

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plegridy 63 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Plegridy 94 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Plegridy 125 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Plegridy 63 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru.
Plegridy 94 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru.
Plegridy 125 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Plegridy 63 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje peginterferonum beta-1a* 63 mikrogramů v 0,5 ml injekčního roztoku.

Plegridy 94 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje peginterferonum beta-1a* 94 mikrogramů v 0,5 ml injekčního roztoku.

Plegridy 125 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje peginterferonum beta-1a* 125 mikrogramů v 0,5 ml injekčního roztoku.

Plegridy 63 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje peginterferonum beta-1a* 63 mikrogramů v 0,5 ml injekčního roztoku.

Plegridy 94 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje peginterferonum beta-1a* 94 mikrogramů v 0,5 ml injekčního roztoku.

Plegridy 125 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje peginterferonum beta-1a* 125 mikrogramů v 0,5 ml injekčního roztoku.

Dávka označuje množství interferonu beta-1a vázaného v peginterferonu beta-1a a nebere v úvahu připojený PEG zbytek.

*Léčivá látka, peginterferon beta-1a, je kovalentní konjugát interferonu beta-1a, produkovaného ovariálními buňkami čínského křečička, a monoethylether makrogolu s molekulovou hmotností 20 000 daltonů (20 kDa) za použití O-2-methylpropionaldehydové vazby.

Účinnost tohoto přípravku nelze srovnávat s jinými pegylovanými nebo nepegylovanými proteiny stejné terapeutické třídy. Více informací viz bod 5.1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý a bezbarvý roztok s pH 4,5-5,1.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Plegridy je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou roztroušené sklerózy.

Účinnost přípravku Plegridy byla prokázána oproti placebo. Nejsou dostupné přímé srovnávací údaje pro přípravek Plegridy versus nepeglylovaný interferon beta, ani údaje o účinnosti přípravku Plegridy po převedení pacienta z léčby nepeglylovaným interefonem beta. Toto je třeba vzít v úvahu při převádění pacientů z pegylovaného na nepeglylovaný interferon a obráceně (viz bod 5.1.).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Plegridy je 125 mikrogramů podaných subkutánně každé 2 týdny (14 dní).

Zahájení léčby

Je doporučováno, aby pacienti zahájili léčbu 1. dávkou 63 mikrogramů (den 0), ve 2. dávce zvýšili na 94 mikrogramů (den 14) a 3. dávkou dosáhli plné dávky 125 mikrogramů (den 28), a potom pokračovali s plnou dávkou (125 mikrogramů) každé dva týdny (14 dní), (viz tabulka 1). Balení k zahájení léčby obsahuje první dvě dávky (63 mikrogramů a 94 mikrogramů).

Tabulka 1: Rozpis titrace při zahájení léčby

Dávka	Čas*	Množství (mikrogramy)	Označení injekční stříkačky
1. dávka	Den 0	63	Oranžová
2. dávka	Den 14	94	Modrá
3. dávka	Den 28	125 (plná dávka)	Šedá

*Dávkování každé 2 týdny (14 dní).

Titrace dávky při zahájení léčby může pomoci zmírnit příznaky podobné chřipce, které se mohou při zahájení léčby interferony objevit. Profylaktické a souběžné podávání protizánětlivých, analgetických a/nebo antipyretických léčiv může zabránit rozvoji nebo zmírnit chřipkové příznaky, které někdy léčbu interferony provází (viz bod 4.8).

Pokud dojde k vynechání dávky, má být podána co nejdříve.

- Zbývá-li 7 a více dnů do další plánované dávky: Pacienti mají okamžitě dostat vynechanou dávku. Léčba pak může pokračovat další plánovanou dávkou dle rozpisu.
- Zbývá-li méně než 7 dní do další plánované dávky: Pacienti musí začít nové 2týdenní dávkovací schéma, začínající od okamžiku podání vynechané dávky. Pacient nesmí dostat dvě dávky přípravku Plegridy v rozmezí kratším než 7 dnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku Plegridy u pacientů starších než 65 let nebyly z důvodu omezeného počtu těchto pacientů zařazovaných do klinických studií dostatečně prozkoumány.

Porucha funkce ledvin

Na základě údajů ze studií při lehké, středně těžké a těžké poruše funkce ledvin a při konečném stádiu ledvinového onemocnění není žádná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Plegridy nebyl u pacientů s poruchou funkce jater zkoušen (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Plegridy u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let s roztroušenou sklerózou nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Plegridy je určen k subkutánnímu podání.

Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník zacvičil pacienta ve správné technice samostatného podání subkutánní injekce za použití předplněné injekční stříkačky / předplněného pera. Pacienty je třeba poučit, aby místa pro podání subkutánní injekce střídali. Obvyklá místa podání subkutánní injekce jsou břicho, paže a stehno.

Předplněné injekční stříkačky / předplněná pera jsou určeny pouze na jedno použití a po použití se musí zlikvidovat.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Po vyjmutí z chladničky se má přípravek Plegridy nechat před aplikací ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C) asi 30 minut. K ohřátí přípravku Plegridy se nesmí používat externí zdroje tepla, jako je horká voda.

