

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 (pro subkutánní podání)

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 (pro subkutánní podání)

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 (pro subkutánní podání)

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

Plegridy 125 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (pro intramuskulární podání)

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

Plegridy 63 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (pro subkutánní podání)

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

Plegridy 94 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (pro subkutánní podání)

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

Plegridy 125 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru (pro subkutánní podání)

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.

Přípravek Plegridy se podává subkutánně (s.c.) pomocí jednorázového předplněného pera nebo jednorázové předplněné injekční stříkačky nebo intramuskulárně (i.m.) pomocí jednorázové předplněné injekční stříkačky.

Účinnost peginterferonu beta-1a podávaného subkutánně byla prokázána oproti placebo. Přímé srovnávací údaje pro peginterferon beta-1a oproti nepegylovanému interferonu beta nebo údaje o účinnosti peginterferonu beta-1a po převedení pacienta z léčby nepegylovaným interferonem beta nejsou k dispozici. Toto je zapotřebí vzít v úvahu při převádění pacientů z pegylovaných interferonů na nepegylované a obráceně (viz bod 5.1).

Dávkování

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

Zahájení léčby

Je doporučováno, aby pacienti zahájili subkutánní nebo intramuskulární 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). Poté pacienti pokračují plnou dávkou (125 mikrogramů) každé 2 týdny (14 dní) (viz tabulka 1a pro subkutánní podání a tabulka 1b pro intramuskulární podání).

Subkutánní podání

Balení k zahájení léčby obsahuje první dvě dávky (63 mikrogramů a 94 mikrogramů).

Tabulka 1a: Rozpis titrace při zahájení léčby pro subkutánní podání

| 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).

Intramuskulární podání

Balení dávky určené k podání obsahuje plnou dávku 125 mikrogramů v 1 předplněné injekční stříkačce.

Pomocí titračních svorek Plegridy vyrobených k použití s předplněnými injekčními stříkačkami se podaná dávka omezuje na 63 mikrogramů v den 0 (1. dávka (1/2 plné dávky), žlutá titrační svorka) a 94 mikrogramů v den 14 (2. dávka (3/4 plné dávky), fialová titrační svorka). Titrační svorky Plegridy jsou určeny pouze pro jedno použití a po použití musí být zlikvidovány spolu se zbytkem léčivého přípravku. Ode dne 28 mají pacienti používat plnou dávku 125 mikrogramů (bez použití titrační svorky) jednou za 14 dní.

Tabulka 1b: Rozpis titrace při zahájení léčby pro intramuskulární podání

| Dávka | Čas* | Množství (mikrogramy) | Titrační svorka |
|----------|--------|-----------------------|-----------------------------|
| 1. dávka | Den 0 | 63 | Žlutá |
| 2. dávka | Den 14 | 94 | Fialová |
| 3. dávka | Den 28 | 125 (plná dávka) | Bez použití titrační svorky |

*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).

Přechod ze subkutánního podávání na intramuskulární a obráceně nebyl zkoumán. Na základě prokázané bioekvivalence mezi oběma způsoby podání se nepředpokládá, že by při přechodu ze subkutánního na intramuskulární podání či obráceně byla zapotřebí nová titrace dávky (viz bod 5.1 a 5.2).

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 peginterferonu beta-1a v rozmezí kratším než 7 dnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost peginterferonu beta-1a 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

Peginterferon beta-1a nebyl u pacientů s poruchou funkce jater zkoušen (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost peginterferonu beta-1a u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let s roztroušenou sklerózou nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník zacvičil pacienta ve správné technice samostatného podání subkutánní injekce za použití předplněné injekční stříkačky / předplněného pera pro subkutánní podání či intramuskulární injekce za použití předplněné injekční stříkačky pro intramuskulární podání. Pacienty je třeba poučit, aby místa pro podávání subkutánních nebo intramuskulárních injekcí každé 2 týdny střídali. Obvyklá místa podání subkutánní injekce jsou břicho, paže a stehno. Obvyklé místo podání intramuskulární injekce je stehno.

Každé předplněné pero / každá předplněná injekční stříkačka Plegridy pro subkutánní podání se dodávají již s nasazenou jehlou. Předplněná injekční stříkačka Plegridy pro intramuskulární podání se dodává s oddělenou jehlou určenou pro intramuskulární podání.

