peginterferon beta-1a. I den kliniske studien som ble utført hadde utvikling av antistoffer mot PEG-delen av peginterferon beta-1a ingen merkbar effekt på sikkerhet eller klinisk effekt (inkludert årlig anfallsfrekvens, MRI-lesjoner og progresjon av funksjonsnedsettelse).

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet bør utvises og nøye overvåking vurderes ved administrering av peginterferon beta-1a til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for tegn på leverskade og forsiktighet utvises når interferoner brukes samtidig med andre legemidler som er forbundet med leverskade (se pkt. 4.8 og 5.2).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. De kliniske studiene indikerer at pasienter med multipel sklerose kan få peginterferon beta-1a og kortikosteroider under attack. Det er rapportert at interferoner reduserer aktiviteten av hepatisk cytokrom P450-avhengige enzymer hos mennesker og dyr. Forsiktighet bør utvises når peginterferon beta-1a gis i kombinasjon med legemidler som har en smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig er avhengig av cytokrom P450-systemet for clearance, f.eks. enkelte typer antiepileptika og antidepressiver.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) fra registre og erfaring etter markedsføring indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering for interferon beta før unnfangelse eller slik eksponering i første trimester av graviditeten. Varighet av eksponering i første trimester er imidlertid usikker, fordi data ble innhentet da bruk av interferon beta var kontraindisert under graviditet og behandlingen sannsynligvis ble avbrutt da graviditet ble oppdaget og/eller bekreftet. Det er svært begrenset erfaring med eksponering i andre og tredje trimester.

Data fra studier på dyr (se pkt. 5.3) viser en mulig økt risiko for spontanabort. Risikoen for spontanabort hos gravide kvinner som er eksponert for interferon beta kan ikke vurderes i tilstrekkelig grad ut fra data som er tilgjengelig per i dag, men dataene tyder så langt ikke på noen økt risiko.

Bruk av peginterferon beta-1a under graviditet kan vurderes hvis det er klinisk nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om peginterferon beta-1a skiller ut i morsmelk. Begrenset tilgjengelig informasjon om overføring av interferon beta-1a til morsmelk, sammen med de kjemiske/fysiologiske egenskapene til interferon beta, tyder på at mengden av interferon beta-1a som skiller ut i morsmelk hos mennesker er ubetydelig. Det forventes ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes.

Peginterferon beta-1a kan brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av peginterferon beta-1a på fertilitet hos mennesker. Hos dyr ble anovulatoriske effekter sett ved svært høye doser (se pkt. 5.3). Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om effekten av peginterferon beta-1a på hanners fertilitet hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Peginterferon beta-1a har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (med en høyere insidens enn placebo) for peginterferon beta-1a 125 mikrogram subkutan annenhver uke var erytem på injeksjonsstedet, influensalignende sykdom, pyreksi, hodepine, myalgi, frysninger, smerte på injeksjonsstedet, asteni, pruritus på injeksjonsstedet og artralgi.

Den hyppigst rapporterte bivirkningen som førte til seponering hos pasienter som ble behandlet med peginterferon beta-1a 125 mikrogram subkutan annenhver uke, var influensalignende sykdom (<1 %).

Bivirkninger i tabellform, subkutan administrasjon

I kliniske studier fikk totalt 1468 pasienter peginterferon beta-1a subkutan i opptil 278 uker med en samlet eksponering tilsvarende 4217 pasientår. 1285 pasienter fikk behandling med Plegridy i minst 1 år, 1124 pasienter har fått minst 2 års behandling, 947 pasienter har fått minst 3 års behandling og 658 pasienter har fått minst 4 års behandling med peginterferon beta-1a. Erfaringen fra den randomiserte, ukontrollerte fasen (år 2) av ADVANCE-studien og fra forlengelsesstudien ATTAIN (opptil 4 års behandling) var i overensstemmelse med erfaringen fra den 1 årige placebokontrollerte fasen av ADVANCE-studien.

Tabell 2 gir et sammendrag av bivirkningene (insidens høyere enn placebo og med en rimelig mulighet for årsakssammenheng) fra 512 pasienter behandlet med peginterferon beta-1a 125 mikrogram subkutan annenhver uke og 500 pasienter som fikk placebo i opptil 48 uker samt data etter markedsføring.