Plegridy předplněná injekční stříkačka nesmí být použita v případě, že je roztok zabarven, zakalen nebo obsahuje plovoucí částice. Tekutina ve stříkačce musí být čirá a bezbarvá.

Předplněné pero Plegridy nesmí být použito, jestliže se ve stavovém okénku nezobrazují zelené pruhy. Předplněné pero Plegridy nesmí být použito v případě, že je roztok zabarven, zakalen nebo obsahuje-li plovoucí částice. Tekutina v okénku zobrazujícím léčivo musí být čirá a bezbarvá.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo peginterferon nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se stávající těžkou depresí a/nebo sebevražednými myšlenkami (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Poškození jater

V souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími interferon beta bylo zaznamenáno zvýšení sérových hodnot

jabatní aminotransferázy, hepatitida, autoimunitní hepatitida a vzácné případy selhání jater. V souvislosti s užíváním přípravku Plegridy bylo pozorováno zvýšení jaterních enzymů. U pacientů má být sledován výskyt příznaků poškození jater (viz bod 4.8).

Deprese

Přípravek Plegridy má být podáván s opatrností pacientům, kteří v minulosti trpěli depresivním onemocněním (viz bod 4.3). Deprese se vyskytuje ve zvýšené míře u pacientů s roztroušenou sklerózou a v souvislosti s používáním interferonu. Pacienti musí být poučeni, že v případě výskytu jakékoliv známky deprese a/nebo sebevražedných myšlenek mají neprodleně informovat svého ošetřujícího lékaře.

Tito pacienti pak musí být v průběhu léčby pečlivě sledováni a odpovídajícím způsobem léčeni. Je třeba zvážit i přerušování léčby přípravkem Plegridy (viz bod 4.8).

Hypersenzitivní reakce

Jako vzácná komplikace při léčbě interferonem beta, včetně přípravku Plegridy, byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně případů anafylaxe. Pacienty je nutné poučít, aby v případě výskytu známek a příznaků anafylaxe nebo závažné hypersenzitivity ukončili léčbu přípravkem Plegridy a vyhledali okamžitou lékařskou péči. Léčba přípravkem Plegridy nesmí být obnovena (viz bod 4.8).

Reakce v místě podání injekce

Při subkutánní aplikaci interferonu beta byly hlášeny reakce v místě podání, včetně nekrózy v místě podání. Pacienti mají být poučeni o používání aseptické injekční techniky, aby se minimalizovalo riziko reakcí v místě podání injekce. Způsob aplikace samotným pacientem má být pravidelně kontrolován, zvláště pokud se reakce v místě podání objevily. Pacienty je třeba poučít, aby informovali svého lékaře, jestliže zjistí jakékoli postižení kůže v místě podání, případně provázené otokem nebo výpotkem. U jednoho pacienta léčeného přípravkem Plegridy se v klinické studii objevila nekróza v místě podání. Rozhodnutí přerušit terapii po výskytu jedné nekrózy v místě podání záleží na rozsahu nekrózy (viz bod 4.8).

Snížené počty periferních krevních elementů

U pacientů léčených interferonem beta byly hlášeny případy sníženého počtu krvinek v periferní krvi ve všech buněčných řadách, včetně vzácné pancytopenie a závažné trombocytopenie. U pacientů léčených přípravkem Plegridy byly pozorovány cytopenie, včetně vzácné závažné neutropenie a trombocytopenie. U pacientů je třeba monitorovat příznaky nebo známky sníženého počtu krevních elementů v periferní krvi (viz bod 4.8).

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom (skupinový účinek)

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné známky nebo příznaky, např. edém, proteinurie a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je nutná rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Plegridy.

Těžká porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné při podávání přípravku Plegridy postupovat opatrně.

Trombotická mikroangiopatie (TMA) (skupinový účinek)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie (TMA) projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet trombocytů, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmenty erytrocytů) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu trombocytů, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Plegridy.

Laboratorní abnormality

S podáváním interferonů jsou spojeny změny hodnot laboratorních vyšetření. K obvyklým vyšetřením vyžadovaným pro sledování pacientů s RS je rovněž doporučeno provést také celkový krevní obraz a vyšetření diferenciálního počtu leukocytů, vyšetření počtu trombocytů a biochemické vyšetření krve, včetně jaterních funkčních testů (např. aspartátaminotransferáza (AST), alaninaminotransamináza (ALT)), před zahájením léčby a v pravidelných intervalech po zavedení léčby přípravkem Plegridy, a poté periodicky při absenci klinických příznaků.

U pacientů s myelosupresí může být třeba intenzivnějšího sledování celkového krevního obrazu, s diferenciací a počtem trombocytů.

Při podávání přípravků s interferonem beta byla pozorována hypotyreóza a hypertyreóza. Pravidelné testy funkce štítné žlázy se doporučují u pacientů s anamnézou dysfunkce štítné žlázy nebo na základě klinické indikace.

Záchvat

Přípravek Plegridy je zapotřebí podávat s opatrností u pacientů se záchvaty v anamnéze, těm, kteří jsou léčeni antiepileptiky, zejména pokud není jejich epilepsie pod adekvátní kontrolou antiepileptiky (viz bod 4.8).

