

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 63 mikrogrammi süstelahus süstlis.
Plegridy 94 mikrogrammi süstelahus süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 63-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahuses 63 mikrogrammi beeta-1a* peginterferooni (*peginterferonum beta-1a*).

Üks 94-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahuses 94 mikrogrammi beeta-1a* peginterferooni (*peginterferonum beta-1a*).

Annus viitab beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa suurusele, võtmata arvesse lisatud PEG-osa.

*Toimeaine beeta-1a peginterferoon on beeta-1a interferooni kovalentne konjugaat, mida toodetakse hiina hamstri munasarjarakkudes ning mis konjugeeritakse 20 000-daltonisele (20 kDa) metokspolüetüleenglükoolile, kasutades O-2-metüülpropioonaldehüüdi linkerit.

Selle ravimpreparaadi tugevust ei tohi võrrelda mõne teise samasse terapeutilisse klassi kuuluva pegüleeritud või mittepegüleeritud valgu tugevusega. Lisateave vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga süstel sisaldab 0,13 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge ja värvitu lahus, mille pH on 4,5...5,1.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Plegridy on näidustatud täiskasvanutel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arsti järelevalve all.

Plegridy efektiivsust on tõestatud võrdluses platseeboga. Puuduvad otsesed võrdlusandmed Plegridy ja mittepegüleeritud beeta-1a interferooni kohta või andmed Plegridy efektiivsuse kohta pärast üleminekut mittepegüleeritud beeta interferoonilt. Seda tuleb arvestada, kui patsientidel vahetatakse pegüleeritud interferoonid mittepegüleeritud interferoonide vastu. Vt ka lõik 5.1.

Annustamine

Soovitav Plegridy annus on 125 mikrogrammi manustatuna subkutaanselt iga 2 nädala (14 päeva) tagant.

Ravi alustamine

Tavaliselt on soovitatav alustada ravi 63 mikrogrammiga (1. annus, 0-päeval), suurendada seda 94 mikrogrammile (2. annus, 14. päeval), saavutada täisannus 125 mikrogrammi (3. annus, 28. päeval) ja jätkata seejärel iga 2 nädala (14 päeva) järel täisannuse manustamist (125 mikrogrammi) (vt tabel 1). Ravi alustamise pakend sisaldab esimest 2 annust (63 mikrogrammi ja 94 mikrogrammi).

Tabel 1: tiitrimise graafik ravi alustamisel

| Annus | Aeg* | Kogus (mikrogrammid) | Süstli etikett |
|----------|----------|----------------------|----------------|
| 1. annus | 0-päev | 63 | Oranž |
| 2. annus | 14. päev | 94 | Sinine |
| 3. annus | 28. päev | 125 (täisannus) | Hall |

*Annustatakse iga 2 nädala (14 päeva) tagant

Annuse tiitrimine ravi alustamisel võib aidata leevendada gripilaadseid sümptomeid, mis võivad interferooniravi alguses esineda. Põletiku-, valu- ja/või palavikuvastaste ravimite profülaktiline ja Plegridy'ga samaaegne kasutamine võib interferooniravi ajal esineda võivaid gripilaadseid sümptomeid ära hoida või leevendada (vt lõik 4.8).

Kui mõni annus jääb vahele, tuleb see manustada kohe kui võimalik.

- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on üle 7 päeva aega: patsient peab kohe vahelejäänud annuse manustama. Seejärel võib jätkata ravi järgmise plaanitud annusega.
- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on vähem kui 7 päeva aega: patsient peab looma uue 2-nädalase annustamisgraafiku, alustades vahelejäänud annuse manustamise päevast. Patsient ei tohi manustada vähem kui 7 päeva jooksul kaht Plegridy annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Plegridy ohutust ja efektiivsust üle 65-aastastel patsientidel ei ole piisavalt uuritud, kuna kliinilistesse uuringutesse kaasatud eakate arv on piiratud.

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse ning viimases staadiumis neeruhaiguse uuringu andmete kohaselt ei ole vaja neerupuudulikkusega patsientide annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Plegridy't ei ole maksapuudulikkusega patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Plegridy ohutus ja efektiivsus *sclerosis multiplex*'i põdevatel lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Plegridy on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks.

Tervishoiutöötaja peaks õpetama patsienti enesele õigesti süstli abil subkutaanset süsti manustama. Patsientidel tuleb paluda subkutaansete süstide süstek kohta muuta. Tavalised subkutaansete süstide jaoks

sobivad süstekohad on kõht, käsivars ja reis.

Kõigi Plegridy süstlite külge on kinnitatud nõel. Süstlid on mõeldud üksnes ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb pärast kasutamist minema visata.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Külmkapist välja võetud Plegridy'1 tuleb lasta enne süstimist toatemperatuurile soojeneda (umbes 30 minutit). Plegridy soojendamiseks ei tohi kasutada väliseid soojusallikaid, nagu kuum vesi.

Plegridy süstlit ei tohi kasutada, kui vedelik on värvunud, hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi. Süstlis olev vedelik peab olema selge ja värvitu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või peginterferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ravi alustamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Raske depressiooni ja/või suitsiidimõtete patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud maksa transaminaaside taseme tõusust vereseerumis, hepatiidi või autoimmuunse hepatiidi tekkest ja harvadel juhtudel raske maksapuudulikkuse esinemisest. Plegridy kasutamisel on täheldatud maksaensüümide taseme tõusu. Patsiente tuleb maksakahjustuse nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Depressioon

Plegridy manustamisel patsientidele, kes on kannatanud depressiivsete häirete all, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3). Depressiooni esinemissagedus on suurem *sclerosis multiplex*'i põdevas populatsioonis ja interferooni kasutamise korral. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid ravimi välja kirjutanud arsti viivitamatult mis tahes depressioonisümptomitest ja/või enesetapumõtetest.

Patsiendid, kellel täheldatakse depressiooni, peavad olema ravi ajal kõrgendatud järelevalve all ning saama vastavat ravi. Kaaluda tuleb Plegridy'ga ravi katkestamist (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Beeta-interferooni, sh Plegridy'ga ravimisel on harvadel juhtudel teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi beeta-1a peginterferooniga katkestada (vt lõik 4.8).

Süstekoha reaktsioonid

Beeta-interferooni subkutaansel kasutamisel on teatatud süstekoha reaktsioonide, sh süstekoha nekroosi esinemisest. Süstekoha reaktsioonide esinemisriski minimeerimiseks tuleb patsientidele aseptilise süstimistehnika kohta juhtnööre jagada. Kui patsient manustab ravimit iseendale, tuleb seda aeg-ajalt järelevalve all teha, eriti kui on ilmnunud süstekoha reaktsioone. Kui patsiendil tekivad nahareaktsioonid, millega võivad kaasneda süstekoha paistetus või vedeliku immistamine süstekohast, tuleb patsiendil soovitada arsti poole pöörduda. Ühel kliiniliste uuringute käigus Plegridy'ga ravitud patsiendil esines süstekoha nekroos. Kui nekroos esineb ühes kohas, oleneb ravi katkestamine nekroosi ulatusest (vt lõik 4.8).

Perifeersete vererakkude hulga vähenemine

Beeta-interferooni manustavatel patsientidel on teatatud perifeersete vererakkude hulga vähenemisest kõigis rakuliinides, sh harvaesinevast pantsütopeeniast ja rasket trombotsütopeeniast. Plegridy'ga ravitud patsientidel on täheldatud tsütopeeniaid, sh harvaesinevat raskekujulist neutropeeniast ja trombotsütopeeniast. Patsiente tuleb perifeersete vererakkude hulga vähenemise sümptomite või nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatidega ravimisel on teatatud nefrootilise sündroomi juhtumitest, mille aluseks on erinevad nefropaatiad, sealhulgas kollapseeeruv fokaal-segmentaarne glomeruloskleroos (FSGS), minimaalsete muutustega haigus (MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (MGN). Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Soovitav on perioodiliselt jälgida haiguse varajaste nähtude või sümptomite, nagu ödeem, proteiinuuria ja neerutalitluse halvenemine, esinemist, eriti suurema neeruhaiguse riskiga patsientide puhul. Nefrootilist sündroomi peab kohe ravima ning kaaluda tuleb Plegridy-ravi katkestamist.

Raske neerupuudulikkus

Plegridy manustamisel raske neerupuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud TMA esinemisest, mis avaldub trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP) või hemolüütilise ureemilise sündroomina (HUS), sh surmaga lõppenud juhtumid. Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu nädalat kuni mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Varaste kliiniliste nähtude hulka kuuluvad trombotsütopeenia, algav hüpertensioon, palavik, kesknärvisüsteemi sümptomid (nt segasus, parees) ning neerutalitluse halvenemine. TMA-le viitavad laboratoorsed leiud hõlmavad vereliistakute arvu vähenemist, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemist hemolüüsi tõttu ja skistotsüütide (lõhenenud erütrotsüütide) arvu suurenemist vereäiges. Seega on soovitatav TMA kliiniliste nähtude täheldamise korral vereliistakute taset, seerumi LDH-d, vereäigeid ja neerutalitlust põhjalikumalt analüüsida. TMA diagnoosimisel on nõutav kohene ravi (kaaludes vereplasma vahetust) ning Plegridy-ravi on soovitatav viivitamatult katkestada.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Interferoonide kasutamisel võivad tekkida muutused laboratoorsetes analüüsides. Lisaks tavapärastele *sclerosis multiplex*'iga patsiendi jälgimises kasutatavatele analüüsides on soovitatav määrata nii enne Plegridy-ravi alustamist, vahetult pärast ravi algust regulaarsete intervallidega kui ka kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt ravi ajal täisvere analüüs koos verevalemiga ja trombotsüütide arv ning teha biokeemilised analüüsid, kaasa arvatud maksafunktsiooni testid (nt määrata aspartaataminotransferaasi (ASAT) jaalaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus).

Müelosupressiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks sagedasem verepildi ja trombotsüütide arvu kontroll.

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on täheldatud hüpötüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist. Varasemate kilpnäärme talitlushäiretega patsientidele või kliinilise näidustuse korral on soovitatav teha regulaarseid kilpnäärmefunktsiooni teste.

Krambid

Plegridy manustamisel patsientidele, kellel on varem olnud krampe ja antiepileptikumide saavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik, eriti kui epilepsia ravi antiepileptikumidega ei allu piisavalt kontrollile (vt lõik 4.8).

Südamehaigus

Beeta-interferooniga ravitavatel patsientidel on teatatud südamehaiguse süvenemisest. Kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissagedus oli Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) ja platseebot manustanute ravirühmades sarnane (mõlemas rühmas 7%). ADVANCE-uuringus Plegridy'ga ravitud patsientidel tõsisest kardiovaskulaarsetest juhtumitest ei teatatud. Sellegipoolest tuleb olemasoleva tõsise südamehaigusega (nt südame paispuudulikkus, pärgarteri haigus või arütmia) patsiente eriti ravi alguses hoolikalt südamehaiguse süvenemise suhtes jälgida.

Immunogeensus

Patsientidel võivad tekkida Plegridy vastased antikehad. Kuni 2 aastat Plegridy-ravi saanud patsientidelt saadud andmete kohaselt esinevad beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa vastased püsivad neutraliseerivad antikehad umbes 1% (5/715) patsientidest. Neutraliseerivad antikehad võivad olla seotud kliinilise efektiivsuse langusega. Samas ei avaldanud beeta-1a peginterferooni interferooni hõlmava osa vastaste antikehade tekkimine ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele märgatavat mõju. Tuleb aga mainida, et analüüs oli immunogeensusust puudutavate juhtumite vähesuse tõttu piiratud.

3%-l patsientidest (18/681) tekkisid püsivad beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastased antikehad. Tehtud kliinilises uuringus ei avaldanud beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastaste antikehade teke ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele (sh haiguse ägenemise määr aasta lõikes, MRT-haiguskollete ja puude süvenemine) märgatavat mõju.

Maksapuudulikkus

Plegridy manustamisel raske maksapuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik ja neid peab ravi ajal hoolikalt jälgima. Patsiente tuleb maksakahjustuse avastamiseks põhjalikult kontrollida ning olla ettevaatlik interferoonide ja teiste maksakahjustuse tekkega seostatud ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Naatriumi sisaldus

Iga süstel sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, s.t see on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidele võib ägenemiste ajal manustada Plegridy't ja kortikosteroide. Inimestel ja loomadel on kirjeldatud maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsuse vähenemist interferoonide toimele. Plegridy't tuleb ettevaatlikult manustada koos kitsa terapeutilise indeksiga ja oluliselt maksa tsütokroom P450 eliminatsioonisüsteemist sõltuvate ravimitega, nt teatud antiepileptikumide ja antidepressantide klassid.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad Plegridy-ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedust planeerivat või rasedaks jäänud patsienti tuleb teavitada võimalikest ohtudest ja tuleb kaaluda Plegridy-ravi katkestamist (vt lõik 5.3). Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist kõrge retsidiivi oht, tuleb raseduse korral kaaluda Plegridy-ravi katkestamisele järgnevat raske retsidiivi tekkeriski võimaliku suurenenud spontaanse aborti riski suhtes.