Bivirkningene er presentert som MedDRAs foretrukne termer i henhold til MedDRAs organklassesystem. Insidensen av bivirkningene nedenfor er angitt i henhold til følgende kategorier:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Tabell 2 Sammenheng av bivirkninger i tabellform

MedDRA organklassesystem	Bivirkning	Frekvenskategori	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Mindre vanlige	
	Trombotisk mikroangiopati inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura/ hemolytisk-uremisk syndrom*	Sjeldne	
Forstyrrelser i immunsystemet	Angioødem	Mindre vanlige	
	Overfølsomhet	Mindre vanlige	
	Anafylaksi ¹	Ikke kjent	
Psykiatriske lidelser	Depresjon	Vanlige	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige	
	Anfall	Mindre vanlige	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Pulmonal arteriell hypertensjon [†]	Ikke kjent	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige	
	Oppkast		
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi ⁵	Vanlige	
	Pruritus	Mindre vanlige	
	Urtikaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi	Svært vanlige	
	Artralgi		
Sykdommer i nyre og urinveier	Nefrotisk syndrom, glomerulosklerose	Sjeldne	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom	Svært vanlige	
	Pyreksi		
	Frysninger		
	Erytem på injeksjonsstedet		
	Smerte på injeksjonsstedet		
	Pruritus på injeksjonsstedet		
	Asteni		
	Hypertermi	Vanlige	
	Inflammasjon på injeksjonsstedet		
	Smerte		
	Hematom på injeksjonsstedet		
	Hevelse på injeksjonsstedet		
	Ødem på injeksjonsstedet		
	Utslett på injeksjonsstedet		
	Varme på injeksjonsstedet		
	Misfarging på injeksjonsstedet		
	Nekrose på injeksjonsstedet		Sjeldne

Undersøkelser	Økt alaninaminotransferase	Vanlige
	Økt aspartataminotransferase	
	Økt gammaglutamyltransferase	
	Redusert antall hvite blodceller	
	Redusert hemoglobin	
	Økt kroppstemperatur	
	Redusert blodplattell	Mindre vanlige

*Klasseeffekt for interferon beta-preparater (se pkt. 4.4).

[†] Klasseeffekt for interferonpreparater, se *Pulmonal arteriell hypertensjon* nedenfor.

⁵ Klasseeffekt for interferonpreparater.

¹ Bivirkninger kun fra erfaring etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger ved subkutan administrasjon

Influensalignende symptomer

Influensalignende sykdom forekom hos 47 % av pasientene som fikk peginterferon beta-1a 125 mikrogram annenhver uke og hos 13 % av pasientene som fikk placebo. Insidensen av influensalignende symptomer (f.eks. influensalignende sykdom, frysninger, hyperpyreksi, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, smerte, pyreksi) var høyest ved oppstart av behandlingen og avtok vanligvis i løpet av de første seks månedene. Av pasientene som rapporterte influensalignende symptomer, rapporterte 90 % alvorlighetsgraden som mild eller moderat. Ingen ble vurdert å være av alvorlig karakter. Færre enn 1 % av pasientene som fikk peginterferon beta-1a i den placebokontrollerte fasen av ADVANCE-studien, avbrøt behandlingen på grunn av influensalignende symptomer. I en åpen studie med pasienter som byttet fra interferon beta-behandling til peginterferon beta-1a, ble start og varighet av profylaktisk behandlede influensalignende symptomer evaluert. Hos pasienter som fikk influensalignende symptomer var median tid til start 10 timer (interkvartilområde 7 16 timer) etter injeksjon, og median varighet var 17 timer (interkvartilområde 12 22 timer).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. erytem, smerte, pruritus eller ødem på injeksjonsstedet) ble rapportert av 66 % av pasientene som fikk peginterferon beta-1a 125 mikrogram annenhver uke, sammenlignet med 11 % av pasientene som fikk placebo. Erytem på injeksjonsstedet var den hyppigst rapporterte reaksjonen på injeksjonsstedet. Av pasientene som fikk reaksjoner på injeksjonsstedet, rapporterte 95 % alvorlighetsgraden som mild eller moderat. Én av 1468 pasienter som fikk peginterferon beta-1a i kliniske studier fikk nekrose på injeksjonsstedet, som gikk over med vanlig medisinsk behandling.

Unormale verdier av levertransaminaser

Insidensen av økte levertransaminaser var høyere hos pasienter som fikk peginterferon beta-1a enn for placebo. De fleste økningene i enzymverdier var <3 ganger øvre grense for normalområdet (ULN). Det ble rapportert en økning av alaninaminotransferase og aspartataminotransferase (>5 ganger ULN) hos henholdsvis 1 % og <1 % av pasientene som fikk placebo og hos 2 % og <1 % av pasientene som ble behandlet med peginterferon beta-1a. Økning av levertransaminaser i serum kombinert med økt

bilirubin ble sett hos to pasienter som allerede hadde unormale leververdier før de fikk peginterferon beta-1a i de kliniske studiene. Begge tilfellene gikk over etter seponering av legemidlet.