Onemocnění srdce

U pacientů používajících interferon beta bylo hlášeno zhoršení srdečního onemocnění. Incidence kardiovaskulárních příhod byla podobná u přípravku Plegridy (125 mikrogramů každé 2 týdny) a skupin léčených placebem (7 % v každé skupině). U pacientů, kterým byl podáván přípravek Plegridy ve studii ADVANCE, nebyly zaznamenány žádné vážné kardiovaskulární příhody. U pacientů s již existujícím rozpoznatelným srdečním onemocněním, jako je kongestivní srdeční selhání, onemocnění koronárních cév nebo arytmie, má však být sledováno případné zhoršení jejich stavu, zejména při zahájení léčby.

Imunogenita

Pacienti mohou proti přípravku Plegridy vyvinout protilátky. Údaje o pacientech léčených dva roky přípravkem Plegridy naznačují, že méně než 1 % (5/715) z nich vyvinulo perzistentní neutralizační protilátky proti interferonu beta-1a v peginterferonu beta-1a. Neutralizační protilátky mohou snižovat klinickou účinnost. Vznik protilátek proti interferonové části peginterferonu beta-1a však neměl žádný zřejmý vliv na bezpečnost ani klinickou účinnost, přičemž analýza je limitována nízkým výskytem imunogenity.

U tří procent pacientů (18/681) se vyvinuly perzistentní protilátky proti PEG části peginterferonu beta-1a. V provedené klinické studii neměla tvorba protilátek proti PEG části peginterferonu beta-1a žádný zřejmý vliv na bezpečnost ani klinickou účinnost (včetně roční míry relapsů, MRI lézí a progresu postižení).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má dbát zvýšené opatrnosti a pacienty je třeba při podávání přípravku Plegridy pečlivě sledovat. U pacientů je třeba sledovat známky poškození jater a je třeba dbát zvýšené opatrnosti, pokud jsou interferony používány souběžně s jinými léčivými přípravky, které mohou způsobovat poškození jater (viz body 4.8 a 5.2).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Klinické studie naznačují, že pacientům s roztroušenou sklerózou je možné během relapsů podávat přípravek Plegridy a kortikosteroidy. Bylo zjištěno, že interferony snižují aktivitu dependentních enzymů jaterního cytochromu P450 u lidí a zvířat. Se zvýšenou pozorností je třeba postupovat při podávání přípravku Plegridy v kombinaci s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jejichž clearance je ve větší míře závislá na jaterním cytochromu P450 jako např. s některými skupinami antiepileptik a antidepresiv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru však je nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Plegridy v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se peginterferon beta-1a vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými / fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Plegridy lze v období kojení podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích peginterferonu beta-1a na fertilitu lidí. Při velmi vysokých dávkách byl u zvířat pozorován anovulační účinek (viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné informace o účincích peginterferonu beta-1a na fertilitu samců u zvířat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Plegridy nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky na přípravek (ADR) (s častějším výskytem než u placeba) u přípravku Plegridy 125 mikrogramů, podávaného subkutánně každé 2 týdny, byly: zarudnutí v místě vpichu, příznaky podobné chřipce, horečka, bolest hlavy, bolest svalů, zimnice, bolest v místě podání, astenie, svědění v místě podání a artralgie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby přípravkem Plegridy 125 mikrogramů podávaného subkutánně každé 2 týdny, byly příznaky podobné chřipce (< 1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích byl přípravek Plegridy podáván celkem 1 468 pacientům po dobu 278 týdnů s celkovým expozičním ekvivalentem 4 217 pacientoroků. 1 285 pacientů bylo léčeno nejméně 1 rok, 1 124 pacientů bylo léčeno nejméně 2 roky, 947 pacientů bylo léčeno nejméně 3 roky a 658 pacientům byl přípravek Plegridy podáván nejméně 4 roky. Zkušenosti z randomizované, nekontrolované fáze (rok 2) studie ADVANCE a rozšířené studie ATTAIN (přípravek byl podáván až 4 roky) byly konzistentní se zkušenostmi z jednorochní, placebem kontrolované fáze studie ADVANCE.

Tabulka shrnuje nežádoucí účinky (incidence vyšší než u placeba a s důvodnou možností kauzality) u 512 pacientů léčených přípravkem Plegridy, dávka 125 mikrogramů subkutánně každé 2 týdny, u 500 pacientů, kterým bylo podáváno placebo po dobu 48 týdnů a údaje z období po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uváděny ve formě MedDRA preferovaných termínů podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny podle následujících kategorií:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvenční kategorie
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Méně časté
	Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu*	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Angioedém	Méně časté
	Hypersenzitivita	
	Anafylaxe ¹	Není známo
Psychiatrické poruchy	Deprese	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Záchvat	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Plicní arteriální hypertenze [†]	Není známo