Rasedus

Teave Plegridy kasutamise kohta raseduse ajal on piiratud. Kättesaadavad andmed näitavad spontaanse abordi riski võimalikku suurenemist. Ravi alustamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas beeta-1a peginterferoon eritub rinnapiima. Rinnapiima saavale lapsele potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkeriski tõttu tuleb lõpetada kas rinnaga toitmine või Plegridy-ravi.

Fertiilsus

Beeta-1a peginterferooni toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomadel ilmsid väga suurte annuste korral anovulatoorsed toimed (vt lõik 5.3). Puudub teave beeta-1a peginterferooni toime kohta isaste loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mida seostatakse beeta-interferooni kasutamisega, võivad patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet mõjutada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed (esinesid sagedamini kui platseebo puhul) 125 mikrogrammi Plegridy subkutaansel manustamisel iga 2 nädala tagant olid süstekoha erüteem, gripilaadne haigus, püreeksia, peavalu, müalgia, külmavärinad, süstekoha valu, asteenia, süstekoha sügelus ja artralgia.

Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis viis ravi katkestamiseni patsientidel, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, oli gripilaadne haigus (< 1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes manustati kokku 1468 patsiendile Plegridy't kuni 278 nädala jooksul, mis on samaväärne 4217 patsiendiaastaga. 1285 patsienti raviti Plegridy'ga vähemalt 1 aasta jooksul, 1124 patsienti vähemalt 2 aasta jooksul, 947 patsienti vähemalt 3 aasta jooksul ja 658 patsienti vähemalt 4 aasta jooksul. ADVANCE-uuringu randomiseeritud kontrollimata etapist (2. aasta) saadud andmed ja jätku-uuringu ATTAİN andmed (ravi kestus kuni 4 aastat) on kooskõlas ADVANCE-uuringu 1-aastase platseebokontrollitud etapi andmetega.

Tabelis on toodud ravimiga seotud kõrvaltoimete (sagedasem esinemine kui platseebo puhul, võttes arvesse mõistlikku põhjuslikkuse võimalust) kokkuvõte, mille aluseks on andmed, mis pärinevad 512 patsiendilt, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 500 patsiendilt, kellele manustati kuni 48 nädala jooksul platseebot.

Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esitatakse MedDRA eelistatud terminitena MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendavad järgmised kategooriad.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| MedDRA-organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sageduskategooria |
|--|--|--------------------------|
| Vere- ja lümfisüsteemi häired | Trombotsütopeenia | Aeg-ajalt |
| | Trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpura / hemolüütiline ureemiline sündroom* | Harv |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkusreaktsioonid | Aeg-ajalt |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Väga sage |
| | Krambihood | Aeg-ajalt |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [†] | Teadmata |
| Seedetrakti häired | Iiveldus | Sage |
| | Oksendamine | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sügelus | Sage |
| | Urtikaaria | Aeg-ajalt |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Müalgia | Väga sage |
| | Artralgia | |
| Neerude ja kuseteede häired | Nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos | Harv |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha erütem | Väga sage |
| | Gripilaadne haigus | |
| | Pürektsia | |
| | Külmavärinad | |
| | Süstekoha valulikkus | |
| | Asteenia | |
| | Süstekoha sügelus | |
| | Hüpertermia | |
| | Valu | |
| | Süstekoha ödeem | |
| | Süstekoha kuumatunne | |
| | Süstekoha hematoom | |
| | Süstekoha lööve | |
| | Süstekoha paistetis | |
| | Süstekoha värvimuutus | |
| | Süstekoha põletik | |
| | Süstekoha nekroos | Harv |
| | Uuringud | Kehatemperatuuri tõus |
| Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| Aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| Hemoglobiini vähenemine | | |
| Vereliistakute arvu vähenemine | | Aeg-ajalt |
| Valgete vereliblede arvu vähenemine | | Sage |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | Sage |

*Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4).

[†] Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Gripilaadsed sümptomid

47%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 13%-l platseebot manustanud patsientidest esines gripilaadne haigus. Gripilaadsete sümptomite (nt gripilaadne haigus, külmavärinad, hüperpürektsia, lihas-skeleti valu, müalgia, valu, pürektsia) esinemine oli kõige sagedasem ravi alguses ning taandus tavaliselt esimese 6 kuu jooksul. 90%-l patsientidest, kes gripilaadsetest sümptomitest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Tõsiseid sümptomeid ei esinenud. Vähem kui 1% patsientidest, kes ADVANCE-uuringu platseebokontrollitud etapi jooksul Plegridy't manustasid, katkestasid ravi gripilaadsete sümptomite tõttu. Avatud uuringus beetainterferoonravilt Plegridy kasutamisele üle viidud patsientidega hinnati profülaktiliselt ravitud gripilaadsete sümptomite tekkimise aega ja kestust. Gripilaadsete sümptomitega patsientidel oli sümptomite tekkimiseni kuluva aja mediaan 10 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 7 kuni 16 tundi) alates süstimisest ja kestuse mediaan 17 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 12 kuni 22 tundi).

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest (nt süstekoha erüteem, valu, sügelus või ödeem) teatas 66% patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 11% platseebot manustanud patsientidest. Süstekoha reaktsioon, millest kõige sagedamini teatati, oli süstekoha erüteem. 95%-l patsientidest, kes süstekoha reaktsioonidest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Ühel patsiendil 1468-st, kes manustasid kliinilise uuringu käigus Plegridy't, tekkis süstekoha nekroos, mis paranes standardse meditsiinilise ravi järel.

Maksa transaminaaside aktiivsuse muutused

Maksa transaminaasi aktiivsus tõusis Plegridy't manustavatel patsientidel rohkem kui platseebot manustavatel patsientidel. Valdav osa ensüümi sisalduse suurenemistest oli alla 3 korra üle normivahemiku ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemisest (üle 5 korra kõrgem normivahemiku ülemisest piirist) teatati vastavalt 1%-l ja vähem kui 1%-l platseebot manustanud patsientidest ning 2%-l ja vähem kui 1%-l Plegridy't manustanud patsientidest. Kahel patsiendil, kellel oli kõrvalekaldeid varasemates maksaanalüüsidest enne Plegridy manustamist kliiniliste uuringute käigus, täheldati maksa transaminaaside ja bilirubiini sisalduse suurenemist vereseerumis. Mõlemal juhul taandusid nähud pärast Plegridy-ravi katkestamist.

Hematoloogilised häired

7%-l Plegridy't ja 1%-l platseebot manustavatest patsientidest täheldati valgete vereliblede hulga vähenemist $< 3,0 \times 10^9/l$. Plegridy'ga ravitud patsientidel jäi valgete vereliblede keskmine hulk normaalsesse piiridesse. Valgete vereliblede hulga vähenemist ei seostatud suurema infektsiooniriski või tõsiste infektsioonidega. Lümfotsüütide hulga ($< 0,5 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) ($< 1\%$), neutrofiilide hulga ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($< 1\%$) ja trombotsüütide hulga ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane. Plegridy'ga ravitud patsientidel teatati kahest tõsisest juhtumist: ühel patsiendil ($< 1\%$) esines raske trombotsütopeenia (trombotsüütide hulk $< 10 \times 10^9/l$) ning teisel patsiendil ($< 1\%$) raske neutropeenia (neutrofiilide hulk $< 0,5 \times 10^9/l$). Mõlema patsiendi vererakkude hulk taastus pärast Plegridy-ravi katkestamist. Plegridy'ga ravitud patsientidel täheldati punaste vereliblede keskmise hulga mõningast vähenemist. Punaste vereliblede hulga ($< 3,3 \times 10^{12}/l$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 16%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ja 14%-l platseebot manustanud patsientidest. Vähem kui 1%-l Plegridy'ga ravitud patsientidest esines tõsine ülitundlikkusreaktsioon (nt angioödeem, urtikaaria), mis kadus kohe pärast antihistamiin- ja/või kortikosteroidravi.

Depressioon ja suitsiidimõtted

Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustavas rühmas 8%. Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemine oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustanud patsientidel ühtviisi madal (< 1%).

Krambihood

Krambihoogude esinemine oli ühtviisi madal nii Plegridy'ga (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseeboga ravitud patsientidel (mõlemas rühmas < 1%).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beetainterferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beetainterferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsient jälgimiseks hospitaliseerida ja vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained; immunostimulaatorid; interferoonid, ATC-kood: L03AB13

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 000 Da metoksüpolüetüleenglükooli molekulile, kasutades O-2-metüülpropioonaldehüüdi (20 kDa mPEG-O-2-metüülpropioonaldehüüd) asendusastmega 1 mool polümeeri 1 mooli valgu kohta. Keskmise molekulmass on umbes 44 kDa, millest valguosa moodustab ligikaudu 23 kDa.

Toimemehhanism

Beeta-1a peginterferooni täielik toimemehhanism *sclerosis multiplex*'i (SM) puhul pole teada. Plegridy seostub rakkude pinnal I tüüpi interferooni retseptoriga ning algatab rakusiseste protsesside jada, mille tulemusena reguleeritakse interferoonile reageeriva geeni ekspressiooni. Plegridy võib muuhulgas vahendada järgmisi bioloogilisi toimeid: põletikuvastaste tsütokiinide (nt IL-4, IL-10, IL-27) hulga suuremaks ja põletikutsütokiinide (nt IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) hulga väiksemaks reguleerimine ning aktiveeritud T-rakkude üle vere-aju barjääri liikumise takistamine. Samas võivad olla kaasatud ka muud mehhanismid. Ei ole teada, kas Plegridy toimemehhanismi vahendatakse SM-i korral samade teede kaudu nagu eespool kirjeldatud bioloogilisi toimeidki, kuna SM-i patofüsioloogiat mõistetakse ainult osaliselt.

Farmakodünaamilised toimed

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 kDa metoksüpolüetüleenglükooli molekulile N-terminaalse otsa aminohappe jääkide alfa-aminorühmas.

Interferoonid on looduslike valkude rühm, mida toodetakse rakkudes vastusena bioloogilistele ja keemilistele mõjutustele ning mis vahendavad mitmesuguseid antiviruseid, antiproliferatiivseid ja immuunmoduleerivaid rakkude toimeid. Plegridy farmakoloogilised omadused vastavad beeta-1a interferooni omadustele ning neid arvatavasti vahendatakse molekuli valgulise osa kaudu.

Farmakodünaamilisi reaktsioone hinnati mõttes interferoonile reageerivate geenide indutseerimise mõõtmise teel, sh neid, mis kodeerivad 2',5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2',5'-OAS), müksoviirusele resistentse valguga A (MxA), mitmesuguse kemokiini ja tsütokiini ning neopteriini (D-erütro-1,2,3,-trihüdroksüpropüülpteriin), mis on interferooni indutseeritava ensüümi GTP-tsüklohüdrolaas-I produkt. Geenide indutseerimine oli tervetel uuritavatel inimestel Plegridy puhul tiptaseme ja toime (kontsentratsioonikõvera aluse pindala) poolest mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes suurem, kui mõlemat manustati aktiivsuse põhjal samas annuses (6 MIU). Plegridy säilitas ja pikendas seda reaktsiooni – nimetatud näitajad püsisid kõrgemad kuni 15 päeva, mittepegüleeritud beeta-1a interferooni puhul aga 4 päeva. Nii tervetel katsealustel kui ka *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda Plegridy'ga raviti, täheldati neopteriini kontsentratsiooni suurenemist, kusjuures see püsis ja pikenes üle 10 päeva võrreldes mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga saavutatud 5 päevaga. Pärast kahepäevast annustamist langes neopteriini kontsentratsioon tagasi algtasemele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Plegridy efektiivsust ja ohutust hinnati ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel 2-aastase randomiseeritud topelpimedada kliinilise uuringu esimese aasta platseebokontrollitud etapi põhjal (ADVANCE-uuring). 1512 patsienti randomiseeriti ning neile süstiti iga 2 (n = 512) või 4 (n = 500) nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't või platseebot (n = 500).

Peamine vaadeldav tulemus 1 aasta möödudes oli haiguse ägenemise määr aasta lõikes. Tabelis 2 on toodud uuringu kavand ja patsientide demograafilised andmed.

Kliinilise efektiivsuse/ohutuse uuringute kohta, milles võrreldakse omavahel pegüleeritud beeta-1a interferooni mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga, või patsientide mittepegüleeritud interferoonilt pegüleeritud interferoonile vahetamise kohta pole andmeid.