Hematologiske forstyrrelser

Reduksjon i antall hvite blodceller til $<3,0 \times 10^9$ /liter ble sett hos 7 % av pasientene som fikk peginterferon beta-1a og hos 1 % som fikk placebo. Gjennomsnittlig antall hvite blodceller holdt seg innenfor normalområdet hos pasienter som ble behandlet med peginterferon beta-1a. Reduksjon i antall hvite blodceller var ikke forbundet med økt risiko for infeksjoner eller alvorlige infeksjoner. Insidensen av en potensielt klinisk signifikant reduksjon i lymfocytall ($<0,5 \times 10^9$ /liter) (<1 %), nøytrofiltall ($\leq 1,0 \times 10^9$ /liter) (<1 %) og platetall ($\leq 100 \times 10^9$ /liter) (≤ 1 %) var omtrent den samme hos pasienter som fikk behandling med peginterferon beta-1a som hos pasienter som fikk placebo. To alvorlige tilfeller ble rapportert hos pasienter behandlet med peginterferon beta-1a: Én pasient (<1 %) fikk alvorlig trombocytopeni (platetall $<10 \times 10^9$ /liter), en annen pasient (<1 %) fikk alvorlig nøytropeni (nøytrofiltall $<0,5 \times 10^9$ /liter). Hos begge pasientene ble celletall gjenopprettet etter seponering av peginterferon beta-1a. Det ble sett en liten reduksjon i gjennomsnittlig antall røde blodceller hos pasienter som fikk behandling med peginterferon beta-1a. Insidensen av en potensielt klinisk signifikant reduksjon i antall røde blodceller ($<3,3 \times 10^{12}$ /liter) var omtrent den samme hos pasienter som fikk behandling med peginterferon beta-1a og pasienter som fikk placebo.

Overfølsomhetsreaksjoner

Tilfeller av overfølsomhet ble rapportert hos 16 % av pasientene som ble behandlet med peginterferon beta-1a 125 mikrogram annenhver uke og 14 % av pasientene som fikk placebo. Færre enn 1 % av pasientene som fikk peginterferon beta-1a opplevde et tilfelle av alvorlig overfølsomhet (f.eks. angioødem, urtikaria) og de ble raskt restituert etter behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider. Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av alvorlig overfølsomhet inkludert tilfeller av anafylaksi (frekvens ikke kjent) etter administrering av peginterferon beta-1a.

Pulmonal arteriell hypertensjon

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon beta-preparater. Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, inkludert opptil flere år etter oppstart med interferon beta.

Intramuskulær administrasjon

136 pasienter ble inkludert i en åpen crossover-studie for å vurdere bioekvivalensen av enkeltdoser på 125 mikrogram peginterferon beta-1a administrert som subkutan og intramuskulær injeksjon hos friske frivillige.

De hyppigst rapporterte bivirkningene (som oppsto hos >10 % i hver av gruppene) på tvers av begge behandlingsperiodene var frysninger (35,6 % for intramuskulær versus 26,9 % for subkutan), smerte (22,0 % for intramuskulær versus 14,2 % for subkutan), smerte på injeksjonsstedet (11,4 % for intramuskulær versus 14,9 % for subkutan), erytem på injeksjonsstedet (2,3 % for intramuskulær versus 25,4 % for subkutan) og hodepine (35,6 % for intramuskulær versus 41,0 % for subkutan).

Reaksjoner på injeksjonsstedet ble rapportert med en lavere frekvens for intramuskulær (14,4 %) enn for subkutan (32,1 %) injeksjon.

Unormal proteinuri ble rapportert hos 1/130 (0,8 %) i gruppen som fikk subkutan injeksjon og hos 4/131 (3,1 %) i gruppen som fikk intramuskulær injeksjon, uten andre bivirkninger forbundet med dette.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Ved eventuell overdosering bør pasienten legges inn på sykehus til observasjon og gis egnet understøttende behandling.

5

FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, immunstimulerende midler, interferoner, ATC-kode: L03A B13

Peginterferon beta-1a er et interferon beta-1a som er konjugert med et enkelt, lineært molekyl på 20 000 Da, metoksy-poly(etylenglykol)-O-2-metylpropionaldehyd (20 kDa mPEG-O-2-metylpropionaldehyd), med en substitusjonsgrad på 1 mol polymer/mol: protein. Gjennomsnittlig molekylmasse er ca. 44 kDa, hvorav proteindelen utgjør ca. 23 kDa