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvenční kategorie
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
	Zvracení	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie [§]	Časté
	Pruritus	Méně časté
	Kopřivka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie	Velmi časté
	Artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest	Nefrotický syndrom, glomeruloskleróza	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Chřipce podobné příznaky	Velmi časté
	Horečka	
	Zimnice	
	Erytém v místě podání	
	Bolestivost v místě podání	
	Pruritus v místě podání	
	Astenie	
	Hypertermie	
	Zánět v místě podání	
	Bolest	
	Hematom v místě podání	
	Zduření v místě podání	
	Otok v místě podání	
	Vyrážka v místě podání	
	Pocit tepla v místě podání	
	Změna barvy v místě podání	
	Nekróza v místě podání	Vzácné
	Vyšetření	Zvýšení hladin alaninaminotransferázy
Zvýšení hladin aspartátaminotransferázy		
Zvýšení hladin gama-glutamyl-transferázy		
Snížení počtu leukocytů		
Snížená hladina hemoglobinu		
Zvýšení tělesné teploty		
Snížení počtu trombocytů		Méně časté

* Tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta (viz bod 4.4).

† Znění textu pro skupinu přípravků obsahujících interferon, viz dále *Plicní arteriální hypertenze*.

§ Znění textu pro skupinu přípravků obsahujících interferon

¹ Nežádoucí účinky vycházející pouze z období po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Příznaky podobné chřipce

Onemocnění podobné chřipce se vyskytlo u 47 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Plegridy 125 mikrogramů každé 2 týdny, a u 13 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Výskyt chřipkových příznaků (např. onemocnění podobné chřipce, zimnice, vysoká horečka, bolest pohybového aparátu, bolest svalů, bolest, horečka) byl nejvyšší při zahájení léčby a obvykle poklesl během prvních 6 měsíců. Z pacientů, kteří nahlásili chřipkové příznaky, jich 90 % nahlásilo mírné až středně závažné potíže. Žádné z nich nebyly považovány za závažné. Méně než 1 % pacientů, kterým byl během placebem kontrolované fáze studie ADVANCE podán přípravek Plegridy, ukončilo léčbu kvůli příznakům podobným chřipce. V otevřené studii u pacientů, kteří byli převedeni z léčby interferonem beta na přípravek Plegridy, byly hodnoceny nástup

a délka trvání profylakticky léčených příznaků podobných chřipce. U pacientů s příznaky podobnými chřipce byl medián doby do jejich nástupu po podání injekce 10 hodin (mezikvartilové rozpětí 7 až 16 hodin) a medián délky jejich trvání byl 17 hodin (mezikvartilové rozpětí 12 až 22 hodin).

Reakce v místě aplikace

Reakce v místě aplikace (např. zarudnutí, bolest, pruritus, nebo otok v místě aplikace) bylo nahlášeno u 66 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Plegridy 125 mikrogramů každé 2 týdny, ve srovnání s 11 % u pacientů dostávajících placebo. Zarudnutí v místě aplikace bylo nejčastěji hlášenou reakcí v místě podání. Z pacientů, kteří měli reakce v místě aplikace, jich 95 % nahlásilo tyto reakce jako mírné až středně závažné. U jednoho pacienta z 1 468 pacientů, kterým byl podáván přípravek Plegridy v rámci klinického zkoušení, se vyskytla nekróza v místě aplikace, která se po standardní léčbě zhojila.

Abnormality jaterních aminotransferáz

V porovnání s placebem byl výskyt zvýšených hodnot jaterních aminotransferáz vyšší u pacientů používajících přípravek Plegridy. Většina elevací enzymů byla < 3krát nad horním limitem normálu (ULN). Zvýšení alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (> 5krát ULN) byla hlášena u 1 % a < 1 % pacientů léčených placebem v uvedeném pořadí a u 2 % a < 1 % pacientů léčených přípravkem Plegridy v uvedeném pořadí. U dvou pacientů, kteří měli abnormality jaterních testů již před zahájením léčby přípravkem Plegridy v klinickém hodnocení, byly pozorovány elevace jaterních aminotransferáz v séru v kombinaci s elevací bilirubinu. Oba případy byly vyřešeny po vysazení přípravku Plegridy.

Poruchy krve

U 7 % pacientů, kterým byl podáván přípravek Plegridy, a u 1 % pacientů v placebo skupině byly pozorovány snížené počty leukocytů o < $3,0 \times 10^9/l$. Střední počet leukocytů zůstal u pacientů léčených přípravkem Plegridy v normálních mezích. Snížené počty leukocytů nebyly spojené se zvýšeným rizikem infekcí nebo závažných infekcí. Výskyt potenciálně klinicky významného snížení počtu lymfocytů (< $0,5 \times 10^9/l$) (< 1 %), neutrofilů ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) (< 1 %) a trombocytů ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) byl u pacientů léčených přípravkem Plegridy podobný jako u pacientů léčených placebem. U pacientů léčených přípravkem Plegridy byly nahlášeny dva závažné případy: u jednoho pacienta (< 1 %) se vyskytla závažná trombocytopenie (počet trombocytů < $10 \times 10^9/l$), u druhého pacienta (< 1 %) se vyskytla závažná neutropenie (počet neutrofilů < $0,5 \times 10^9/l$). U obou pacientů se počet buněk po vysazení přípravku Plegridy vrátil k normálu. U pacientů léčených přípravkem Plegridy byly pozorovány mírné poklesy středního počtu erytrocytů (RBC). Výskyt potenciálně klinicky významného snížení počtu erytrocytů RBC (< $3,3 \times 10^{12}/l$) byl obdobný u pacientů, kterým byl podáván přípravek Plegridy a pacientů na placebo.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce byly nahlášeny u 16 % pacientů léčených přípravkem Plegridy 125 mikrogramů každé 2 týdny a u 14 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U méně než 1 % pacientů léčených přípravkem Plegridy se vyskytla závažná hypersenzitivní reakce (např. angioedém, kopřivka), k zotavení došlo krátce po léčbě antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy. Po uvedení přípravku na trh byly po podání přípravku Plegridy hlášeny závažné případy hypersenzitivity, včetně případů anafylaxe (s neznámou frekvencí).