Tabel 2: uuringu kavand

| uuringu kavand | |
|---|--|
| Anamnees | Patsiendid, kes põevad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat <i>sclerosis multiplex</i> 'i, millel on viimase 3 aasta jooksul olnud vähemalt 2 ägenemist ja viimase aasta jooksul 1 ägenemine ning EDSS-i skoor $\leq 5,0$ |
| Jälgimisperiod | 1 aasta |
| Uuringu populatsioon | 83% patsientidest ei ole varem ravitud 47%-l patsientidest ≥ 2 ägenemist viimasel aastal 38%-l patsientidest oli algselt vähemalt 1 Gd+ kolle 92%-l patsientidest oli algselt ≥ 9 T2-kollet 16%-l patsientidest oli EDSS ≥ 4 17% patsientidest oli varem ravitud |
| Algsed tunnused | |
| Keskmine vanus (aastates) | 37 |
| Keskmine haiguse kestus / mediaan (aastates) | 3,6/2,0 |
| Keskmine ägenemiste arv viimase 3 aasta jooksul | 2,5 |
| Keskmine algne EDSS-i skoor | 2,5 |

EDSS: puude raskuse hindamise skaala (*Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: gadoliiniumiga küllastuv

Plegridy manustamine iga 2 nädala tagant vähendas oluliselt haiguse ägenemise määra ühe aasta lõikes (36%) võrreldes platseeboga (p = 0,0007) (tabel 3) – demograafiliste ja algsete haigustunnuste alusel määratletud alarühmades täheldati haiguse ägenemise määra pidevat vähenemist aasta lõikes. Samuti

vähendas Plegridy oluliselt haiguse ägenemise riski (39%) ($p = 0,0003$), 12 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (38%) ($p = 0,0383$) ning 24 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (*post-hoc*-analüüs) (54%) ($p = 0,0069$), uute või äsja suurenema hakanud T2 kollete arvu (67%) ($p < 0,0001$), Gd-küllastuvate kollete arvu (86%) ($p < 0,0001$) ja uute T1 hüpointensiivsete kollete arvu võrreldes platseeboga (53%) ($p < 0,0001$). Ravitoimet täheldati iga 2 nädala tagant manustatud 125-mikrogrammise Plegridy annuse korral juba 6 kuu möödudes ning uued või äsja suurenema hakanud T2 kolded vähenesid võrreldes platseeboga 61% ($p < 0,0001$). Mis puutub haiguse ägenemisse ja MRT tulemustesse, siis võis 1 aasta möödudes märgata Plegridy 125-mikrogrammise annuse manustamisel iga kahe nädala tagant arvuliselt suuremat ravitoimet kui Plegridy manustamisel iga nelja nädala tagant.

2 aasta möödudes saadud tulemused kinnitasid, et efektiivsus püsis ka pärast uuringu esimese aasta platseeboga kontrollitud etappi. Patsientidel, kes said Plegridy't iga 2 nädala tagant, täheldati tulemuste *post-hoc*-analüüsis statistiliselt olulist haiguse ägenemise määra vähenemist ühe aasta lõikes (24%, $p = 0,0209$), samuti haiguse ägenemise riski (24%, $p = 0,0212$) ja 24 nädala möödudes kinnitatud puude progresseerumise riski vähenemist (36%, $p = 0,0459$) ning MRT tulemuste positiivset muutust (uued/suurenevad T2 kolded 60%, Gd+ kolded 71% ja uued T1 hüpointensiivsed kolded 53%; $p < 0,0001$ kõikide puhul) võrreldes patsientidega, kellele manustati Plegridy't 2 aasta jooksul iga 4 nädala tagant. Jätku-uuringus ATAIN püsis Plegridy pikaajaline efektiivsus pideva raviga kuni 4 aasta jooksul, nagu näitasid SM-i haiguse aktiivsuse kliinilised ja MRT-ga mõõtmised. Kokku 1468 patsiendist 658 jätkas ravi Plegridy'ga vähemalt 4 aasta jooksul.

Selle uuringu tulemused on toodud tabelis 3.

Tabel 3: kliinilised ja MRT tulemused

| | Platseebo | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 2 nädala tagant | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 4 nädala tagant |
|--|-------------------------|--|--|
| Kliinilised tulemused | | | |
| N | 500 | 512 | 500 |
| Ägenemise määr aasta lõikes | 0,397 | 0,256 | 0,288 |
| Kordajate suhe | | 0,64 | 0,72 |
| 95% CI | | 0,50...0,83 | 0,56...0,93 |
| P-väärtus | | $p = 0,0007$ | $p = 0,0114$ |
| Ägenemisjuhtudega patsientide osakaal | 0,291 | 0,187 | 0,222 |
| HR | | 0,61 | 0,74 |
| 95% CI | | 0,47...0,80 | 0,57...0,95 |
| P-väärtus | | $p = 0,0003$ | $p = 0,020$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 12 nädala jooksul* | 0,105 | 0,068 | 0,068 |
| HR | | 0,62 | 0,62 |
| 95% CI | | 0,40...0,97 | 0,40...0,97 |
| P-väärtus | | $p = 0,0383$ | $p = 0,0380$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 24 nädala jooksul* | 0,084 | 0,040 | 0,058 |
| HR | | 0,46 | 0,67 |
| 95% CI | | (0,26...0,81) | (0,41...1,10) |
| P-väärtus | | $p = 0,0069$ | $p = 0,1116$ |
| MRT tulemused | | | |
| N | 476 | 457 | 462 |
| Uute või äsja suurenema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 13,3 [6,0] (0...148) | 4,1 [1,0] (0...69) | 9,2 [3,0] (0...113) |

| | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Kolde keskmine suhe (95% CI) P-väärtus | | 0,33 (0,27, 0,40) p ≤ 0,0001 | 0,72 (0,60, 0,87) p = 0,0008 |
| Gd-küllastuvate kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 1,4 [^] [0,0] (0...39) | 0,2 [0,0] (0...13) | 0,9 [0,0] (0...41) |
| Vähennemise % platseeboga võrreldes P-väärtus | | 86 p < 0,0001 | 36 p = 0,0738 |
| T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 3,8 [1,0] (0...56) | 1,8 [0,0] (0...39) | 3,1 [1,0] (0...61) |
| Vähennemise % platseeboga võrreldes P-väärtus | | 53 p < 0,0001 | 18 0,0815 |

HR: riskisuhe

CI: usaldusvahemik

*Püsisvat puude progresseerumist määratleti vähemalt 1-punktise suurenemisega algse EDSS-i skoori ≥ 1 suhtes või 1,5-punktise suurenemisega patsientide puhul, kelle algne EDSS-i skoor oli 0 ning püsis nii 12 või 24 nädalat.

[^]n = 477

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle varasem SM-i ravi ebaõnnestus.

Aktiivsema haigusega patsientide alarühmas määratleti efektiivsust haiguse ägenemise ja MRT-kriteeriumite põhjal järgmiselt, järgmiste efektiivsuse tulemustega:

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 1 ägenemine ja ≥ 9 T2-kollet või ≥ 1 Gd+ kolle (n = 1401), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,39, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,29 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,25.

Selle alarühma tulemused vastasid kogu populatsiooni tulemustele.

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 2 ägenemist ja vähemalt 1 Gd+ kolle (n = 273), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,47, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,35 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,33.

Selle alarühma tulemused vastasid arvuliselt kogu populatsiooni tulemustele, kuid olid statistiliselt ebaolulised.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Plegridy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *sclerosis multiplex*'i ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Beeta-1a peginterferooni seerumi poolväärtusaeg on mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes pikem. Tervete katsealustega tehtud ühe ja mitme annusega uuringus täheldati, et beeta-1a peginterferooni kontsentratsioon seerumis on vahemikus 63...188 mikrogrammi annusega proportsionaalne. *Sclerosis multiplex*'i põdevate patsientide puhul täheldati samasuguseid farmakokineetilisi omadusi kui tervete katsealuste puhulgi.

Imendumine

Pärast beeta-1a peginterferooni subkutaanset manustamist *sclerosis multiplex*'i põdevatele patsientidele saavutas toimeaine tippkontsentratsiooni 1...1,5 päeva pärast annuse manustamist. Täheldati, et C_{max} (keskmine \pm SE) oli 125 mikrogrammi iga kahe nädala tagant manustamise järel 280 ± 79 pg/ml. Subkutaanselt manustatud beeta-1a peginterferoon andis tulemuseks ligikaudu 4, 9 ja 13 korda kõrgemad väärtused (AUC_{168h}) ning ligikaudu 2, 3,5 ja 5 korda kõrgema C_{max} -i, kui manustatud oli vastavalt ühekordne 63-mikrogrammine (6 MIU), 125-mikrogrammine (12 MIU) ja 188-mikrogrammine (18 MIU) annus, võrreldes 30 mikrogrammi (6 MIU) mittepegüleeritud beeta-1a intramuskulaarse manustamisega.

Jaotumine

Pärast 125-mikrogrammiste annuste korduvat subkutaanset manustamist iga kahe nädala tagant oli biosaadavuse suhtes korrigeerimata jaotumismaht (keskmine \pm SE) 481 ± 105 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Plegridy eritub peamiselt uriiniga (neerude kaudu). PEG-osa kovalentne konjugeerimine valgule võib modifitseerimata valgu *in vivo* omadusi muuta, sh neerukliirensit ja proteolüüsi vähendada, pikendades nii ravimi poolväärtusaega vereringes. Beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on tervetel vabatahtlikel ligikaudu 2 korda pikem kui mittepegüleeritud beeta-1a interferooni poolväärtusaeg. *Sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel oli beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg $t_{1/2}$ (keskmine \pm SE) stabiilses olekus 78 ± 15 tundi. Beeta-1a peginterferooni keskmine kliirens stabiilses olekus oli $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Tervete ja erineva raskusastmega neerukahjustusega (kerge, mõõdukas ja raske neerukahjustus ning lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud) katsealustega tehtud uuring, kus katsealustele manustati ühekordne annus ravimit, näitas, et kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr 50 kuni ≤ 80 ml/min/1,73 m²), mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m²) ja raske (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr < 30 ml/min/1,73 m²) neerupuudulikkusega patsientidel suurenesid AUC ($13 \dots 62\%$) ja C_{\max} ($42 \dots 71\%$) normaalse neerutalitlusega katsealustega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr > 80 ml/min/1,73 m²) võrreldes väga vähe. Viimases staadiumis neeruhaigusega katsealustel, kes vajasis igal nädalal 2...3 korda hemodialüüsi, täheldati normaalse neerutalitlusega katsealustega sarnaseid AUC ja C_{\max} -i väärtusi. Iga hemodialüüs vähendas beeta-1a peginterferooni kontsentratsiooni umbes 24%, mis tähendab, et hemodialüüs väljutab beeta-1a peginterferooni osaliselt vereringest.

Maksatalitus

Maksapuudulikkusega patsientidel pole beeta-1a peginterferooni farmakokineetilisi omadusi hinnatud.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide kohta on piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Samas näitavad populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused (üle 65-aastastel patsientidel), et vanus ei mõjuta beeta-1a peginterferooni kliirensit.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud soo mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud rassi mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus

Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat subkutaanset manustamist reesusahvidele kuni 400-kordsetes (ravimiga kokkupuute, AUC põhjal) soovitatavates raviannustes ei täheldatud pärast esimest ja teist

iganädalast annust muid toimeid peale juba teadaolevate kergekujuliste farmakoloogiliste reaktsioonide, mis reesusahvidel beeta-1a interferooni suhtes tekkisid. Korduva annuse toksilisuse uuringud piirdusid 5 nädalaga, kuna ravimi toime vähenes oluliselt alates 3. nädalast, sest reesusahvidel tekkisid inimese beeta-1a interferooni vastased antikehad. Seetõttu ei saa Plegridy pikaajalise manustamise ohutust patsientidele nende uuringute põhjal hinnata.

Mutagenees

In vitro bakteriaalse pöörduva mutatsiooni (Amesi) testis ei täheldatud beeta-1a peginterferooni mutageensust, samuti ei täheldatud toimeaine klastogeensust inimese lümfotsüütide *in vitro* analüüsis.

Kartsinogeensus

Beeta-1a peginterferooni kartsinogeensust pole loomkatsetega uuritud. Arvestades beeta-1a interferooni kohta saadud olemasolevaid farmakoloogilisi andmeid ja beeta-interferooni kohta saadud kliinilisi andmeid, on kartsinogeensuse potentsiaal eeldatavalt madal.

Reproduktsioonitoksilisus

Beeta-1a peginterferooni reproduktsioonitoksilisust pole tiinete loomade peal katsetatud. Reesusahvidel on tehtud mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga fertiilsuse ja arengu uuringuid. Väga suurte annuste korral täheldati loomadel anovulatoorseid ja aborti põhjustavaid toimeid. Puudub teave beeta-1a peginterferooni võimaliku toime kohta meeste viljakusele. Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat manustamist seksuaalselt küpsetele emastele ahvidele täheldati toimet menstruaaltsükli pikkusele ja progesteroonitasemele. Manustamise lõpetamisel toime menstruaaltsükli pikkusele kadus. Ei ole teada, kas neid mittekliinilisi andmeid võib inimestele üle kanda.