Virkningsmekanisme

En absolutt virkningsmekanisme for peginterferon beta 1a ved multipel sklerose (MS) er ikke kjent. Peginterferon beta-1a bindes til type I interferonreseptoren på overflaten av cellene og utløser en kaskade av intracellulære hendelser som fører til regulering av interferonresponsiv genekspresjon. Biologiske effekter som kan være mediert av peginterferon beta-1a omfatter oppregulering av antiinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL 4, IL 10, IL 27), nedregulering av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL 2, IL 12, IFN gamma, TNF alfa) og inhibering av migreringen av aktiverte T celler over blod-hjernebarrieren. Flere mekanismer kan imidlertid være involvert. Det er ikke kjent hvorvidt virkningsmekanismen til peginterferon beta-1a ved MS medieres av de(n) samme veien(e) som de biologiske effektene som er beskrevet ovenfor, fordi patofysiologien ved MS bare er delvis forstått.

Farmakodynamiske effekter

Peginterferon beta-1a er interferon beta-1a konjugert til et enkelt, lineært molekyl av metoksy-poly(etylenglykol) på 20 kDa, på alfa aminogruppen av den N terminale aminosyreresten.

Interferoner er en gruppe av naturlig forekommende proteiner som er induert av celler som respons på biologiske og kjemiske stimuli, og medierer en rekke cellulære responser som er klassifisert som antivirale, antiproliferative og immunmodulerende. De farmakologiske egenskapene til peginterferon beta-1a er i overensstemmelse med egenskapene til interferon beta-1a, og antas å være mediert av proteindelen av molekylet.

Farmakodynamiske responser ble evaluert ved å måle induksjon av interferon-responsive

gener, inkludert de som koder for 2',5' oligoadenylsyntetase (2',5' OAS), myksovirus resistensprotein A (MxA) og flere kjemokiner og cytokiner, samt neopterin (D erythro 1, 2, 3 trihydroksypropylpterin), et produkt av det interferon-induserbare enzymet GTP-syklohydrolase I. Geninduksjon hos friske forsøkspersoner var større med hensyn til maksimumsnivå og eksponering (området under effektkurven) for peginterferon beta-1a sammenlignet med ikke-pegylert interferon beta-1a (i.m.) når begge ble gitt med samme dose etter aktivitet (6 MIE). Varigheten av denne responsen var vedvarende og langvarig for peginterferon beta-1a, med forhøyet respons detektert i opptil 15 dager, sammenlignet med 4 dager for ikke-pegylert interferon beta-1a. Det ble observert økte konsentrasjoner av neopterin hos både friske forsøkspersoner og hos pasienter med multipel sklerose som ble behandlet med peginterferon beta-1a, med en vedvarende og langvarig forhøyet respons i 10 dager, sammenlignet med 5 dager for ikke pegylert interferon beta-1a. Neopterin-konsentrasjoner går tilbake til verdiene ved utgangspunktet etter doseringsintervallet på to uker.

Klinisk effekt og sikkerhet ved subkutan administrasjon

Effekt og sikkerhet av peginterferon beta-1a ble vurdert fra det placebokontrollerte første året av en 2 årig randomisert, dobbeltblind, klinisk studie hos pasienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (ADVANCE-studien). 1512 pasienter ble randomisert til og fikk 125 mikrogram peginterferon beta-1a gitt ved subkutan injeksjon annenhver (n=512) eller hver 4. uke (n=500) eller placebo (n=500).

Det primære endepunktet var den årlige anfallsfrekvensen over 1 år. Studiedesign og pasientdemografi er presentert i tabell 3.

Det foreligger ingen data fra studier av klinisk effekt/sikkerhet som direkte sammenligner pegylert med ikke pegylert interferon beta-1a, eller fra pasienter som bytter mellom ikke pegylert og pegylert interferon.

Tabell 3: Studiedesign

Studiedesign	
Sykdomshistorie	Pasienter med attackvis MS (RRMS), med minst 2 attack i løpet av de foregående 3 år, og 1 attack i det foregående året, med en EDSS-score på $\leq 5,0$
Oppfølging	1 år
Studiepopulasjon	83 % behandlingsnaive pasienter 47 % ≥ 2 attack i det foregående året 38 % minst 1 Gd+ lesjon ved baseline 16 % EDSS ≥ 4 17 % tidligere behandlet
Karakteristika ved baseline	
Gjennomsnittsalder (år)	37
Gjennomsnittlig/median sykdomsvarighet (år)	3,6/2,0
Gjennomsnittlig antall attack de siste 3 årene	2,5
Gjennomsnittlig EDSS-score ved baseline	2,5