Předplněné injekční stříkačky pro subkutánní a intramuskulární podání i předplněná pera pro subkutánní podání 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 zahřát na pokojovou teplotu (do 25 °C) asi 30 minut. K zahřátí tohoto léčivého přípravku 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 jaterní aminotransferázy, hepatitida, autoimunitní hepatitida a vzácné případy selhání jater. V souvislosti s užíváním peginterferonu beta-1a bylo pozorováno zvýšení jaterních enzymů. U pacientů má být sledován výskyt příznaků poškození jater (viz bod 4.8).

Deprese

Peginterferon beta-1a 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 peginterferonem beta-1a (viz bod 4.8).

Hypersenzitivní reakce

Jako vzácná komplikace při léčbě interferonem beta, včetně peginterferonu beta-1a, byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně případů anafylaxe. Pacienty je nutné poučit, aby v případě výskytu známek a příznaků anafylaxe nebo závažné hypersenzitivity ukončili léčbu peginterferonem beta-1a a vyhledali okamžitou lékařskou péči. Léčba peginterferonem beta-1a 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 poučit, aby informovali svého lékaře, jestliže zjistí jakékoli poškození kůže v místě podání, případně provázené otokem nebo výpotkem. U jednoho pacienta léčeného peginterferonem beta-1a se v klinické studii objevila nekróza v místě subkutánního podání peginterferonu beta-1a. Rozhodnutí přerušit terapii po výskytu nekrózy v jednom místě podání záleží na rozsahu této 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 peginterferonem beta-1a 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 peginterferonem beta-1a.

Těžká porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je nutné při podávání peginterferonu beta-1a 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 peginterferonem beta-1a.

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 peginterferonem beta-1a, a poté periodicky při absenci klinických příznaků.

U pacientů s myelosupresí může být třeba intenzivnějšího sledování celkového krevního obrazu, s diferencíálem 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

Peginterferon beta-1a 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 peginterferonu beta-1a (125 mikrogramů každé 2 týdny) a skupin léčených placebem (7 % v každé skupině). U pacientů, kterým byl podáván peginterferon beta-1a ve studii ADVANCE, nebyly zaznamenány žádné vážné kardiovaskulární příhody. U pacientů s již existujícím rozpoznáním 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 peginterferonu beta-1a vyvinout protilátky. Údaje od pacientů léčených až 2 roky subkutánně podávaným peginterferonem beta-1a naznačují, že perzistentní neutralizační protilátky proti interferonu beta-1a obsaženém v peginterferonu beta-1a se vyvinuly u méně než 1 % těchto pacientů (5/715). Neutralizační protilátky mohou snižovat klinickou účinnost. Vznik protilátek proti interferonové části peginterferonu beta-1a však neměl žádný zřejmý vliv na bezpečnost ani klinickou účinnost, ačkoli 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, lézí zachycených magnetickou rezonancí (MRI) a progresu postižení).

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se má dbát zvýšené opatrnosti a pacienty je třeba při podávání peginterferonu beta-1a 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 peginterferon beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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 1 000 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 peginterferonu beta-1a v těhotenství.

Kojení

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

Peginterferon beta-1a 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

Peginterferon beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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 peginterferon beta-1a 125 mikrogramů podávaného subkutánně každé 2 týdny, byly příznaky podobné chřipce (< 1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků při subkutánním způsobu podání

V klinických studiích byl peginterferon beta-1a subkutánně 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 peginterferon beta-1a 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 jednorocní, placebem kontrolované fáze studie ADVANCE.

Tabulka 2 shrnuje nežádoucí účinky (incidence vyšší než u placebo a s důvodnou možností kauzality) u 512 pacientů léčených subkutánně podávaným peginterferonem beta-1a v dávce 125 mikrogramů každé 2 týdny a u 500 pacientů, kterým bylo podáváno placebo po dobu až 48 týdnů, a údaje získané 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)

Tabulka 2 Tabulkový seznam nežádoucích účinků léku

| 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 |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea | Časté |
| | Zvracení | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Alopecie [§] | Časté |
| | Pruritus | |
| | Kopřivka | Méně časté |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Myalgie | Velmi časté |
| | Artralgie | |
| Poruchy ledvin a močových cest | Nefrotický syndrom, glomeruloskleróza | Vzácné |

| Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA | Nežádoucí účinek | Frekvenční kategorie |
|--|--|----------------------|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Příznaky podobné chřipce | Velmi časté |
| | Horečka | |
| | Zimnice | |
| | Erytém v místě podání | |
| | Bolestivost v místě podání | |
| | Pruritus v místě podání | |
| | Astenie | Časté |
| | 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 | Časté |
| | 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 při subkutánním způsobu podání