Teiste beeta-interferooni ühenditega tehtud uuringute andmed ei näita teratogeenset potentsiaali. Teavet beeta-1a interferooni toime kohta perinataalsel ja postnataalsel perioodil on piiratud hulgal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattriühüdraat
Jää-äädikhape
L-arginiinhüdrokloriid
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Plegridy't võib säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) kuni 30 päeva, eeldusel et seda ei hoita valguse käes. Kui Plegridy on kokku 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb see ära kasutada või minema visata. Kui pole selge, kas Plegridy't on üle 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb ravim ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lisateave ravimi toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitamise kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bromobutüülkummist kolvi ning termoplastist ja polüpropüleenist jäiga nõelakaitsmega 1 ml klaasist (I tüüpi) süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Plegridy ravi alustamise pakend sisaldab 1 x 63-mikrogrammist süstlit (oranži etiketiga süstel, 1. annus) ning 1 x 94-mikrogrammist süstlit (sinise etiketiga süstel, 2. annus), mis on asetatud suletud plastalustele.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIOGEN IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 125-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahuses 125 mikrogrammi beeta-1a* peginterferooni (*peginterferonum beta-1a*).

Annus viitab beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa suurusele, võtmata arvesse lisatud PEG-osa.

*Toimeaine beeta-1a peginterferoon on beeta-1a interferooni kovalentne konjugaat, mida toodetakse hiina hamstri munasarjarakkudes ning mis konjugeeritakse 20 000-daltonisele (20 kDa) metoksüpolüetüleenglükoolile, kasutades O-2-metüülpropioon-aldehüüdi linkerit.

Selle ravimpreparaadi tugevust ei tohi võrrelda mõne teise samasse terapeutilisse klassi kuuluva pegüleeritud või mittepegüleeritud valgu tugevusega. Lisateave vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga süstel sisaldab 0,13 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge ja värvitu lahus, mille pH on 4,5...5,1.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Plegridy on näidustatud täiskasvanutel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arsti järelevalve all.

Plegridy efektiivsust on tõestatud võrdluses platseeboga. Puuduvad otsesed võrdlusandmed Plegridy ja mittepegüleeritud beeta-1a interferooni kohta või andmed Plegridy efektiivsuse kohta pärast üleminekut mittepegüleeritud beeta interferoonilt. Seda tuleb arvestada, kui patsientidel vahetatakse pegüleeritud interferoonid mittepegüleeritud interferoonide vastu. Vt ka lõik 5.1.

Annustamine

Soovitav Plegridy annus on 125 mikrogrammi manustatuna subkutaanselt iga 2 nädala (14 päeva) tagant.

Ravi alustamine

Tavaliselt on soovitatav alustada ravi 63 mikrogrammiga (1. annus, 0-päeval), suurendada seda 94 mikrogrammile (2. annus, 14. päeval), saavutada täisannus 125 mikrogrammi (3. annus, 28. päeval) ja jätkata seejärel iga 2 nädala (14 päeva) järel täisannuse manustamist (125 mikrogrammi) (vt tabel 1). Ravi alustamise pakend sisaldab esimest 2 annust (63 mikrogrammi ja 94 mikrogrammi).

Tabel 1: tiitrimise graafik ravi alustamisel

| Annus | Aeg* | Kogus (mikrogrammid) | Süstli etikett |
|----------|----------|----------------------|----------------|
| 1. annus | 0-päev | 63 | Oranž |
| 2. annus | 14. päev | 94 | Sinine |
| 3. annus | 28. päev | 125 (täisannus) | Hall |

*Annustatakse iga 2 nädala (14 päeva) tagant

Annuse tiitrimine ravi alustamisel võib aidata leevendada gripilaadseid sümptomeid, mis võivad interferooniravi alguses esineda. Põletiku-, valu- ja/või palavikuvastaste ravimite profülaktiline ja Plegridy' ga samaaegne kasutamine võib interferooniravi ajal esineda võivaid gripilaadseid sümptomeid ära hoida või leevendada (vt lõik 4.8).

Kui mõni annus jääb vahele, tuleb see manustada kohe kui võimalik.

- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on üle 7 päeva aega: patsient peab kohe vahelejäänud annuse manustama. Seejärel võib jätkata ravi järgmise plaanitud annusega.
- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on vähem kui 7 päeva aega: patsient peab looma uue 2-nädalase annustamisgraafiku, alustades vahelejäänud annuse manustamise päevast. Patsient ei tohi manustada vähem kui 7 päeva jooksul kaht Plegridy annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Plegridy ohutust ja efektiivsust üle 65-aastastel patsientidel ei ole piisavalt uuritud, kuna kliinilistesse uuringutesse kaasatud eakate arv on piiratud.

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse ning viimases staadiumis neeruhaiguse uuringu andmete kohaselt ei ole vaja neerupuudulikkusega patsientide annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Plegridy't ei ole maksapuudulikkusega patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Plegridy ohutus ja efektiivsus *sclerosis multiplex*'i põdevatel lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Plegridy on mõeldud subkutaanselt kasutamiseks.

Tervishoiutöötaja peaks õpetama patsienti enesele õigesti süstli abil subkutaanset süsti manustama. Patsientidel tuleb paluda subkutaansete süstide süstek kohta muuta. Tavalised subkutaansete süstide jaoks sobivad süstekohad on kõht, käsivars ja reis.

Kõigi Plegridy süstlite külge on kinnitatud nõel. Süstlid on mõeldud üksnes ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb pärast kasutamist minema visata.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Külmkapist välja võetud Plegridy'1 tuleb lasta enne süstimist toatemperatuurile soojeneda (umbes 30 minutit). Plegridy soojendamiseks ei tohi kasutada väliseid soojusallikaid, nagu kuum vesi.

Plegridy süstlit ei tohi kasutada, kui vedelik on värvunud, hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi. Süstlis olev vedelik peab olema selge ja värvitu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või peginterferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ravi alustamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Raske depressiooni ja/või suitsiidimõtetega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud maksa transaminaaside taseme tõusust vereseerumis, hepatiidi või autoimmuunse hepatiidi tekkest ja harvadel juhtudel raske maksapuudulikkuse esinemisest. Plegridy kasutamisel on täheldatud maksaensüümide taseme tõusu. Patsiente tuleb maksakahjustuse nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Depressioon

Plegridy manustamisel patsientidele, kes on kannatanud depressiivsete häirete all, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3). Depressiooni esinemissagedus on suurem *sclerosis multiplex*'i põdevas populatsioonis ja interferooni kasutamise korral. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid ravimi välja kirjutanud arsti viivitamatult mis tahes depressioonisümptomitest ja/või enesetapumõtetest.

Patsiendid, kellel täheldatakse depressiooni, peavad olema ravi ajal kõrgendatud järelevalve all ning saama vastavat ravi. Kaaluda tuleb Plegridy'ga ravi katkestamist (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Beeta-interferooni, sh Plegridy'ga ravimisel on harvadel juhtudel teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi beeta-1a peginterferooniga katkestada (vt lõik 4.8).

Süstekoha reaktsioonid

Beeta-interferooni subkutaansel kasutamisel on teatatud süstekoha reaktsioonide, sh süstekoha nekroosi esinemisest. Süstekoha reaktsioonide esinemisriski minimeerimiseks tuleb patsientidele aseptilise süstimistehnika kohta juhtnööre jagada. Kui patsient manustab ravimit iseendale, tuleb seda aeg-ajalt järelevalve all teha, eriti kui on ilmnunud süstekoha reaktsioone. Kui patsiendil tekivad nahareaktsioonid, millega võivad kaasneda süstekoha paistetus või vedeliku immitsemine süstekohast, tuleb patsiendil soovitada arsti poole pöörduda. Ühel kliiniliste uuringute käigus Plegridy'ga ravitud patsiendil esines süstekoha nekroos. Kui nekroos esineb ühes kohas, oleneb ravi katkestamine nekroosi ulatusest (vt lõik 4.8).

Perifeersete vererakkude hulga vähenemine

Beeta-interferooni manustavatel patsientidel on teatatud perifeersete vererakkude hulga vähenemisest kõigis rakuliinides, sh harvaesinevast pantsütopeeniast ja raskest trombotsütopeeniast. Plegridy'ga ravitud

patsientidel on täheldatud tsütopeeniat, sh harvaesinevat raskekujulist neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Patsiente tuleb perifeersetes vererakkude hulga vähenemise sümptomite või nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatidega ravimisel on teatatud nefrootilise sündroomi juhtumitest, mille aluseks on erinevad nefropaatiad, sealhulgas kollapseeeruv fokaal-segmentaarne glomeruloskleroos (FSGS), minimaalsete muutustega haigus (MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (MGN). Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Soovitatav on perioodiliselt jälgida haiguse varajaste nähtude või sümptomite, nagu ödeem, proteiinuuria ja neerutalitluse halvenemine, esinemist, eriti suurema neeruhaiguse riskiga patsientide puhul. Nefrootilist sündroomi peab kohe ravima ning kaaluda tuleb Plegridy-ravi katkestamist.

Raske neerupuudulikkus

Plegridy manustamisel raske neerupuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud TMA esinemisest, mis avaldub trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP) või hemolüütilise ureemilise sündroomina (HUS), sh surmaga lõppenud juhtumid. Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu nädalat kuni mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Varaste kliiniliste nähtude hulka kuuluvad trombotsütopeenia, algav hüpertensioon, palavik, kesknärvisüsteemi sümptomid (nt segasus, parees) ning neerutalitluse halvenemine. TMA-le viitavad laboratoorsed leiud hõlmavad vereliistakute arvu vähenemist, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemist hemolüüsi tõttu ja skistotsüütide (lõhenenud erütrotsüütide) arvu suurenemist vereäiges. Seega on soovitatav TMA kliiniliste nähtude täheldamise korral vereliistakute taset, seerumi LDH-d, vereäigeid ja neerutalitlust põhjalikumalt analüüsida. TMA diagnoosimisel on nõutav kohene ravi (kaaludes vereplasma vahetust) ning Plegridy-ravi on soovitatav viivitamatult katkestada.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Interferoonide kasutamisel võivad tekkida muutused laboratoorsetes analüüsides. Lisaks tavapärastele *sclerosis multiplex*'iga patsiendi jälgimises kasutatavatele analüüsides on soovitatav määrata nii enne Plegridy-ravi alustamist, vahetult pärast ravi algust regulaarsete intervallidega kui ka kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt ravi ajal täisvere analüüs koos verevalemiga ja trombotsüütide arv ning teha biokeemilised analüüsid, kaasa arvatud maksafunktsiooni testid (nt määrata aspartaataminotransferaasi (ASAT) jaalaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus).

Müelosupressiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks sagedasem verepildi ja trombotsüütide arvu kontroll.

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on täheldatud hüpötüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist. Varasemate kilpnäärme talitlushäiretega patsientidele või kliinilise näidustuse korral on soovitatav teha regulaarseid kilpnäärmefunktsiooni teste.

Krambid

Plegridy manustamisel patsientidele, kellel on varem olnud krampe ja antiepileptikume saavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik, eriti kui epilepsia ravi antiepileptikumidega ei allu piisavalt kontrollile (vt lõik 4.8).

Südamehaigus

Beeta-interferooniga ravitavatel patsientidel on teatatud südamehaiguse süvenemisest. Kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissagedus oli Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) ja platseebot manustanute ravirühmades sarnane (mõlemas rühmas 7%). ADVANCE-uuringus Plegridy'ga ravitud patsientidel tõsistest kardiovaskulaarsetest juhtumitest ei teatatud. Sellegipoolest tuleb olemasoleva tõsise südamehaigusega (nt südame paispuudulikkus, pärgarteri haigus või arütmia) patsiente eriti ravi alguses hoolikalt südamehaiguse süvenemise suhtes jälgida.

Immunogeensus

Patsientidel võivad tekkida Plegridy vastased antikehad. Kuni 2 aastat Plegridy-ravi saanud patsientidelt saadud andmete kohaselt esinevad beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa vastased püsivad neutraliseerivad antikehad umbes 1% (5/715) patsientidest. Neutraliseerivad antikehad võivad olla seotud kliinilise efektiivsuse langusega. Samas ei avaldanud beeta-1a peginterferooni interferooni hõlmava osa vastaste antikehade tekkimine ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele märgatavat mõju. Tuleb aga mainida, et analüüs oli immunogeensust puudutavate juhtumite vähesuse tõttu piiratud.

3%-l patsientidest (18/681) tekkisid püsivad beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastased antikehad. Tehtud kliinilises uuringus ei avaldanud beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastaste antikehade teke ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele (sh haiguse ägenemise määr aasta lõikes, MRT-haiguskollete ja puude süvenemine) märgatavat mõju.

Maksapuudulikkus

Plegridy manustamisel raske maksapuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik ja neid peab ravi ajal hoolikalt jälgima. Patsiente tuleb maksakahjustuse avastamiseks põhjalikult kontrollida ning olla ettevaatlik interferoonide ja teiste maksakahjustuse tekkega seostatud ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Naatriumi sisaldus

Iga süstel sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, s.t see on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidele võib ägenemiste ajal manustada Plegridy't ja kortikosteroide. Inimestel ja loomadel on kirjeldatud maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsuse vähenemist interferoonide toimel. Plegridy't tuleb ettevaatlikult manustada koos kitsa terapeutilise indeksiga ja oluliselt maksa tsütokroom P450 eliminatsioonisüsteemist sõltuvate ravimitega, nt teatud antiepileptikumide ja antidepressantide klassid.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad Plegridy-ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedust planeerivat või rasedaks jäänud patsienti tuleb teavitada võimalikest ohtudest ja tuleb kaaluda Plegridy-ravi katkestamist (vt lõik 5.3). Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist kõrge retsidiivide oht, tuleb raseduse korral kaaluda Plegridy-ravi katkestamisele järgnevat raske retsidiivi tekkeriski võimaliku suurenenud spontaanse aborti riski suhtes.