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových úsecích až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili

podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

V případě předávkování je možné pacienta hospitalizovat, aby mohl být sledován, a je třeba podávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva; imunostimulancia; interferony ATC kód: L03AB13

Plegridy je interferon beta-1a konjugovaný s jednou lineární 20000 Da molekulou methoxy poly(ethyleneglykol)-O-2-methylpropionaldehydu (20 kDa mPEG-O-2-methylpropionaldehyd) na stupni substituce 1 mol polymeru/mol bílkoviny. Průměrná molekulová hmotnost je kolem 44 kDa, ze kterých proteinová část činí přibližně 23 kDa.

Mechanismus účinku

Úplný mechanismus účinku peginterferonu beta-1a u roztroušené sklerózy (RS) není znám. Plegridy se váže k interferonovému receptoru typu I na povrchu buněk a vyvolává kaskádu intracelulárních reakcí vedoucích k regulaci interferon-responsivní exprese genů. Biologický účinek, který může být pomocí přípravku Plegridy zprostředkován, zahrnuje zvýšenou produkci protizánětlivých cytokinů (např. IL-4, IL-10, IL-27), tlumení prozánětlivých cytokinů (např. IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) a inhibici migrace aktivovaných T buněk přes hematoencefalickou bariéru; uplatňovat se však mohou i další mechanismy. Vzhledem k tomu, že patofyziologie RS není plně objasněna, není známo, zda je mechanismus účinku přípravku Plegridy u RS zprostředkován stejnou cestou (cestami) jako biologické účinky popsané výše.

Farmakodynamické účinky

Přípravek Plegridy je interferon beta-1a konjugovaný k jedné lineární 20 kDa methoxy poly(ethyleneglykol) molekule na alfa-amino skupině N-konce aminokyselinového zbytku.

Interferony tvoří skupinu přirozeně se vyskytujících bílkovin, jejichž tvorba je indukována buňkami jako odpověď na biologické a chemické podněty, a které zprostředkovávají nespočet buněčných odpovědí, které se řadí mezi antivirové, antiproliferativní a imunomodulační. Farmakologické vlastnosti přípravku Plegridy jsou obdobné jako u interferonem beta-1a, a má se za to, že jsou zprostředkovány proteinovou částí molekuly.

Farmakodynamické odpovědi byly hodnoceny měřením indukce interferon-responzivních genů, včetně těch, které kódují 2',5'-oligoadenylát syntetázu (2',5'-OAS), protein A myxovirové rezistence (MxA) a několik chemokinů a cytokinů, stejně jako neopterin (D-erythro-1, 2, 3-trihydroxypropylpterin), produkt interferon-indukovatelného enzymu, GTP-cyklohydroláza I. Genová indukce u zdravých lidí byla u přípravku Plegridy rozsáhlejší ve smyslu nejvyšší hladiny a expozice (plocha pod křivkou účinku) než u nepegylovaného interferonu beta-1a (IM), přičemž oběma byla podána stejná dávka dle aktivity (6 MIU). U přípravku Plegridy byla tato odpověď stabilní a dlouhodobá, s elevacemi detekovanými až po dobu 15 dní v porovnání se 4 dny u nepegylovaného interferonu beta-1a. Zvýšené koncentrace neopterinu byly pozorovány jak u zdravých lidí, tak u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených přípravkem Plegridy, se stabilní a prolongovanou elevací po dobu 10 dní, oproti 5 dnům pozorovaným u nepegylovaného interferonu beta-1a. Po dvoutýdenním dávkovacím intervalu se koncentrace neopterinu vrací na výchozí hodnotu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Plegridy byla posuzována na základě dat z prvního, placebem kontrolovaného roku 2leté randomizované, dvojité zaslepené, klinické studie u pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou (studie ADVANCE). 1 512 pacientů bylo randomizováno do skupin, ve kterých byl pacientům podáván přípravek Plegridy v dávce 125 mikrogramů subkutánně každé 2 (n=512) nebo 4 (n=500) týdny, přičemž v placebo skupině bylo 500 pacientů (n=500).

Primární sledovanou proměnnou byla roční míra relapsů (ARR) v průběhu 1 roku. Uspořádání studie a demografie pacientů jsou uvedeny v tabulce 2.