RRMS: relapserende-remitterende multipel sklerose

EDSS: expanded disability status scale

Gd+: gadoliniumforsterkende

Peginterferon beta-1a annenhver uke ga en signifikant reduksjon på 36 % i den årlige anfallsfrekvensen sammenlignet med placebo ($p=0,0007$) etter ett år (tabell 4), med samsvarende reduksjon i årlig anfallsfrekvens i undergrupper definert av demografiske og sykdomskarakteristika ved baseline. Peginterferon beta-1a førte også til en signifikant reduksjon i risikoen for attack på 39 % ($p=0,0003$), i risikoen for vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet ved 12 uker på 38 % ($p=0,0383$) og 24 uker (post-hoc-analyse) på 54 % ($p=0,0069$), i antall nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner på 67 % ($p<0,0001$), antall Gd-forsterkende lesjoner på 86 % ($p<0,0001$) og i antall nye T1 hypointense lesjoner sammenlignet med placebo på 53 % ($p<0,0001$). Det ble sett en behandlingseffekt så tidlig som etter 6 måneder med peginterferon beta-1a 125 mikrogram annenhver uke, som viste en 61 % reduksjon ($p<0,0001$) i nye eller nylig forstørrede T2-lesjoner, sammenlignet med placebo. Uavhengig av attack og MRI-endepunkter viste doseringsregime med peginterferon beta-1a 125 mikrogram annenhver uke en numerisk større behandlingseffekt enn peginterferon beta-1a hver 4. uke ved utgangen av det første året.

Resultatene etter 2 år bekreftet at effekten ble opprettholdt utover det placebo-kontrollerte første året av studien. Pasienter som ble eksponert for peginterferon beta-1a annenhver uke viste en statistisk signifikant reduksjon i forhold til pasienter som ble eksponert for peginterferon beta-1a hver 4. uke i to år i en post-hoc-analyse av endepunkter inkludert årlig anfallshyppighet (24 %, $p=0,0209$), risiko for anfall (24 %, $p=0,0212$), risiko for progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker (36 %, $p=0,0459$) og MRI-endepunkter (nye/forstørrede T2 60 %, Gd+ 71 % og nye T1 hypointense lesjoner 53 %, $p<0,0001$ for alle). I forlengelsesstudien ATTAIN ble langtidseffekt av peginterferon beta-1a opprettholdt ved fortsatt behandling i opptil 4 år, vist ved kliniske målinger og MRI av sykdomsaktiviteten. Av totalt 1468 pasienter fortsatte 658 pasienter med peginterferon beta-1a-behandling i minst 4 år.

Resultatene av denne studien er vist i tabell 4.

Tabell 4: Kliniske resultater og MRI-resultater

	Placebo	Peginterferon beta-1a 125 mikrogram annenhver uke	Peginterferon beta-1a 125 mikrogram hver 4. uke
Kliniske endepunkter			
n	500	512	500
Årlig anfallsfrekvens	0,397	0,256	0,288
Relativ risiko		0,64	0,72
95 % KI		0,50 – 0,83	0,56 – 0,93
P-verdi		$p=0,0007$	$p=0,0114$
Andel pasienter med attack	0,291	0,187	0,222
HR		0,61	0,74
95 % KI		0,47 – 0,80	0,57 – 0,95
P-verdi		$p=0,0003$	$p=0,020$
Andel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 12 uker*	0,105	0,068	0,068
HR		0,62	0,62
95 % KI		0,40 – 0,97	0,40 – 0,97
P-verdi		$p=0,0383$	$p=0,0380$

	Placebo	Peginterferon beta-1a 125 mikrogram annenhver uke	Peginterferon beta-1a 125 mikrogram hver 4. uke
Kliniske endepunkter			
Andel med progresjon av funksjonsnedsettelse bekreftet etter 24 uker*	0,084	0,040	0,058
HR 95 %KI P-verdi		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
MRI-endepunkter			
n	476	457	462
Gjennomsnittlig [Median] antall nye eller nylig forstørrede T2 hyperintense lesjoner (område)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
lesjoner, gjennomsnittlig forhold (95 %KI) P-verdi		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) p=0,0008
Gjennomsnittlig [Median] antall Gd-forsterkende lesjoner (område)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
%-vis reduksjon vs placebo P-verdi		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Gjennomsnittlig [Median] antall nye T1 hypointense lesjoner (område)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
%-vis reduksjon vs placebo P-verdi		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Hasardratio

KI: Konfidensintervall

* Vedvarende progresjon av funksjonsnedsettelse ble definert som minst ett poeng økning i EDSS ≥1 fra baseline eller 1,5 poeng økning for pasienter med EDSS 0 ved baseline, med en varighet på 12/24 uker.

[^]n=477

Pasienter som ikke hadde respondert på tidligere MS-behandling ble ikke inkludert i studien.