Rasedus

Teave Plegridy kasutamise kohta raseduse ajal on piiratud. Kättesaadavad andmed näitavad spontaanse aborti riski võimalikku suurenemist. Ravi alustamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas beeta-1a peginterferoon eritub rinnapiima. Rinnapiima saavale lapsele potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkeriski tõttu tuleb lõpetada kas rinnaga toitmine või Plegridy-ravi.

Fertiilsus

Beeta-1a peginterferooni toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomadel ilmnesid väga suurte annuste korral anovulatoorsed toimed (vt lõik 5.3). Puudub teave beeta-1a peginterferooni toime kohta isaste loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mida seostatakse beeta-interferooni kasutamisega, võivad patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet mõjutada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed (esinesid sagedamini kui platseebo puhul) 125 mikrogrammi Plegridy subkutaansel manustamisel iga 2 nädala tagant olid süstekoha erüteem, gripilaadne haigus, pürektsia, peavalu, müalgia, külmavärinad, süstekoha valu, asteenia, süstekoha sügelus ja artralgia.

Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis viis ravi katkestamiseni patsientidel, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, oli gripilaadne haigus (< 1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes manustati kokku 1468 patsiendile Plegridy't kuni 278 nädala jooksul, mis on samaväärne 4217 patsiendiaastaga. 1285 patsienti raviti Plegridy'ga vähemalt 1 aasta jooksul, 1124 patsienti vähemalt 2 aasta jooksul, 947 patsienti vähemalt 3 aasta jooksul ja 658 patsienti vähemalt 4 aasta jooksul. ADVANCE-uuringu randomiseeritud kontrollimata etapist (2. aasta) saadud andmed ja jätku-uuringu ATTAIN andmed (ravi kestus kuni 4 aastat) on kooskõlas ADVANCE-uuringu 1-aastase platseebokontrollitud etapi andmetega.

Tabelis on toodud ravimiga seotud kõrvaltoimete (sagedasem esinemine kui platseebo puhul, võttes arvesse mõistlikku põhjuslikkuse võimalust) kokkuvõtte, mille aluseks on andmed, mis pärinevad 512 patsiendilt, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 500 patsiendilt, kellele manustati kuni 48 nädala jooksul platseebot.

Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esitatakse MedDRA eelistatud terminitena MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendavad järgmised kategooriad.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| MedDRA-organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sageduskategooria |
|-------------------------------|--|-------------------|
| Vere- ja lümfisüsteemi häired | Trombotsütopeenia | Aeg-ajalt |
| | Trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpura / hemolüütiline ureemiline sündroom* | Harv |

| MedDRA-organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sageduskategooria | |
|--|--|-------------------|------|
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkusreaktsioonid | Aeg-ajalt | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Väga sage | |
| | Krambihood | Aeg-ajalt | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [†] | Teadmata | |
| Seedetrakti häired | Iiveldus | Sage | |
| | Oksendamine | | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sügelus | Sage | |
| | Urtikaaria | Aeg-ajalt | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Müalgia | Väga sage | |
| | Artralgia | | |
| Neerude ja kuseteede häired | Nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos | Harv | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha erüteem | Väga sage | |
| | Gripilaadne haigus | | |
| | Pürektsia | | |
| | Külmavärinad | | |
| | Süstekoha valulikkus | | |
| | Asteenia | | |
| | Süstekoha sügelus | | |
| | Hüpertermia | | Sage |
| | Valu | | |
| | Süstekoha ödeem | | |
| | Süstekoha kuumatunne | | |
| | Süstekoha hematoom | | |
| | Süstekoha lööve | | |
| | Süstekoha paistetis | | |
| | Süstekoha värvimuutus | | |
| | Süstekoha põletik | Harv | |
| | Süstekoha nekroos | | |
| Uuringud | Kehatemperatuuri tõus | Sage | |
| | Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| | Aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| | Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| | Hemoglobiini vähenemine | | |
| | Vereliistakute arvu vähenemine | Aeg-ajalt | |
| | Valgete vereliblede arvu vähenemine | Sage | |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | Sage | |

*Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4).

[†] Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Gripilaadsed sümptomid

47%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 13%-l platseebot manustanud patsientidest esines gripilaadne haigus. Gripilaadsete sümptomite (nt gripilaadne haigus, külmavärinad, hüperpürektsia, lihas-skeleti valu, müalgia, valu, pürektsia) esinemine oli kõige sagedasem ravi alguses ning taandus tavaliselt esimese 6 kuu jooksul. 90%-l patsientidest, kes gripilaadsetest sümptomitest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Tõsiseid sümptomeid ei esinenud. Vähem kui 1%

patsientidest, kes ADVANCE-uuringu platseebokontrollitud etapi jooksul Plegridy't manustasid, katkestasid ravi gripilaadsete sümptomite tõttu. Avatud uuringus beetainterferoonravilt Plegridy kasutamisele üle viidud patsientidega hinnati profülaktiliselt ravitud gripilaadsete sümptomite tekkimise aega ja kestust. Gripilaadsete sümptomitega patsientidel oli sümptomite tekkimiseni kuluva aja mediaan 10 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 7 kuni 16 tundi) alates süstimisest ja kestuse mediaan 17 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 12 kuni 22 tundi).

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest (nt süstekoha erütem, valu, sügelus või ödeem) teatas 66% patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 11% platseebot manustanud patsientidest. Süstekoha reaktsioon, millest kõige sagedamini teatati, oli süstekoha erütem. 95%-l patsientidest, kes süstekoha reaktsioonidest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Ühel patsiendil 1468-st, kes manustasid kliinilise uuringu käigus Plegridy't, tekkis süstekoha nekroos, mis paranes standardse meditsiinilise ravi järel.

Maksa transaminaaside aktiivsuse muutused

Maksa transaminaaside aktiivsus tõusis Plegridy't manustavatel patsientidel rohkem kui platseebot manustavatel patsientidel. Valdav osa ensüümi sisalduse suurenemistest oli alla 3 korra üle normivahemiku ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemisest (üle 5 korra kõrgem normivahemiku ülemisest piirist) teatati vastavalt 1%-l ja vähem kui 1%-l platseebot manustanud patsientidest ning 2%-l ja vähem kui 1%-l Plegridy't manustanud patsientidest. Kahel patsiendil, kellel oli kõrvalekaldeid varasemates maksaanalüüsidest enne Plegridy manustamist kliiniliste uuringute käigus, täheldati maksa transaminaaside ja bilirubiini sisalduse suurenemist vereseerumis. Mõlemal juhul taandusid nähud pärast Plegridy-ravi katkestamist.

Hematoloogilised häired

7%-l Plegridy't ja 1%-l platseebot manustavatest patsientidest täheldati valgete vereliblede hulga vähenemist $< 3,0 \times 10^9/l$. Plegridy'ga ravitud patsientidel jäi valgete vereliblede keskmine hulk normaalsetesse piiridesse. Valgete vereliblede hulga vähenemist ei seostatud suurema infektsiooniriski või tõsiste infektsioonidega. Lümfotsüütide hulga ($< 0,5 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) ($< 1\%$), neutrofiilide hulga ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($< 1\%$) ja trombotsüütide hulga ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane. Plegridy'ga ravitud patsientidel teatati kahest tõsisest juhtumist: ühel patsiendil ($< 1\%$) esines raske trombotsütopeenia (trombotsüütide hulk $< 10 \times 10^9/l$) ning teisel patsiendil ($< 1\%$) raske neutropeenia (neutrofiilide hulk $< 0,5 \times 10^9/l$). Mõlema patsiendi vererakkude hulk taastus pärast Plegridy-ravi katkestamist. Plegridy'ga ravitud patsientidel täheldati punaste vereliblede keskmise hulga mõningast vähenemist. Punaste vereliblede hulga ($< 3,3 \times 10^{12}/l$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 16%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ja 14%-l platseebot manustanud patsientidest. Vähem kui 1%-l Plegridy'ga ravitud patsientidest esines tõsine ülitundlikkusreaktsioon (nt angioödeem, urtikaaria), mis kadus kohe pärast antihistamiin- ja/või kortikosteroidiravi.

Depressioon ja suitsiidimõtted

Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustavas rühmas 8%. Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemine oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustanud patsientidel ühtviisi madal ($< 1\%$).

Krambihood

Krambihoogude esinemine oli ühtviisi madal nii Plegridy'ga (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseeboga ravitud patsientidel (mõlemas rühmas < 1%).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beetainterferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beetainterferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsient jälgimiseks hospitaliseerida ja vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained; immunostimulaatorid; interferoonid, ATC-kood: L03AB13

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 000 Da metokspolüetüleenglükooli molekulile, kasutades O-2-metüülpropioonaldehüüdi (20 kDa mPEG-O-2-metüülpropioonaldehüüd) asendusastmega 1 mool polümeeri 1 mooli valgu kohta. Keskmise molekulmass on umbes 44 kDa, millest valguosa moodustab ligikaudu 23 kDa.

Toimemehhanism

Beeta-1a peginterferooni täielik toimemehhanism *sclerosis multiplex*'i (SM) puhul pole teada. Plegridy seostub rakkude pinnal I tüüpi interferooni retseptoriga ning algatab rakusiseste protsesside jada, mille tulemusena reguleeritakse interferoonile reageeriva geeni ekspressiooni. Plegridy võib muuhulgas vahendada järgmisi bioloogilisi toimeid: põletikuvastaste tsütokiinide (nt IL-4, IL-10, IL-27) hulga suuremaks ja põletikutsütokiinide (nt IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) hulga väiksemaks reguleerimine ning aktiveeritud T-rakkude üle vere-aju barjääri liikumise takistamine. Samas võivad olla kaasatud ka muud mehhanismid. Ei ole teada, kas Plegridy toimemehhanismi vahendatakse SM-i korral samade teede kaudu nagu eespool kirjeldatud bioloogilisi toimeidki, kuna SM-i patofüsioloogiat mõistetakse ainult osaliselt.

Farmakodünaamilised toimed

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 kDa metokspolüetüleenglükooli molekulile N-terminaalse otsa aminohappe jääkide alfa-aminorühmas.

Interferoonid on looduslike valkude rühm, mida toodetakse rakkudes vastusena bioloogilistele ja keemilistele mõjutustele ning mis vahendavad mitmesuguseid antiviruse, antiproliferatiivseid ja immunomoduleerivaid rakkude toimeid. Plegridy farmakoloogilised omadused vastavad beeta-1a interferooni omadustele ning arvatavasti vahendatakse molekuli valgulise osa kaudu.

Farmakodünaamilisi reaktsioone hinnati mõõtes interferoonile reageerivate geenide indutseerimist, sh neid, mis kodeerivad 2',5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2',5'-OAS), müksoviirusele resistentset valku A (MxA),

mitmesuguseid kemokiine ja tsütokiine ning neopteriini (D-erütro-1,2,3,-trihüdroksüpropüülpteriin), mis on interferooni indutseeritava ensüümi GTP-tsüklohüdrolaas-I produkt. Geenide indutseerimine oli tervetel uuritavatel inimestel Plegridy puhul tiptaseme ja toime (kontsentratsioonikõvera aluse pindala) poolest mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes suurem, kui mõlemat manustati aktiivsuse põhjal samas annuses (6 MIU). Plegridy säilitas ja pikendas seda reaktsiooni – nimetatud näitajad püsisid kõrgemad kuni 15 päeva, mittepegüleeritud beeta-1a interferooni puhul aga 4 päeva. Nii tervetel katsealustel kui ka *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda Plegridy'ga raviti, täheldati neopteriini kontsentratsiooni suurenemist, kusjuures see püsis ja pikenes üle 10 päeva võrreldes mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga saavutatud 5 päevaga. Pärast kahepäevast annustamist langes neopteriini kontsentratsioon tagasi algtasemele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Plegridy efektiivsust ja ohutust hinnati ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel 2-aastase randomiseeritud topeltpimedada kliinilise uuringu esimese aasta platseebokontrollitud etapi põhjal (ADVANCE-uuring). 1512 patsienti randomiseeriti ning neile süstiti iga 2 (n = 512) või 4 (n = 500) nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't või platseebot (n = 500).

Peamine vaadeldav tulemus 1 aasta möödudes oli haiguse ägenemise määr aasta lõikes. Tabelis 2 on toodud uuringu kavand ja patsientide demograafilised andmed.

Kliinilise efektiivsuse/ohutuse uuringute kohta, milles võrreldakse omavahel pegüleeritud beeta-1a interferooni mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga, või patsientide mittepegüleeritud interferoonilt pegüleeritud interferoonile üleminekut, pole andmeid.