Příznaky podobné chřipce

Onemocnění podobné chřipce se vyskytlo u 47 % pacientů, kterým byl podáván peginterferon beta-1a v dávce 125 mikrogramů každé 2 týdny, a u 13 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Výskyt příznaků podobných chřipce (např. onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperpyrexie, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest, pyrexie) byl nejvyšší při zahájení léčby a obvykle poklesl během prvních 6 měsíců. Z pacientů, kteří nahlásili příznaky podobné chřipce, jich 90 % nahlásilo mírné až středně závažné potíže. Žádné z nich nebyly považovány za závažné. K ukončení léčby kvůli příznakům podobným chřipce došlo u méně než 1 % pacientů, kterým byl během placebem kontrolované fáze studie ADVANCE podáván peginterferon beta-1a. V otevřené studii u pacientů, kteří byli převedeni z léčby interferonem beta na peginterferon beta-1a, 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 podání injekce (ISR)

Reakce v místě aplikace (např. zarudnutí, bolest, pruritus, nebo otok v místě aplikace) bylo nahlášeno u 66 % pacientů, kterým byl podáván peginterferon beta-1a 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 peginterferon beta-1a 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 peginterferon beta-1a. 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 peginterferonem beta-1a v uvedeném pořadí. U dvou pacientů, kteří měli abnormality jaterních testů již před zahájením léčby peginterferonem beta-1a v klinickém hodnocení, byly pozorovány elevace jaterních aminotransferáz v séru v kombinaci s elevací bilirubinu. Oba případy byly vyřešeny po vysazení tohoto léčivého přípravku.

Poruchy krve

U 7 % pacientů, kterým byl podáván peginterferon beta-1a, a u 1 % pacientů v placebo skupině byly pozorovány snížené počty leukocytů (WBC) o < $3,0 \times 10^9/l$. Střední počet WBC zůstal u pacientů léčených peginterferonem beta-1a v normálních mezích. Snížené počty WBC 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 peginterferonem beta-1a podobný jako u pacientů léčených placebem. U pacientů léčených peginterferonem beta-1a 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 peginterferonu beta-1a vrátil k normálu. U pacientů léčených peginterferonem beta-1a byly pozorovány mírné poklesy středního počtu erytrocytů (RBC). Výskyt potenciálně klinicky významného snížení počtu RBC (< $3,3 \times 10^{12}/l$) byl u pacientů léčených peginterferonem beta-1a podobný jako u pacientů léčených placebem.

Hypersenzitivní reakce

Hypersenzitivní reakce byly nahlášeny u 16 % pacientů léčených peginterferonem beta-1a 125 mikrogramů každé 2 týdny a u 14 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U méně než 1 % pacientů léčených peginterferonem beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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.

Intramuskulární způsob podání

Otevřená zkřížená studie se 136 zdravými dobrovolníky hodnotila bioekvivalenci jedné dávky 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a podané subkutánní a intramuskulární injekcí.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (s incidencí > 10 % alespoň v jednom rameni) v obou obdobích léčby byly zimnice (35,6 % při intramuskulárním podání a 26,9 % při subkutánním podání), bolest (22,0 % při intramuskulárním podání a 14,2 % při subkutánním podání), bolest v místě podání injekce (11,4 % při intramuskulárním podání a 14,9 % při subkutánním podání), erytém v místě podání injekce (2,3 % při

intramuskulárním podání a 25,4 % při subkutánním podání) a bolest hlavy (35,6 % při intramuskulárním podání a 41,0 % při subkutánním podání).

Reakce v místě podání injekce byly při intramuskulárním podání hlášeny méně často (14,4 %) než při subkutánním podání (32,1 %).

Abnormální množství proteinů v moči bylo hlášeno u 1/130 (0,8 %) subjektů v rameni se subkutánním podáním a u 4/131 (3,1 %) subjektů v rameni s intramuskulárním podáním. Žádné další související nežádoucí účinky léku hlášeny nebyly.

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 podpurnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Peginterferon beta-1a 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. Peginterferon beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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 peginterferonu beta-1a u RS zprostředkován stejnou cestou (cestami) jako biologické účinky popsané výše.

Farmakodynamické účinky

Peginterferon beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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 peginterferonem beta-1a, 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 při subkutánním způsobu podání

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

Primárním cílovým parametrem byla roční míra relapsů (ARR) v průběhu 1 roku. Uspořádání studie a demografie pacientů jsou uvedeny v tabulce 3.