Nejsou k dispozici žádné údaje ze studií klinické účinnosti/bezpečnosti, ve kterých by byl přímo srovnáván pegylovaný interferon beta-1a s nepegylovaným, ani údaje o pacientech, u kterých došlo k převedení léčby z nepegylovaného na pegylovaný interferon či obráceně.

Tabulka 2: Uspořádání studie

Uspořádání studie	
Anamnéza onemocnění	Pacienti s RRMS, s nejméně 2 relapsy v předchozích 3 letech a 1 relapsem v předcházejícím roce, s EDSS skóre $\leq 5,0$
Sledování	1 rok
Populace ve studii	83 % dosud neléčených pacientů 47 % ≥ 2 relapsy v předcházejícím roce 38 % nejméně 1 Gd+ léze při výchozím hodnocení 92 % ≥ 9 T2 lézí při výchozím hodnocení 16 % EDSS ≥ 4 17 % dříve léčeno
Základní charakteristiky	
Průměrný věk (roky)	37
Průměrné/medián trvání nemoci (roky)	3,6/2,0
Průměrný počet relapsů během posledních 3 let	2,5
Průměrné EDSS skóre při výchozím hodnocení	2,5

EDSS: Expanded Disability Status Scale, Rozšířená stupnice stavu postižení

Gd+: gadolinium-enhancující

Přípravek Plegridy podávaný každé 2 týdny významně snížil roční míru relapsů (ARR) o 36 % ve srovnání s placebem ($p=0,0007$) během jednoho roku (tabulka 3), přičemž konzistentní snížení ARR bylo pozorováno v podskupinách definovaných demografickými parametry a základními charakteristikami onemocnění.

Přípravek Plegridy rovněž významně snížil riziko relapsu o 39 % ($p=0,0003$), riziko trvalé progresy postižení potvrzené ve 12 týdnech o 38 % ($p=0,0383$) a ve 24 týdnech (post-hoc analýza) o 54 % ($p=0,0069$), počet nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí o 67 % ($p<0,0001$), počet Gd-enhancujících lézí o 86 % ($p<0,0001$) a počet nových T1 hypointenzních lézí ve srovnání s placebem o 53 % ($p<0,0001$). Léčebný účinek byl pozorován již po 6 měsících, přičemž u přípravku Plegridy 125 mikrogramů podávaného každé 2 týdny bylo zjištěno 61% snížení ($p<0,0001$) nových nebo nově se zvětšujících T2 lézí ve srovnání s placebem. Jak u výsledků týkajících se relapsů, tak MRI, prokázal v prvním roce léčby přípravek Plegridy 125 mikrogramů podávaný každé 2 týdny numericky větší léčebný účinek než přípravek Plegridy podávaný v 4týdenním dávkovacím režimu.

Výsledky po 2 letech potvrdily, že účinnost přetrvávala i po prvním, placebem kontrolovaném roce studie. V post-hoc analýze 2letých dat vykazovali pacienti, kterým byl přípravek Plegridy podáván každé 2 týdny, statisticky významné snížení ve srovnání s pacienty, kterým byl přípravek Plegridy podáván každé 4 týdny, pro ARR (24 %, $p = 0,0209$), riziko relapsu (24 %, $p = 0,0212$), riziko progresy postižení přetrvávající po dobu 24 týdnů (36 %, $p = 0,0459$), a MRI (nové/zvětšující se T2 60 %, Gd+ 71 % a nové T1 hypointenzní léze 53 %; $p < 0,0001$ pro všechny). V rozšířené studii ATTAIN byla při kontinuální léčbě udržena dlouhodobá účinnost přípravku Plegridy až 4 roky, což prokazují klinické a MRI parametry hodnotící aktivitu onemocnění RS. Z celkového počtu 1 468 pacientů pokračovalo v léčbě přípravkem Plegridy 658 pacientů po dobu nejméně 4 let.

Výsledky této studie jsou prezentovány v tabulce 3.

Tabulka 3: Klinické a MRI výsledky

	Placebo	Plegridy 125 mikrogramů každé 2 týdny	Plegridy 125 mikrogramů každé 4 týdny
Klinické závěry			
n	500	512	500
Roční míra relapsů	0,397	0,256	0,288
Relativní podíl 95% CI Hodnota p		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Procento pacientů s relapsem	0,291	0,187	0,222
HR 95% CI Hodnota P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Podíl pacientů s 12 týdnů potvrzenou progresí postižení*	0,105	0,068	0,068
HR 95% CI Hodnota P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Podíl pacientů s 24 týdnů potvrzenou progresí postižení *	0,084	0,040	0,058
HR 95% CI Hodnota P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
MRI závěry			
n	476	457	462
Průměrný [medián] počet nových nebo nově se zvětšujících T2 hyperintenzních lézí (rozpětí)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Podíl průměrného počtu lézí (95% CI) Hodnota P		0,33 (0,27; 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60; 0,87) p=0,0008
Průměrný [medián] počet Gd-enhancujících lézí (rozsah)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% snížení vs placebo Hodnota P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Průměrný [medián] počet nových T1 hypointenzních lézí (rozsah)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% snížení vs placebo Hodnota P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Poměr rizik

CI: Interval spolehlivosti

* Trvalá progresse invalidity byla definována jako nárůst EDSS o nejméně 1 bod oproti výchozí hodnotě u EDSS ≥ 1 nebo 1,5bodový nárůst u pacientů s výchozím EDSS 0, přetrvávající po dobu 12/24 týdnů.