Tabel 2: uuringu kavand

| uuringu kavand | |
|---|--|
| Anamnees | Patsiendid, kes põevad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat <i>sclerosis multiplex</i> 'i, millel on viimase 3 aasta jooksul olnud vähemalt 2 ägenemist ja viimase aasta jooksul 1 ägenemine ning EDSS-i skoor $\leq 5,0$ |
| Jälgimisperiod | 1 aasta |
| Uuringu populatsioon | 83% patsientidest ei ole varem ravitud 47%-l patsientidest ≥ 2 ägenemist viimasel aastal 38%-l patsientidest oli algselt vähemalt 1 Gd+ kolle 92%-l patsientidest oli algselt ≥ 9 T2-kollet 16%-l patsientidest oli EDSS ≥ 4 17% patsientidest oli varem ravitud |
| Algsed tunnused | |
| Keskmine vanus (aastates) | 37 |
| Keskmine haiguse kestus / mediaan (aastates) | 3,6/2,0 |
| Keskmine ägenemiste arv viimase 3 aasta jooksul | 2,5 |
| Keskmine algne EDSS-i skoor | 2,5 |

EDSS: puude raskuse hindamise skaala (*Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: gadoliiniumiga küllastuv

Plegridy manustamine iga 2 nädala tagant vähendas oluliselt haiguse ägenemise määra ühe aasta lõikes (36%) võrreldes platseeboga ($p = 0,0007$) (tabel 3) – demograafiliste ja algsete haigustunnuste alusel määratletud alarühmades täheldati haiguse ägenemise määra pidevat vähenemist aasta lõikes. Samuti vähendas Plegridy oluliselt haiguse ägenemise riski (39%) ($p = 0,0003$), 12 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (38%) ($p = 0,0383$) ning 24 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (*post-hoc*-analüüs) (54%) ($p = 0,0069$), uute või äsja suurenema hakanud T2 kollete arvu (67%) ($p < 0,0001$), Gd-küllastuvate kollete arvu (86%) ($p < 0,0001$) ja uute T1 hüpointensiivsete kollete arvu võrreldes platseeboga (53%) ($p < 0,0001$). Ravitoimet täheldati iga 2 nädala tagant manustatud 125-mikrogrammise Plegridy annuse korral juba 6 kuu möödudes ning uued või äsja suurenema hakanud T2 kolded vähenesid võrreldes platseeboga 61% ($p < 0,0001$). Mis puutub haiguse ägenemisse ja MRT

tulemustesse, siis võis 1 aasta möödudes märgata Plegridy 125-mikrogrammise annuse manustamisel iga kahe nädala tagant arvuliselt suuremat ravitoimet kui Plegridy manustamisel iga nelja nädala tagant.

2 aasta möödudes saadud tulemused kinnitasid, et efektiivsus püsis ka pärast uuringu esimese aasta platseeboga kontrollitud etappi. Patsientidel, kes said Plegridy't iga 2 nädala tagant, täheldati tulemuste *post-hoc*-analüüsis statistiliselt olulist haiguse ägenemise määra vähenemist ühe aasta lõikes (24%, $p = 0,0209$), samuti haiguse ägenemise riski (24%, $p = 0,0212$) ja 24 nädala möödudes kinnitatud puude progresseerumise riski vähenemist (36%, $p = 0,0459$) ning MRT tulemuste positiivset muutust (uued/suurenevad T2 kolded 60%, Gd+ kolded 71% ja uued T1 hüpointensiivsed kolded 53%; $p < 0,0001$ kõikide puhul) võrreldes patsientidega, kellele manustati Plegridy't 2 aasta jooksul iga 4 nädala tagant. Jätku-uuringus ATTAIN püsis Plegridy pikaajaline efektiivsus pideva raviga kuni 4 aasta jooksul, nagu näitasid SM-i haiguse aktiivsuse kliinilised ja MRT-ga mõõtmised. Kokku 1468 patsiendist 658 jätkas ravi Plegridy'ga vähemalt 4 aasta jooksul.

Selle uuringu tulemused on toodud tabelis 3.

Tabel 3: kliinilised ja MRT tulemused

| | Platseebo | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 2 nädala tagant | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 4 nädala tagant |
|--|------------------------------------|--|--|
| Kliinilised tulemused | | | |
| N | 500 | 512 | 500 |
| Ägenemise määr aasta lõikes | 0,397 | 0,256 | 0,288 |
| Kordajate suhe | | 0,64 | 0,72 |
| 95% CI | | 0,50...0,83 | 0,56...0,93 |
| P-väärtus | | $p = 0,0007$ | $p = 0,0114$ |
| Ägenemisjuhtudega patsientide osakaal | 0,291 | 0,187 | 0,222 |
| HR | | 0,61 | 0,74 |
| 95% CI | | 0,47...0,80 | 0,57...0,95 |
| P-väärtus | | $p = 0,0003$ | $p = 0,020$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 12 nädala jooksul* | 0,105 | 0,068 | 0,068 |
| HR | | 0,62 | 0,62 |
| 95% CI | | 0,40...0,97 | 0,40...0,97 |
| P-väärtus | | $p = 0,0383$ | $p = 0,0380$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 24 nädala jooksul* | 0,084 | 0,040 | 0,058 |
| HR | | 0,46 | 0,67 |
| 95% CI | | (0,26...0,81) | (0,41...1,10) |
| P-väärtus | | $p = 0,0069$ | $p = 0,1116$ |
| MRT tulemused | | | |
| N | 476 | 457 | 462 |
| Uute või äsja suurenema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 13,3 [6,0] (0...148) | 4,1 [1,0] (0...69) | 9,2 [3,0] (0...113) |
| Kolde keskmine suhe (95% CI) | | 0,33 (0,27, 0,40) | 0,72 (0,60, 0,87) |
| P-väärtus | | $p \leq 0,0001$ | $p = 0,0008$ |
| Gd-küllastuvate kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 1,4 [^] [0,0] (0...39) | 0,2 [0,0] (0...13) | 0,9 [0,0] (0...41) |
| Vähenemise % platseeboga võrreldes | | 86 | 36 |
| P-väärtus | | $p < 0,0001$ | $p = 0,0738$ |
| T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv | 3,8 [1,0] | 1,8 [0,0] | 3,1 [1,0] |

| [mediaan] (vahemik) | (0...56) | (0...39) | (0...61) |
|--|----------|------------------|--------------|
| Vähendamise % platseeboga võrreldes P-väärtus | | 53 p < 0,0001 | 18 0,0815 |

HR: riskisuhe

CI: usaldusvahemik

*Püsivat puude progresseerumist määratleti vähemalt 1-punktise suurenemisega algse EDSS-i skoori ≥ 1 suhtes või 1,5-punktise suurenemisega patsientide puhul, kelle algne EDSS-i skoor oli 0 ning püsis nii 12 või 24 nädalat.

$n = 477$

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle varasem SM-i ravi ebaõnnestus.

Aktiivsema haigusega patsientide alarühmas määratleti efektiivsust haiguse ägenemise ja MRT-kriteeriumite põhjal järgmiselt, järgmiste efektiivsuse tulemustega:

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 1 ägenemine ja ≥ 9 T2-kollet või ≥ 1 Gd+ kolle ($n = 1401$), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,39, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,29 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,25.

Selle alarühma tulemused vastasid kogu populatsiooni tulemustele.

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 2 ägenemist ja vähemalt 1 Gd+ kolle ($n = 273$), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,47, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,35 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,33.

Selle alarühma tulemused vastasid arvuliselt kogu populatsiooni tulemustele, kuid olid statistiliselt ebaolulised.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Plegridy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *sclerosis multiplex*'i ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Beeta-1a peginterferooni seerumi poolväärtusaeg on mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes pikem. Tervete katsealustega tehtud ühe ja mitme annusega uuringus täheldati, et beeta-1a peginterferooni kontsentratsioon seerumis on vahemikus 63...188 mikrogrammi annusega proportsionaalne. *Sclerosis multiplex*'i põdevate patsientide puhul täheldati samasuguseid farmakokineetilisi omadusi kui tervete katsealuste puhulgi.

Imendumine

Pärast beeta-1a peginterferooni subkutaanset manustamist *sclerosis multiplex*'i põdevatele patsientidele saavutas toimeaine tippkontsentratsiooni 1...1,5 päeva pärast annuse manustamist. Täheldati, et C_{max} (keskmine \pm SE) oli 125 mikrogrammi iga kahe nädala tagant manustamise järel 280 ± 79 pg/ml. Subkutaanselt manustatud beeta-1a peginterferoon andis tulemuseks ligikaudu 4, 9 ja 13 korda kõrgemad väärtused (AUC_{168h}) ning ligikaudu 2, 3,5 ja 5 korda kõrgema C_{max} -i, kui manustatud oli vastavalt ühekordne 63-mikrogrammine (6 MIU), 125-mikrogrammine (12 MIU) ja 188-mikrogrammine (18 MIU) annus, võrreldes 30 mikrogrammi (6 MIU) mittepegüleeritud beeta-1a intramuskulaarse manustamisega.

Jaotumine

Pärast 125-mikrogrammiste annuste korduvat subkutaanset manustamist iga kahe nädala tagant oli biosaadavuse suhtes korrigeerimata jaotumismaht (keskmine \pm SE) 481 ± 105 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Plegridy eritub peamiselt uriiniga (neerude kaudu). PEG-osa kovalentne konjugeerimine valgule võib modifitseerimata valgu *in vivo* omadusi muuta, sh neerukliirensit ja proteolüüsi vähendada, pikendades nii ravimi poolväärtusaega vereringes. Beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on tervetel vabatahtlikel ligikaudu 2 korda pikem kui mittepegüleeritud beeta-1a interferooni poolväärtusaeg. *Sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel oli beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg $t_{1/2}$ (keskmine \pm SE) stabiilses olekus 78 ± 15 tundi. Beeta-1a peginterferooni keskmine kliirens stabiilses olekus oli $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Tervete ja erineva raskusastmega neerukahjustusega (kerge, mõõdukas ja raske neerukahjustus ning lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud) katsealustega tehtud uuring, kus katsealustele manustati ühekordne annus ravimit, näitas, et kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr $50 \text{ kuni} \leq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr $30 \text{ kuni} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja raske (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) neerupuudulikkusega patsientidel suurenesid AUC (13...62%) ja C_{\max} (42...71%) normaalse neerutalitlusega katsealustega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) võrreldes väga vähe. Viimasel staadiumis neeruhaigusega katsealustel, kes vajasis igal nädalal 2...3 korda hemodialüüsi, täheldati normaalse neerutalitlusega katsealustega sarnaseid AUC ja C_{\max} -i väärtusi. Iga hemodialüüs vähendas beeta-1a peginterferooni kontsentratsiooni umbes 24%, mis tähendab, et hemodialüüs väljutab beeta-1a peginterferooni osaliselt vereringest.

Maksatalitus

Maksapuudulikkusega patsientidel pole beeta-1a peginterferooni farmakokineetilisi omadusi hinnatud.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide kohta on piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Samas näitavad populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused (üle 65-aastastel patsientidel), et vanus ei mõjuta beeta-1a peginterferooni kliirensit.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud soo mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud rassi mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus

Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat subkutaanset manustamist reesusahvidele kuni 400-kordsetes (ravimiga kokkupuute, AUC põhjal) soovitatavates raviannustes ei täheldatud pärast esimest ja teist iganädalast annust muid toimeid peale juba teadaolevate kergekujuliste farmakoloogiliste reaktsioonide, mis reesusahvidel beeta-1a interferooni suhtes tekkisid. Korduvtoksilisuse uuringud piirdusid 5 nädalaga, kuna ravimi toime vähenes oluliselt alates 3. nädalast, sest reesusahvidel tekkisid inimese beeta-1a interferooni vastased antikehad. Seetõttu ei saa Plegridy pikaajalise manustamise ohutust patsientidele nende uuringute põhjal hinnata.

Mutagenees

In vitro bakteriaalse pöörduva mutatsiooni (Amesi) testis ei täheldatud beeta-1a peginterferooni mutageensust, samuti ei täheldatud toimeaine klastogeensust inimese lümfotsüütide *in vitro* analüüsis.

Kartsinogeensus

Beeta-1a peginterferooni kartsinogeensust pole loomkatsetega uuritud. Arvestades beeta-1a interferooni kohta saadud olemasolevaid farmakoloogilisi andmeid ja beeta-interferooni kohta saadud kliinilisi andmeid, on kartsinogeensuse potentsiaal eeldatavalt madal.

Reproduktsioonitoksilisus

Beeta-1a peginterferooni reproduktsioonitoksilisust pole tiinete loomade peal katsetatud. Reesusahvidel on tehtud mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga fertiilsuse ja arengu uuringuid. Väga suurte annuste korral täheldati loomadel anovulatoorseid ja aborti põhjustavaid toimeid. Puudub teave beeta-1a peginterferooni võimaliku toime kohta meeste viljakusele. Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat manustamist seksuaalselt küpsetele emastele ahvidele täheldati toimet menstruaaltsükli pikkusele ja progesteroonitasemele. Manustamise lõpetamisel toime menstruaaltsükli pikkusele kadus. Ei ole teada, kas neid mittekliinilisi andmeid võib inimestele üle kanda.