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 3: 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 |

RRMS: relabující-remitující roztroušená skleróza (relapsing remitting multiple sclerosis)

EDSS: expanded disability status scale (rozšířená stupnice stavu postižení)

Gd+: gadolinium-enhancující

Peginterferon beta-1a podávaný každé 2 týdny významně snížil roční míru relapsů (ARR) o 36 % ve srovnání s placebem ($p=0,0007$) během jednoho roku (tabulka 4), přičemž konzistentní snížení ARR bylo pozorováno v podskupinách definovaných demografickými parametry a základními charakteristikami onemocnění. Peginterferon beta-1a 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 peginterferonu beta-1a 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 peginterferon beta-1a 125 mikrogramů podávaný každé 2 týdny numericky větší léčebný účinek než peginterferon beta-1a 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 peginterferon beta-1a podáván každé 2 týdny, statisticky významné snížení ve srovnání s pacienty, kterým byl peginterferon beta-1a podáván každé 4 týdny, pro ARR (24 %, $p = 0,0209$), riziko relapsu (24 %, $p = 0,0212$), riziko progresse 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 peginterferonu beta-1a až 4 roky, což prokazují klinické a MRI parametry hodnotící aktivitu onemocnění RS. Z celkového počtu 1 468 pacientů pokračovalo v léčbě peginterferonem beta-1a 658 pacientů po dobu nejméně 4 let.

Výsledky této studie jsou prezentovány v tabulce 4.

Tabulka 4: Klinické a MRI výsledky

| | Placebo | Peginterferon beta-1a 125 mikrogramů každé 2 týdny | Peginterferon beta-1a 125 mikrogramů každé 4 týdny |
|--|------------------------------------|--|--|
| Klinické závěry | | | |
| n | 500 | 512 | 500 |
| Roční míra relapsů | 0,397 | 0,256 | 0,288 |
| Relativní podíl | | 0,64 | 0,72 |
| 95% CI | | 0,50 – 0,83 | 0,56 – 0,93 |
| Hodnota p | | $p=0,0007$ | $p=0,0114$ |
| Procento pacientů s relapsem | 0,291 | 0,187 | 0,222 |
| HR | | 0,61 | 0,74 |
| 95% CI | | 0,47 – 0,80 | 0,57 – 0,95 |
| Hodnota P | | $p=0,0003$ | $p=0,020$ |
| Podíl pacientů s 12 týdnů potvrzenou progresí postižení* | 0,105 | 0,068 | 0,068 |
| HR | | 0,62 | 0,62 |
| 95% CI | | 0,40 – 0,97 | 0,40 – 0,97 |
| Hodnota P | | $p=0,0383$ | $p=0,0380$ |
| Podíl pacientů s 24 týdnů potvrzenou progresí postižení * | 0,084 | 0,040 | 0,058 |
| HR | | 0,46 | 0,67 |
| 95% CI | | (0,26 – 0,81) | (0,41 – 1,10) |
| Hodnota P | | $p=0,0069$ | $p=0,1116$ |
| 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) | | 0,33 (0,27; 0,40) | 0,72 (0,60; 0,87) |
| Hodnota P | | $p \leq 0,0001$ | $p=0,0008$ |
| 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 | | 86 | 36 |
| Hodnota P | | $p < 0,0001$ | $p=0,0738$ |

| | Placebo | Peginterferon beta-1a 125 mikrogramů každé 2 týdny | Peginterferon beta-1a 125 mikrogramů každé 4 týdny |
|--|-----------------------|--|--|
| 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 progresivní invalidita 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 peginterferonu beta-1a podávaného každé 4 týdny a 0,25 u peginterferonu beta-1a 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 u peginterferonu beta-1a podávaného každé 4 týdny, a 0,33 u peginterferonu beta-1a podávaného každé 2 týdny.
Výsledky v této podskupině byly numericky konzistentní s výsledky v celkové populaci, ale nebyly statisticky významné.

Studie bioekvivalence intramuskulárního a subkutánního podání

Otevřená zkřížená studie se 136 zdravými dobrovolníky hodnotila bioekvivalenci jedné dávky 125 mikrogramů přípravku Plegridy podané subkutánně a intramuskulárně injekcí.

Byla provedena farmakodynamická (PD) analýza pomocí sérových koncentrací neopterinu, který je markerem aktivity interferonu beta, po podání 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a intramuskulárně a subkutánně.