Undergrupper av pasienter med høyere sykdomsaktivitet ble definert ut fra attack og MRI-kriterier som angitt nedenfor, med følgende effektresultater:

- For pasienter med ≥1 anfall i foregående år og ≥9 T2-lesjoner eller ≥1 Gd+ lesjon (n=1401) var årlig anfallsfrekvens etter 1 år 0,39 for placebo, 0,29 for peginterferon beta-1a hver 4. uke og 0,25 for peginterferon beta-1a annenhver uke. Resultater i denne undergruppen var i overensstemmelse med resultatene for den totale populasjonen.
- For pasienter med ≥2 anfall i foregående år og minst 1 Gd+ lesjon (n=273) var årlig anfallsfrekvens etter 1 år 0,47 for placebo, 0,35 for peginterferon beta-1a hver 4. uke og 0,33 for peginterferon beta-1a annenhver uke. Resultater i denne undergruppen var numerisk sett i overensstemmelse med resultatene for den totale populasjonen, men ikke statistisk signifikant.

Studie av intramuskulær og subkutan bioekvivalens

136 personer ble inkludert i en åpen crossover-studie for å vurdere bioekvivalensen av enkeltdoser på 125 mikrogram Plegridy administrert som subkutan og intramuskulær injeksjon hos friske frivillige.

Serumkonsentrasjonen av neopterin, en markør for interferon beta-aktivitet, ble målt for farmakodynamisk analyse etter administrering av 125 mikrogram peginterferon beta-1a intramuskulært og subkutan.

Neopterinkonsentrasjonen i serum versus tid etter enkeltdoser på 125 mikrogram peginterferon beta-1a gitt subkutan eller 125 mikrogram peginterferon beta-1a gitt intramuskulært, var omtrent den samme, med maksimale konsentrasjoner (Emaks) oppnådd ved en median E_{Tmaks} på henholdsvis 40,1 timer og 44,0 timer. Geometrisk gjennomsnittlige neopterinnivåer økte fra baseline til maksimal konsentrasjon på samme måte for de to injeksjonsveiene, med en økning fra 8,0 til 22,6 nmol/liter for subkutan injeksjon og fra 8,1 til 23,2 nmol/liter for intramuskulær injeksjon. Den totale systemiske eksponeringen for neopterin (EAUC_{0-336t} og EAUC_{0-504t}) var også omtrent den samme for de to administrasjonsveiene.

Siden det ble vist bioekvivalens mellom intramuskulær og subkutan administrasjonsvei, er det forventet at effektprofilen for intramuskulær og subkutan peginterferon beta-1a vil være omtrent lik.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Plegridy i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Halveringstiden i serum for peginterferon beta 1a er forlenget sammenlignet med ikke-pegylert interferon beta-1a. Serumkonsentrasjonen av peginterferon beta-1a var proporsjonal med dosen i området 63 188 mikrogram. Dette ble sett i en studie med enkeltdosering og gjentatt dosering hos friske personer. Farmakokinetikken som ble sett hos pasienter med multipel sklerose var i samsvar med den som er sett hos friske personer.

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av peginterferon beta-1a hos pasienter med multipel sklerose, ble maksimal konsentrasjon nådd 1–1,5 dager etter dosering. Observert C_{maks} (gjennomsnitt ± SE) var 280±79 pg/ml etter gjentatt dosering med 125 mikrogram annenhver uke. Subkutan administrering av peginterferon beta-1a førte til ca. 4, 9 og 13 ganger høyere eksponeringsverdier (AUC_{168t}) og ca. 2, 3,5 og 5 ganger høyere C_{maks} etter enkeltdoser på henholdsvis 63 (6 MIE), 125 (12 MIE) og 188 (18 MIE) mikrogram, sammenlignet med intramuskulær administrering av 30 (6 MIE) mikrogram ikke-pegylert interferon beta-1a.

Distribusjon

Etter gjentatt dosering av 125 mikrogram gitt subkutant annenhver uke, var distribusjonsvolumet, ukorrigert for biotilgjengelighet, 481 ± 105 liter (gjennomsnitt \pm SE)