[^]n=477

Pacienti, u kterých selhala předchozí léčba RS, nebyli do studie zahrnuti.

Podskupiny pacientů s vyšší aktivitou nemoci byly definovány na základě počtu relapsů a MRI kritérií, jak je uvedeno níže, s následujícími výsledky pro účinnost:

- U pacientů s ≥ 1 relapsem v předchozím roce a ≥ 9 T2 lézemi nebo ≥ 1 Gd+ lézí (n=1401) byla roční míra relapsů v 1 roce 0,39 u placeba, 0,29 u přípravku Plegridy podávaného každé 4 týdny a 0,25 u přípravku Plegridy podávaného každé 2 týdny.
Výsledky v této podskupině byly konzistentní s výsledky v celkové populaci.
- U pacientů s ≥ 2 relapsy v předchozím roce a nejméně 1 Gd+ lézí (n=273), byla roční míra relapsů v 1 roce 0,47 u placeba, 0,35 přípravku Plegridy podávaného každé 4 týdny, a 0,33 u přípravku Plegridy podávaného každé 2 týdny.
Výsledky v této podskupině byly numericky konzistentní s výsledky v celkové populaci, ale nebyly statisticky významné.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Plegridy u jedné nebo více podskupin pediatriká populace v léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Peginterferon beta-1a má ve srovnání s nepegylovaným interferonem beta-1a delší poločas eliminace v séru. Obdobně jako ve studiích jedné dávky a opakovaných dávek u zdravých lidí, byla sérová koncentrace peginterferonu beta-1a úměrná dávce v rozmezí 63 až 188 mikrogramů. Farmakokinetika zjištěná u pacientů s roztroušenou sklerózou byla konzistentní s farmakokinetikou u zdravých jedinců.

Absorpce

Po subkutánním podání peginterferonu beta-1a pacientům s roztroušenou sklerózou bylo nejvyšší koncentrace dosaženo 1 až 1,5 dne po aplikaci. Po opakovaném podávání 125 mikrogramů každé dva týdny byla C_{max} (průměr \pm SE) 280 ± 79 pg/ml.

Subkutánní podání jednotlivých dávek 63 (6 MIU), 125 (12 MIU), a 188 (18 MIU) mikrogramů peginterferonu beta-1a vedlo k přibližně 4, 9, a 13násobně vyšším expozičním (AUC_{168h}) hodnotám a přibližně 2, 3,5 a 5násobně vyšší C_{max} ve srovnání s intramuskulární aplikací 30 (6 MIU) mikrogramů nepegylovaného beta-1a.

Distribuce

Po opakovaném subkutánním podávání 125 mikrogramových dávek každé dva týdny, byl distribuční objem neupravený dle biologické dostupnosti (průměr \pm SE) 481 ± 105 l.

Biotransformace a eliminace

Za hlavní cestu vylučování přípravku Plegridy je považována eliminace močí (ledvinami). Proces kovalentní konjugace PEG části k proteinu může změnit *in vivo* vlastnosti nemodifikované bílkoviny, včetně snížené ledvinové clearance a snížené proteolýzy, čímž se prodlužuje poločas v oběhu. Proto je poločas ($t_{1/2}$) peginterferonu beta-1a u zdravých dobrovolníků přibližně 2násobně delší než nepegylovaného interferonu beta-1a. U pacientů s roztroušenou sklerózou byl $t_{1/2}$ (průměr \pm SE) peginterferonu beta-1a v rovnovážném stavu 78 ± 15 hodin. Průměrná clearance peginterferonu beta-1a v rovnovážném stavu byla $4,1 \pm 0,4$ l/hod.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Studie, při které byla jedna dávka podána zdravým jedincům a jedincům s různým stupněm poruchy funkce ledvin (s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin, stejně jako u jedinců s konečným stádiem chronického onemocnění ledvin), ukázala částečné zvýšení AUC (13 - 62 %) a C_{max} (42 - 71 %) u jedinců s lehkou (odhadovaná míra glomerulární filtrace 50 až \leq 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (odhadovaná míra glomerulární filtrace 30 až $<$ 50 ml/min/1,73 m²) a těžkou (odhadovaná míra glomerulární filtrace $<$ 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin, ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (odhadovaná míra glomerulární filtrace $>$ 80 ml/min/1,73 m²). Jedinci v konečném stádiu chronického onemocnění ledvin, kteří potřebovali 2 - 3 hemodialýzy týdně, měli podobnou AUC a C_{max} jako jedinci s normální funkcí ledvin. Každá hemodialýza snížila koncentraci peginterferonu beta-1a přibližně o 24 %, což naznačuje, že hemodialýza částečně odstraňuje peginterferon beta-1a ze systémové cirkulace.

Jaterní funkce

Farmakokinetika peginterferonu beta-1a nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater.

Starší pacienti

Klinické zkušenosti u pacientů starších 65 let jsou omezené. Výsledky populační farmakokinetické analýzy (u pacientů nad 65 let) však ukazují, že věk nemá na clearance peginterferonu beta-1a vliv.