Teiste beeta-interferooni ühenditega tehtud uuringute andmed ei näita teratogeenset potentsiaali. Teavet beeta-1a interferooni toime kohta perinataalsel ja postnataalsel perioodil on piiratud hulgal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattriühüdraat
Jää-äädikhape
L-arginiinhüdrokloriid
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Plegridy't võib säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) kuni 30 päeva, eeldusel et seda ei hoita valguse käes. Kui Plegridy on kokku 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb see ära kasutada või minema visata. Kui pole selge, kas Plegridy't on üle 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb ravim ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lisateave ravimi toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitamise kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bromobutüülkummist kolvi ning termoplastist ja polüpropüleenist jäiga nõelakaitsmega 1 ml klaasist (I tüüpi) süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendi suurused: karp kahe või kuue 125-mikrogrammise süstliga (halli etiketiga süstlid), mis on asetatud suletud plastalustele.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIOGEN IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/003
EU/1/14/934/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 63 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis.

Plegridy 94 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 63-mikrogrammine pen-süstel sisaldab 0,5 ml süstelahuses 63 mikrogrammi beeta-1a* peginterferooni (*peginterferonum beta-1a*).

Üks 94-mikrogrammine pen-süstel sisaldab 0,5 ml süstelahuses 94 mikrogrammi beeta-1a* peginterferooni (*peginterferonum beta-1a*).

Annus viitab beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa suurusele, võtmata arvesse lisatud PEG-osa.

*Toimeaine beeta-1a peginterferoon on beeta-1a interferooni kovalentne konjugaat, mida toodetakse hiina hamstri munasarjarakkudes ning mis konjugeeritakse 20 000-daltonisele (20 kDa) metokspolüetüleenglükoolile, kasutades O-2-metüülpropioonaldehüüdi linkerit.

Selle ravimpreparaadi tugevust ei tohi võrrelda mõne teise samasse terapeutilisse klassi kuuluva pegüleeritud või mittepegüleeritud valgu tugevusega. Lisateave vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga süstel sisaldab 0,13 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge ja värvitu lahus, mille pH on 4,5...5,1.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Plegridy on näidustatud täiskasvanutel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arsti järelevalve all.

Plegridy efektiivsust on tõestatud võrdluses platseeboga. Puuduvad otsesed võrdlusandmed Plegridy ja mittepegüleeritud beeta-1a interferooni kohta või andmed Plegridy efektiivsuse kohta pärast üleminekut mittepegüleeritud beeta interferoonilt. Seda tuleb arvestada, kui patsientidel vahetatakse pegüleeritud interferoonid mittepegüleeritud interferoonide vastu. Vt ka lõik 5.1.

Annustamine

Soovitav Plegridy annus on 125 mikrogrammi manustatuna subkutaanselt iga 2 nädala (14 päeva) tagant.

Ravi alustamine

Tavaliselt on soovitatav alustada ravi 63 mikrogrammiga (1. annus, 0-päeval), suurendada seda 94 mikrogrammile (2. annus, 14. päeval), saavutada täisannus 125 mikrogrammi (3. annus, 28. päeval) ja jätkata seejärel iga 2 nädala (14 päeva) järel täisannuse manustamist (125 mikrogrammi) (vt tabel 1). Ravi alustamise pakend sisaldab esimest 2 annust (63 mikrogrammi ja 94 mikrogrammi).

Tabel 1: tiitrimise graafik ravi alustamisel

| Annus | Aeg* | Kogus (mikrogrammid) | Pen-süstli etikett |
|----------|----------|----------------------|--------------------|
| 1. annus | 0-päev | 63 | Oranž |
| 2. annus | 14. päev | 94 | Sinine |
| 3. annus | 28. päev | 125 (täisannus) | Hall |

*Annustatakse iga 2 nädala (14 päeva) tagant

Annuse tiitrimine ravi alustamisel võib aidata leevendada gripilaadseid sümptomeid, mis võivad interferooniravi alguses esineda. Põletiku-, valu- ja/või palavikuvastaste ravimite profülaktiline ja Plegridy'ga samaaegne kasutamine võib interferooniravi ajal esineda võivaid gripilaadseid sümptomeid ära hoida või leevendada (vt lõik 4.8).

Kui mõni annus jääb vahele, tuleb see manustada kohe kui võimalik.

- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on üle 7 päeva aega: patsient peab kohe vahelejäänud annuse manustama. Seejärel võib jätkata ravi järgmise plaanitud annusega.
- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on vähem kui 7 päeva aega: patsient peab looma uue 2-nädalase annustamisgraafiku, alustades vahelejäänud annuse manustamise päevast. Patsient ei tohi manustada vähem kui 7 päeva jooksul kaht Plegridy annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Plegridy ohutust ja efektiivsust üle 65-aastastel patsientidel ei ole piisavalt uuritud, kuna kliinilistesse uuringutesse kaasatud eakate arv on piiratud.

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse ning viimases staadiumis neeruhaiguse uuringu andmete kohaselt ei ole vaja neerupuudulikkusega patsientide annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Plegridy't ei ole maksapuudulikkusega patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Plegridy ohutus ja efektiivsus *sclerosis multiplex*'i põdevatel lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Plegridy on mõeldud subkutaanseks kasutamiseks.

Tervishoiutöötaja peaks õpetama patsienti enesele õigesti pen-süstli abil subkutaanset süsti manustama. Patsientidel tuleb paluda subkutaansete süstide süstek kohta muuta. Tavalised subkutaansete süstide jaoks

sobivad süstekohad on kõht, käsivars ja reis.

Kõigi Plegridy pen-süstlite külge on kinnitatud nõel. Pen-süstlid on mõeldud üksnes ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb pärast kasutamist minema visata.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Külmkapist välja võetud Plegridy' l tuleb lasta enne süstimist toatemperatuurile soojeneda (umbes 30 minutit). Plegridy soojendamiseks ei tohi kasutada väliseid soojusallikaid, nagu kuum vesi.

Plegridy pen-süstlit tohib kasutada üksnes siis, kui Plegridy pen-süstli süstimise oleku aknas on näha rohelist triipe. Plegridy pen-süstlit ei tohi kasutada, kui vedelik on värvunud, hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi. Ravimiaknas olev vedelik peab olema selge ja värvitu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või peginterferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ravi alustamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Raske depressiooni ja/või suitsiidimõtete patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud maksa transaminaaside taseme tõusust vereseerumis, hepatiidi või autoimmuunse hepatiidi tekkest ja harvadel juhtudel raske maksapuudulikkuse esinemisest. Plegridy kasutamisel on täheldatud maksaensüümide taseme tõusu. Patsiente tuleb maksakahjustuse nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Depressioon

Plegridy manustamisel patsientidele, kes on kannatanud depressiivsete häirete all, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3). Depressiooni esinemissagedus on suurem *sclerosis multiplex*' i põdevas populatsioonis ja interferooni kasutamise korral. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid ravimi välja kirjutanud arsti viivitamatult mis tahes depressioonisümptomitest ja/või enesetapumõtetest.

Patsiendid, kellel täheldatakse depressiooni, peavad olema ravi ajal kõrgendatud järelevalve all ning saama vastavat ravi. Kaaluda tuleb Plegridy' ga ravi katkestamist (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Beeta-interferooni, sh Plegridy' ga ravimisel on harvadel juhtudel teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi beeta-1a peginterferooniga katkestada (vt lõik 4.8).

Süstekoha reaktsioonid

Beeta-interferooni subkutaansel kasutamisel on teatatud süstekoha reaktsioonide, sh süstekoha nekroosi esinemisest. Süstekoha reaktsioonide esinemisriski minimeerimiseks tuleb patsientidele aseptilise süstimistehnika kohta juhtnööre jagada. Kui patsient manustab ravimit iseendale, tuleb seda aeg-ajalt järelevalve all teha, eriti kui on ilmnunud süstekoha reaktsioone. Kui patsiendil tekivad nahareaktsioonid, millega võivad kaasneda süstekoha paistetused või vedeliku immitsemine süstekohast, tuleb patsiendil soovitada arsti poole pöörduda. Ühel kliiniliste uuringute käigus Plegridy' ga ravitud patsiendil esines süstekoha nekroos. Kui nekroos esineb ühes kohas, oleneb ravi katkestamine nekroosi ulatusest (vt lõik 4.8).

Perifeersete vererakkude hulga vähenemine

Beeta-interferooni manustavatel patsientidel on teatatud perifeersete vererakkude hulga vähenemisest kõigis rakuliinides, sh harvaesinevast pantsütopeenias ja raskest trombotsütopeenias. Plegridy'ga ravitud patsientidel on täheldatud tsütopeeniaid, sh harvaesinevat raskekujulist neutropeeniat ja trombotsütopeeniat. Patsiente tuleb perifeersete vererakkude hulga vähenemise sümptomite või nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatidega ravimisel on teatatud nefrootilise sündroomi juhtumitest, mille aluseks on erinevad nefropaatiad, sealhulgas kollapseeeruv fokaal-segmentaarne glomeruloskleroos (FSGS), minimaalsete muutustega haigus (MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (MGN). Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Soovitav on perioodiliselt jälgida haiguse varajaste nähtude või sümptomite, nagu ödeem, proteiinuuria ja neerutalitluse halvenemine, esinemist, eriti suurema neeruhaiguse riskiga patsientide puhul. Nefrootilist sündroomi peab kohe ravima ning kaaluda tuleb Plegridy-ravi katkestamist.

Raske neerupuudulikkus

Plegridy manustamisel raske neerupuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud TMA esinemisest, mis avaldub trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP) või hemolüütilise ureemilise sündroomina (HUS), sh surmaga lõppenud juhtumid. Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu nädalat kuni mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Varaste kliiniliste nähtude hulka kuuluvad trombotsütopeenia, algav hüpertensioon, palavik, kesknärvisüsteemi sümptomid (nt segasus, parees) ning neerutalitluse halvenemine. TMA-le viitavad laboratoorsed leiud hõlmavad vereliistakute arvu vähenemist, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemist hemolüüsi tõttu ja skistotsüütide (lõhenenud erütrotsüütide) arvu suurenemist vereäiges. Seega on soovitatav TMA kliiniliste nähtude täheldamise korral vereliistakute taset, seerumi LDH-d, vereäigeid ja neerutalitlust põhjalikumalt analüüsida. TMA diagnoosimisel on nõutav kohene ravi (kaaludes vereplasma vahetust) ning Plegridy-ravi on soovitatav viivitamatult katkestada.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Interferoonide kasutamisel võivad tekkida muutused laboratoorsetes analüüsides. Lisaks tavapärastele *sclerosis multiplex*'iga patsiendi jälgimises kasutatavatele analüüsides on soovitatav määrata nii enne Plegridy-ravi alustamist, vahetult pärast ravi algust regulaarsete intervallidega kui ka kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt ravi ajal täisvere analüüs koos verevalemiga ja trombotsüütide arv ning teha biokeemilised analüüsid, kaasa arvatud maksafunktsiooni testid (nt määrata aspartaataminotransferaasi (ASAT) jaalaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus).

Müelosupressiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks sagedasem verepildi ja trombotsüütide arvu kontroll.

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on täheldatud hüpötüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist. Varasemate kilpnäärme talitlushäiretega patsientidele või kliinilise näidustuse korral on soovitatav teha regulaarseid kilpnäärmefunktsiooni teste.

Krambid

Plegridy manustamisel patsientidele, kellel on varem olnud krampe ja antiepileptikumide saavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik, eriti kui epilepsia ravi antiepileptikumidega ei allu piisavalt kontrollile (vt lõik 4.8).

Südamehaigus

Beeta-interferooniga ravitavatel patsientidel on teatatud südamehaiguse süvenemisest. Kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissagedus oli Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) ja platseebot manustanute ravirühmades sarnane (mõlemas rühmas 7%). ADVANCE-uuringus Plegridy'ga ravitud patsientidel tõsisest kardiovaskulaarsetest juhtumitest ei teatatud. Sellegipoolest tuleb olemasoleva tõsise südamehaigusega (nt südame paispuudulikkus, pärgarteri haigus või arütmia) patsiente eriti ravi alguses hoolikalt südamehaiguse süvenemise suhtes jälgida.

Immunogeensus

Patsientidel võivad tekkida Plegridy vastased antikehad. Kuni 2 aastat Plegridy-ravi saanud patsientidelt saadud andmete kohaselt esinevad beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa vastased püsivad neutraliseerivad antikehad umbes 1% (5/715) patsientidest. Neutraliseerivad antikehad võivad olla seotud kliinilise efektiivsuse langusega. Samas ei avaldanud beeta-1a peginterferooni interferooni hõlmava osa vastaste antikehade tekkimine ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele märgatavat mõju. Tuleb aga mainida, et analüüs oli immunogeensusust puudutavate juhtumite vähesuse tõttu piiratud.

3%-l patsientidest (18/681) tekkisid püsivad beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastased antikehad. Tehtud kliinilises uuringus ei avaldanud beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastaste antikehade teke ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele (sh haiguse ägenemise määr aasta lõikes, MRT-haiguskollete ja puude süvenemine) märgatavat mõju.