Biotransformasjon og eliminasjon

Urin- (renal) clearance antas å være en viktig vei for utskillelse av peginterferon beta-1a. Prosessen med kovalent binding av en PEG del til et protein kan endre *in vivo*-egenskapene til det umodifiserte proteinet, inkludert redusert renal clearance og redusert proteolyse og dermed forlenget halveringstid i sirkulasjonen. Følgelig er halveringstiden ($t_{1/2}$) til peginterferon beta-1a ca. dobbelt så lang som for ikke pegylert interferon beta-1a hos friske frivillige. Hos pasienter med multipel sklerose var $t_{1/2}$ (gjennomsnitt \pm SE) for peginterferon beta-1a 78 ± 15 timer ved steady state. Gjennomsnittlig steady state-clearance for peginterferon beta-1a var $4,1 \pm 0,4$ liter/time.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Klinisk erfaring hos pasienter over 65 år er begrenset. Resultatene fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse (hos pasienter opptil 65 år) tyder imidlertid på at alder ikke påvirker clearance av peginterferon beta-1a.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med enkeltdosering til friske frivillige og personer med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, samt personer med terminal nyresykdom) ble det vist en delvis økning i AUC (13-62 %) og C_{maks} (42-71 %) hos personer med lett (estimert glomerulær filtrasjonshastighet 50 til ≤ 80 ml/minutt/1,73 m²), moderat (estimert glomerulær filtrasjonshastighet 30 til < 50 ml/minutt/1,73 m²) og alvorlig (estimert glomerulær filtrasjonshastighet < 30 ml/minutt/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet > 80 ml/minutt/1,73 m²). Hos personer med terminal nyresykdom, som krever hemodialyse 2-3 ganger i uken, ble det vist lignende AUC og C_{maks} sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hver hemodialyse reduserte peginterferon beta-1a-konsentrasjonen med ca. 24 %, noe som tyder på at hemodialyse delvis fjerner peginterferon beta-1a fra systemisk sirkulasjon.

Leverfunksjon

Farmakokinetikken til peginterferon beta-1a er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Kjønn hadde ingen effekt på farmakokinetikken til peginterferon beta-1a i en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Rase

Rase hadde ingen effekt på farmakokinetikken til peginterferon beta-1a i en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Bioekvivalensstudie av intramuskulær og subkutan administrasjon

De farmakokinetiske profilene etter enkeltdoser på 125 mikrogram peginterferon

beta-1a intramuskulært og 125 mikrogram peginterferon beta-1a subkutant hos friske frivillige var omtrent like. Maksimale konsentrasjoner ble oppnådd 40,0 timer etter administrering (både subkutant og intramuskulært), og $t_{1/2}$ -verdier var henholdsvis 97,1 timer og 79,1 timer. Statistisk analyse av C_{maks} og AUC_{∞} viste også bioekvivalens for 125 mikrogram peginterferon beta-1a intramuskulært og subkutant. Geometrisk gjennomsnittlig forhold (90 % konfidensintervall) for intramuskulære injeksjoner versus subkutane injeksjoner for C_{maks} var 1,08 (0,98 til 1,20) og 1,09 (1,02 til 1,16) for AUC_{∞} . Disse verdiene ligger innenfor det angitte ekvivalensområdet på 0,80 til 1,25.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet

Etter gjentatt subkutan administrering av peginterferon beta-1a i rhesusaper med doser opptil 400 ganger (basert på eksponering, AUC) den anbefalte terapeutiske dosen, ble det ikke sett annet enn de kjente, milde farmakologiske responsene av interferon beta-1a hos rhesusaper etter første og andre ukentlige dose. Toksisitetsstudier med gjentatt dosering var begrenset til 5 uker, ettersom eksponeringen ble sterkt redusert fra og med 3. uke fordi rhesusapene dannet antistoffer mot humant interferon beta-1a i legemidlet. Sikkerheten ved langvarig administrering av peginterferon beta-1a til pasienter kan derfor ikke vurderes på grunnlag av disse studiene.

Mutagenitet

Peginterferon beta-1a var ikke mutagent når det ble testet i en *in vitro* bakteriell reversmutasjonstest (Ames test) og var ikke klastogent i en *in vitro*-test i humane lymfocytter.

Karsinogenitet

Peginterferon beta-1a er ikke testet for karsinogenitet hos dyr. Ut fra den kjente farmakologien for interferon beta-1a og klinisk erfaring med interferon beta, forventes potensialet for karsinogenitet å være lavt.

Reproduksjonstoksisitet

Peginterferon beta-1a er ikke testet for reproduksjonstoksisitet hos drektige dyr. Fertilitets- og utviklingsstudier hos rhesusaper er gjennomført med ikke-pegylert interferon beta-1a. Ved svært høye doser ble det sett anovulatorisk og abortfremkallende effekter hos forsøksdyrene. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon vedrørende potensielle effekter av peginterferon beta-1a på hanners fertilitet. Ved gjentatt dosering av peginterferon beta-1a til kjønnsmodne hunnaper ble det sett effekter på menstruasjonssyklusens lengde og progesteronnivået. Det ble vist at effekten på menstruasjonssyklusens lengde var reversibel. Det er ikke kjent om disse prekliniske dataene kan ekstrapoleres til mennesker.