Pohlaví

V populační farmakokinetické analýze nebyl zjištěn žádný vliv pohlaví na farmakokinetiku peginterferonu beta-1a.

Rasa

V populační farmakokinetické analýze nebyl zjištěn žádný vliv rasy na farmakokinetiku peginterferonu beta-1a.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita

Opakované subkutánní podání peginterferonu beta-1a opicím druhu makak rhesus v dávkách až 400násobně (založeno na expozici, AUC) převyšujících doporučené terapeutické dávky: po první a druhé týdenní dávce nebyly pozorovány žádné jiné účinky než známá mírná farmakologická odpověď opic druhu makak rhesus na interferon beta-1a. Vzhledem k tomu, že byla expozice od 3. týdne z důvodu tvorby protilátek proti humánnímu interferonu beta-1a opicemi druhu makak rhesus značně snížena, byly toxikologické studie s opakovanými dávkami omezeny na 5 týdnů. Na základě těchto studií proto dlouhodobá bezpečnost chronického podávání přípravku Plegridy pacientům nemůže být posuzována.

Mutagenese

Peginterferon beta-1a nebyl při testu bakteriální reverzní mutace *in vitro* (Amesův test) mutagenní, ani klastogenní při *in vitro* analýze na vzorku lidských lymfocytů.

Karcinogenita

Na zvířatech nebyl karcinogenní účinek peginterferonu beta-1a testován. Podle známé farmakologie interferonu beta-1a a klinických zkušeností s interferonem beta se očekává nízký karcinogenní potenciál.

Reprodukční toxicita

Reprodukční toxicita peginterferonu beta-1a na březích zvířatech nebyla testována. Studie fertility a vývoje u opic druhu makak rhesus byly prováděny s nepegylovaným interferonem beta-1a. Při podávání velmi vysokých dávek byly u pokusných zvířat zjištěny negativní vlivy na ovulaci a zvýšená incidence abortů. Nejsou dostupné žádné informace o potenciálních účincích peginterferonu beta-1a na fertilitu samců. Při opakovaném podávání peginterferonu beta-1a pohlavně zralým samicím opic byly pozorovány účinky na délku menstruačního cyklu a hladiny progesteronu. Byla prokázána reverzibilita účinku na délku menstruačního cyklu. Není známo, zda je možné extrapolovat tato neklinická data na člověka.

Údaje ze studií s jinými sloučeninami interferonu beta neprokázaly teratogenní potenciál. K dispozici jsou jen omezené údaje o účincích interferonu beta-1a na peri- a postnatální období.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek Plegridy může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dnů, avšak musí být chráněn před světlem. Jestliže je přípravek Plegridy uchováván při pokojové teplotě po dobu celkem 30 dnů, měl by být buď použit, nebo zlikvidován. Pokud není zřejmé, zda byl přípravek Plegridy uchováván při pokojové teplotě 30 dní nebo více, je třeba jej zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Další informace o uchovávání při pokojové teplotě viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1ml předplněná injekční stříkačka, vyrobená ze skla (třída I), uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a pevným termoplastickým polypropylenovým krytem jehly a obsahující 0,5 ml roztoku. Na injekční stříkačku je nasazená zatažitelná jehla o velikosti 29 G a délce 0,5 palce (12,7 mm).

Součástí jednorázového pružinového injekčního pera s názvem Plegridy Pen je předplněná injekční stříkačka Plegridy. Uvnitř pera je 1ml předplněná injekční stříkačka, vyrobená ze skla (třída I), uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a pevným termoplastickým polypropylenovým krytem jehly a obsahující 0,5 ml roztoku. Na injekční stříkačku je nasazená zatažitelná jehla o velikosti 29 G a délce 0,5 palce (12,7 mm).

Velikost balení

Balení k zahájení léčby přípravkem Plegridy obsahuje 1 x 63mikrogramovou předplněnou injekční stříkačku (injekční stříkačka označená oranžovou barvou, 1. dávka) a 1 x 94mikrogramovou předplněnou injekční stříkačku (injekční stříkačka označená modrou barvou, 2. dávka) v uzavřených plastových zásobnících.

Balení k zahájení léčby přípravkem Plegridy Pen obsahuje 1 x 63mikrogramové předplněné pero (pero označené oranžovou barvou, 1. dávka) a 1 x 94mikrogramové předplněné pero (pero označené modrou barvou, 2. dávka) v ochranných plastových zásobnících.

Krabička se dvěma nebo šesti 125mikrogramovými předplněnými injekčními stříkačkami (injekční stříkačky označené šedou barvou) v uzavřených plastových zásobnících.

Krabička se dvěma 125mikrogramovými předplněnými pery (pera označená šedou barvou) v ochranných plastových zásobnících.

Vícečetné balení obsahující 6 (3 balení po 2) 125mikrogramových předplněných per (pera označená šedou barvou). Balení obsahuje 3 vnitřní krabičky. Každá vnitřní krabička obsahuje 2 předplněná pera v ochranných plastových zásobnících.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. července 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 25. března 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.