Časový profil koncentrací neopterinu po jedné dávce 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a podané subkutánně a 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a podané intramuskulárně byl podobný. Medián času dosažení maximálních koncentrací (E_{peak}) byl ET_{max} 40,1 hodiny, respektive 44,0 hodiny. Geometrický průměr hladin neopterinu se u obou způsobů podání zvýšil z výchozí hodnoty na maximální hodnotu podobným způsobem. U subkutánního podání došlo ke zvýšení z 8,0 na 22,6 nmol/l a u intramuskulárního podání z 8,1 na 23,2 nmol/l. Také celková systémová expozice neopterinu ($EAUC_{0-336h}$ a $EAUC_{0-504h}$) byla u obou způsobů podání podobná.

Jelikož byla prokázána bioekvivalence intramuskulárního a subkutánního podání, předpokládá se, že intramuskulárně a subkutánně podaný peginterferon beta-1a má podobný profil účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Plegridy u jedné nebo více podskupin pediatrické 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 peginterferonu beta-1a 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

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.

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 $50 \text{ až } \leq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), středně těžkou (odhadovaná míra glomerulární filtrace $30 \text{ až } < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a těžkou (odhadovaná míra glomerulární filtrace $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) poruchou funkce ledvin, ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin (odhadovaná míra glomerulární filtrace $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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.

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.

Studie bioekvivalence intramuskulárního a subkutánního podání

Farmakokinetické (PK) profily po jedné dávce 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a podané intramuskulárně a 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a podané subkutánně zdravým dobrovolníkům byly podobné. Maximální koncentrace byla dosažena za 40,0 hodiny po podání dávky (u obou způsobů podání) a hodnoty $t_{1/2}$ činily 97,1 hodiny, respektive 79,1 hodiny. Také statistická analýza C_{max} a AUC_{∞} prokázala bioekvivalenci intramuskulárního a subkutánního podání 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a. Poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti) C_{max} u intramuskulárního a subkutánního podání byl 1,08 (0,98 až 1,20) a 1,09 (1,02 až 1,16) pro AUC_{∞} . Tyto hodnoty spadají do vymezeného rozsahu pro bioekvivalenci 0,80 až 1,25.

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 peginterferonu beta-1a 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 pro subkutánní či intramuskulární podání může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dnů, pokud je chráněn před světlem. Jestliže je přípravek Plegridy uchováván při pokojové teplotě po dobu celkem 30 dnů, má 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

Předplněná injekční stříkačka / předplněné pero (subkutánní)

1ml předplněná injekční stříkačka vyrobená ze skla (třída I) uzavřená brombutylovou pryžovou zátkou a pevným termoplastickým polypropylenovým krytem jehly obsahující 0,5 ml roztoku. Na injekční stříkačku je nasazená 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 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.

Předplněná injekční stříkačka (intramuskulární)

1ml předplněná injekční stříkačka Luer-Lok vyrobená ze skla (třída I) uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou a obsahující 0,5 ml roztoku, dodávaná s jehlou o délce 1,25 palce (31,75 mm) a velikosti 23 G. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku přípravku Plegridy, který obsahuje 125 mikrogramů peginterferonu beta-1a.

Krabička se dvěma nebo šesti 125mikrogramovými předplněnými injekčními stříkačkami v uzavřených plastových zásobnících.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněné injekční stříkačky (pro intramuskulární a subkutánní podání) a pera (pro subkutánní podání) s přípravkem Plegridy jsou určeny pouze pro jedno použití.

Příslušnou lékovou formu před použitím zkontrolujte. Nesmí vykazovat žádné známky poškození a roztok musí být čirý, bezbarvý a nesmí obsahovat viditelné částice.

Po vyjmutí z chladničky je nutné předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero s přípravkem Plegridy nechat zahřát na pokojovou teplotu (15 °C až 30 °C), což trvá přibližně 30 minut.

Nepoužívejte k zahřátí předplněné injekční stříkačky nebo pera s přípravkem Plegridy vnější zdroje tepla, jako např. horkou vodu. Titrace dávky přípravku Plegridy při zahájení léčby je popsána v bodě 4.2.

Předplněná injekční stříkačka / předplněné pero (subkutánní)

Pacienti, kteří zahajují léčbu přípravkem Plegridy se subkutánním podáváním, mají použít Balení k zahájení léčby.

Předplněná injekční stříkačka (intramuskulární)

Pacienti zahajující léčbu přípravkem Plegridy s intramuskulárním podáním mají používat titrační svorky Plegridy, které se připevňují na injekční stříkačky, aby omezily velikost podávané dávky.

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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
EU/1/14/934/007
EU/1/14/934/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. července 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 25. března 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

03/2023

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