Data fra studier med andre interferon beta-forbindelser viste ikke teratogent potensial. Tilgjengelig informasjon om effekten av interferon beta-1a i den peri- og postnatale perioden er begrenset.

6.1 Hjelpstoffer

Natriumacetattrihydrat
Eddiksyre, konsentrert
Argininhydroklorid
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Plegridy til intramuskulær og subkutan administrasjon kan oppbevares ved romtemperatur (høyst 25 °C) i opptil 30 dager, så lenge det er beskyttet mot lys. Hvis Plegridy har vært i romtemperatur i totalt 30 dager, skal det brukes eller kastes. Hvis det er usikkert om Plegridy har vært oppbevart ved romtemperatur i 30 dager eller mer, skal det kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Se pkt. 6.3 for ytterligere informasjon vedrørende oppbevaring ved romtemperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn (subkutant)

1 ml ferdigfylt sprøyte av glass (type I) med en brombutyl gummipropp og stiv kanylebeskyttelse av termoplast og polypropylen, som inneholder 0,5 ml oppløsning. En 29 G x 1/2" (0,33x13 mm) kanyle er festet på sprøyten.

En ferdigfylt sprøyte med Plegridy ligger i en fjærdrevet injeksjonspenn til engangsbruk, kalt Plegridy penn. Sprøyten inne i pennen er en 1 ml ferdigfylt sprøyte av glass (type I) med en brombutyl gummipropp og stiv kanylebeskyttelse av termoplast og polypropylen, som inneholder 0,5 ml oppløsning. En 29 G x 1/2" (0,33x13 mm) kanyle er festet på sprøyten.

Pakningsstørrelser

Plegridy startpakning inneholder 1 x 63 mikrogram ferdigfylt sprøyte (oransjemerket sprøyte, 1. dose) og 1 x 94 mikrogram ferdigfylt sprøyte (blåmerket sprøyte, 2. dose) i forseglede plastbrett.

Plegridy penn startpakning inneholder 1 x 63 mikrogram ferdigfylt penn (oransjemerket penn, 1. dose) og 1 x 94 mikrogram ferdigfylt penn (blåmerket penn, 2. dose) i et forseglet plastbrett.

Eske med to eller seks 125 mikrogram ferdigfylte sprøyter (gråmerkede sprøyter) i forseglede plastbrett.

Eske med to 125 mikrogram ferdigfylte penner (gråmerkede penner) i et beskyttende plastbrett.

Multipakninger som inneholder 6 (3 pakninger à 2) 125 mikrogram ferdigfylte penner (gråmerkede penner). Pakningen inneholder tre indre esker. Hver indre eske inneholder to penner i et beskyttende plastbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Ferdigfylt sprøyte (intramuskulært)

1 ml ferdigfylt Luer-Lok-sprøyte av glass (type I) med en brombutyl gummipropp som inneholder 0,5 ml oppløsning. Leveres med en 23 G x 1 1/4" (0,60x30 mm) kanyle. En enkelt ferdigfylt sprøyte inneholder 0,5 ml Plegridy-oppløsning med 125 mikrogram peginterferon beta-1a.

Eske med to eller seks 125 mikrogram ferdigfylte sprøyter i forseglede plastbrett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Plegridy ferdigfylte sprøyter (til intramuskulær og subkutan administrering) og penn (til subkutan administrering) er kun til engangsbruk.

Kontroller den aktuelle pakningen før bruk. Den skal ikke ha sprekker eller skader, og oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler.

Så snart ferdigfylt Plegridy sprøyte eller penn som skal brukes er tatt ut av kjøleskapet, bør den varmes opp til romtemperatur (15 °C til 30 °C) i ca. 30 minutter.

Eksterne varmekilder, som f.eks. varmt vann, må ikke brukes til å varme opp Plegridy ferdigfylt sprøyte eller penn. Titrering av Plegridy-doser ved oppstart av behandling er beskrevet i pkt. 4.2.

Ferdigfylt sprøyte / ferdigfylt penn (subkutant)

Pasienter som starter behandling med Plegridy med subkutan administrasjon bør bruke startpakninger.

Ferdigfylt sprøyte (intramuskulært)

Pasienter som starter behandling med Plegridy med intramuskulær administrasjon bør bruke Plegridy titreringsklemmer som kan festes til sprøyten for å begrense dosen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

© 2021

Biogen Norway AS

Postboks 4305 - Nydalen

0402 Oslo

Tlf.: 23 40 01 00. Faks: 22 23 46 78

www.biogen.com



 **plegridy**[®]
(peginterferon beta-1a)