Maksapuudulikkus

Plegridy manustamisel raske maksapuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik ja neid peab ravi ajal hoolikalt jälgima. Patsiente tuleb maksakahjustuse avastamiseks põhjalikult kontrollida ning olla ettevaatlik interferoonide ja teiste maksakahjustuse tekkega seostatud ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Naatriumi sisaldus

Iga süstel sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, s.t see on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidele võib ägenemiste ajal manustada Plegridy't ja kortikosteroide. Inimestel ja loomadel on kirjeldatud maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsuse vähenemist interferoonide toimele. Plegridy't tuleb ettevaatlikult manustada koos kitsa terapeutilise indeksiga ja oluliselt maksa tsütokroom P450 eliminatsioonisüsteemist sõltuvate ravimitega, nt teatud antiepileptikumide ja antidepressantide klassid.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad Plegridy-ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedust planeerivat või rasedaks jäänud patsienti tuleb teavitada võimalikest ohtudest ja tuleb kaaluda Plegridy-ravi katkestamist (vt lõik 5.3). Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist kõrge retsidiivide oht, tuleb raseduse korral kaaluda Plegridy-ravi katkestamisele järgnevat raske retsidiivi tekkeriski võimaliku suurenenud spontaanse aborti riski suhtes.

Rasedus

Teave Plegridy kasutamise kohta raseduse ajal on piiratud. Kättesaadavad andmed näitavad spontaanse abordi riski võimalikku suurenemist. Ravi alustamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas beeta-1a peginterferoon eritub rinnapiima. Rinnapiima saavale lapsele potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkeriski tõttu tuleb lõpetada kas rinnaga toitmine või Plegridy-ravi.

Fertiilsus

Beeta-1a peginterferooni toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomadel ilmsid väga suurte annuste korral anovulatoorsed toimed (vt lõik 5.3). Puudub teave beeta-1a peginterferooni toime kohta isaste loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mida seostatakse beeta-interferooni kasutamisega, võivad patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet mõjutada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed (esinesid sagedamini kui platseebo puhul) 125 mikrogrammi Plegridy subkutaansel manustamisel iga 2 nädala tagant olid süstekoha erüteem, gripilaadne haigus, püreeksia, peavalu, müalgia, külmavärinad, süstekoha valu, asteenia, süstekoha sügelus ja artralgia.

Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis viis ravi katkestamiseni patsientidel, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, oli gripilaadne haigus (< 1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes manustati kokku 1468 patsiendile Plegridy't kuni 278 nädala jooksul, mis on samaväärne 4217 patsiendiaastaga. 1285 patsienti raviti Plegridy'ga vähemalt 1 aasta jooksul, 1124 patsienti vähemalt 2 aasta jooksul, 947 patsienti vähemalt 3 aasta jooksul ja 658 patsienti vähemalt 4 aasta jooksul. ADVANCE-uuringu randomiseeritud kontrollimata etapist (2. aasta) saadud andmed ja jätku-uuringu ATTAİN andmed (ravi kestus kuni 4 aastat) on kooskõlas ADVANCE-uuringu 1-aastase platseebokontrollitud etapi andmetega.

Tabelis on toodud ravimiga seotud kõrvaltoimete (sagedasem esinemine kui platseebo puhul, võttes arvesse mõistlikku põhjuslikkuse võimalust) kokkuvõte, mille aluseks on andmed, mis pärinevad 512 patsiendilt, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 500 patsiendilt, kellele manustati kuni 48 nädala jooksul platseebot.

Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esitatakse MedDRA eelistatud terminitena MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendavad järgmised kategooriad.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| MedDRA-organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sageduskategooria | |
|--|--|--|------|
| Vere- ja lümfisüsteemi häired | Trombotsütopeenia | Aeg-ajalt | |
| | Trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpura / hemolüütiline ureemiline sündroom* | Harv | |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkusreaktsioonid | Aeg-ajalt | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Väga sage | |
| | Krambihood | Aeg-ajalt | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [†] | Teadmata | |
| Seedetrakti häired | Iiveldus | Sage | |
| | Oksendamine | | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sügelus | Sage | |
| | Urtikaaria | Aeg-ajalt | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Müalgia | Väga sage | |
| | Artralgia | | |
| Neerude ja kuseteede häired | Nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos | Harv | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha erütem | Väga sage | |
| | Gripilaadne haigus | | |
| | Pürektsia | | |
| | Külmavärinad | | |
| | Süstekoha valulikkus | | |
| | Asteenia | | |
| | Süstekoha sügelus | | |
| | Hüpertermia | | Sage |
| | Valu | | |
| | Süstekoha ödeem | | |
| | Süstekoha kuumatunne | | |
| | Süstekoha hematoom | | |
| | Süstekoha lööve | | |
| | Süstekoha paistetis | | |
| | Süstekoha värvimuutus | | |
| | Süstekoha põletik | | |
| | Süstekoha nekroos | Harv | |
| | Uuringud | Kehatemperatuuri tõus | Sage |
| | | Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine | |
| Aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine | | | |
| Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine | | | |
| Hemoglobiini vähenemine | | | |
| Vereliistakute arvu vähenemine | | Aeg-ajalt | |
| Valgete vereliblede arvu vähenemine | | Sage | |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | Sage | |

*Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4).

[†] Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Gripilaadsed sümptomid

47%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 13%-l platseebot manustanud patsientidest esines gripilaadne haigus. Gripilaadsete sümptomite (nt gripilaadne haigus, külmavärinad, hüperpüreesia, lihas-skeleti valu, müalgia, valu, püreesia) esinemine oli kõige sagedasem ravi alguses ning taandus tavaliselt esimese 6 kuu jooksul. 90%-l patsientidest, kes gripilaadsetest sümptomitest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Tõsiseid sümptomeid ei esinenud. Vähem kui 1% patsientidest, kes ADVANCE-uuringu platseebokontrollitud etapi jooksul Plegridy't manustasid, katkestasid ravi gripilaadsete sümptomite tõttu. Avatud uuringus beetainterferoonravilt Plegridy kasutamisele üle viidud patsientidega hinnati profülaktiliselt ravitud gripilaadsete sümptomite tekkimise aega ja kestust. Gripilaadsete sümptomitega patsientidel oli sümptomite tekkimiseni kuluva aja mediaan 10 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 7 kuni 16 tundi) alates süstimisest ja kestuse mediaan 17 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 12 kuni 22 tundi).

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest (nt süstekoha erüteem, valu, sügelus või ödeem) teatas 66% patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 11% platseebot manustanud patsientidest. Süstekoha reaktsioon, millest kõige sagedamini teatati, oli süstekoha erüteem. 95%-l patsientidest, kes süstekoha reaktsioonidest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Ühel patsiendil 1468-st, kes manustasid kliinilise uuringu käigus Plegridy't, tekkis süstekoha nekroos, mis paranes standardse meditsiinilise ravi järel.

Maksa transaminaaside aktiivsuse muutused

Maksa transaminaasi aktiivsus tõusis Plegridy't manustavatel patsientidel rohkem kui platseebot manustavatel patsientidel. Valdav osa ensüümi sisalduse suurenemistest oli alla 3 korra üle normivahemiku ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemisest (üle 5 korra kõrgem normivahemiku ülemisest piirist) teatati vastavalt 1%-l ja vähem kui 1%-l platseebot manustanud patsientidest ning 2%-l ja vähem kui 1%-l Plegridy't manustanud patsientidest. Kahel patsiendil, kellel oli kõrvalekaldeid varasemates maksaanalüüsidest enne Plegridy manustamist kliiniliste uuringute käigus, täheldati maksa transaminaaside ja bilirubiini sisalduse suurenemist vereseerumis. Mõlemal juhul taandusid nähud pärast Plegridy-ravi katkestamist.

Hematoloogilised häired

7%-l Plegridy't ja 1%-l platseebot manustavatest patsientidest täheldati valgete vereliblede hulga vähenemist $< 3,0 \times 10^9/l$. Plegridy'ga ravitud patsientidel jäi valgete vereliblede keskmine hulk normaalsesse piiridesse. Valgete vereliblede hulga vähenemist ei seostatud suurema infektsiooniriski või tõsiste infektsioonidega. Lümfotsüütide hulga ($< 0,5 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) ($< 1\%$), neutrofiilide hulga ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($< 1\%$) ja trombotsüütide hulga ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane. Plegridy'ga ravitud patsientidel teatati kahest tõsisest juhtumist: ühel patsiendil ($< 1\%$) esines raske trombotsütopeenia (trombotsüütide hulk $< 10 \times 10^9/l$) ning teisel patsiendil ($< 1\%$) raske neutropeenia (neutrofiilide hulk $< 0,5 \times 10^9/l$). Mõlema patsiendi vererakkude hulk taastus pärast Plegridy-ravi katkestamist. Plegridy'ga ravitud patsientidel täheldati punaste vereliblede keskmise hulga mõningast vähenemist. Punaste vereliblede hulga ($< 3,3 \times 10^{12}/l$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 16%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ja 14%-l platseebot manustanud patsientidest. Vähem kui 1%-l Plegridy'ga ravitud patsientidest esines tõsine ülitundlikkusreaktsioon (nt angioödeem, urtikaaria), mis kadus kohe pärast antihistamiin- ja/või kortikosteroidravi.

Depressioon ja suitsiidimõtted

Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustavas rühmas 8%. Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemine oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustanud patsientidel ühtviisi madal (< 1%).

Krambihood

Krambihoogude esinemine oli ühtviisi madal nii Plegridy'ga (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseeboga ravitud patsientidel (mõlemas rühmas < 1%).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beetainterferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beetainterferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsient jälgimiseks hospitaliseerida ja vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained; immunostimulaatorid; interferoonid, ATC-kood: L03AB13

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 000 Da metoksüpolüetüleenglükooli molekulile, kasutades O-2-metüülpropioonilaldehydi (20 kDa mPEG-O-2-metüülpropioonilaldehyd) asendusastmega 1 mool polümeeri 1 mooli valgu kohta. Keskmise molekulmass on umbes 44 kDa, millest valguosa moodustab ligikaudu 23 kDa.

Toimemehhanism

Beeta-1a peginterferooni täielik toimemehhanism *sclerosis multiplex*'i (SM) puhul pole teada. Plegridy seostub rakkude pinnal I tüüpi interferooni retseptoriga ning algatab rakusiseste protsesside jada, mille tulemusena reguleeritakse interferoonile reageeriva geeni ekspressiooni. Plegridy võib muuhulgas vahendada järgmisi bioloogilisi toimeid: põletikuvastaste tsütokiinide (nt IL-4, IL-10, IL-27) hulga suuremaks ja põletikutsütokiinide (nt IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) hulga väiksemaks reguleerimine ning aktiveeritud T-rakkude üle vere-aju barjääri liikumise takistamine. Samas võivad olla kaasatud ka muud mehhanismid. Ei ole teada, kas Plegridy toimemehhanismi vahendatakse SM-i korral samade teede kaudu nagu eespool kirjeldatud bioloogilisi toimeidki, kuna SM-i patofüsioloogiat mõistetakse ainult osaliselt.

Farmakodünaamilised toimed

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 kDa metoksüpolüetüleenglükooli molekulile N-terminaalse otsa aminohappe jääkide alfa-aminorühmas.

Interferoonid on looduslike valkude rühm, mida toodetakse rakkudes vastusena bioloogilistele ja keemilistele mõjutustele ning mis vahendavad mitmesuguseid antiviruseid, antiproliferatiivseid ja immuunmoduleerivaid rakkude toimeid. Plegridy farmakoloogilised omadused vastavad beeta-1a interferooni omadustele ning neid arvatakse vahendatakse molekuli valgulise osa kaudu.

Farmakodünaamilisi reaktsioone hinnati mõttes interferoonile reageerivate geenide indutseerimise mõõtmise teel, sh neid, mis kodeerivad 2',5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2',5'-OAS), müksoviirusele resistentse valguga A (MxA), mitmesuguse kemokiini ja tsütokiini ning neopteriini (D-erütro-1,2,3,-trihüdroksüpropüülpteriin), mis on interferooni indutseeritava ensüümi GTP-tsüklohüdrolaas-I produkt. Geenide indutseerimine oli tervetel uuritavatel inimestel Plegridy puhul tiptaseme ja toime (kontsentratsioonikõvera aluse pindala) poolest mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes suurem, kui mõlemat manustati aktiivsuse põhjal samas annuses (6 MIU). Plegridy säilitas ja pikendas seda reaktsiooni – nimetatud näitajad püsisid kõrgemad kuni 15 päeva, mittepegüleeritud beeta-1a interferooni puhul aga 4 päeva. Nii tervetel katsealustel kui ka *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda Plegridy'ga raviti, täheldati neopteriini kontsentratsiooni suurenemist, kusjuures see püsis ja pikenes üle 10 päeva võrreldes mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga saavutatud 5 päevaga. Pärast kahepäevast annustamist langes neopteriini kontsentratsioon tagasi algtasemele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Plegridy efektiivsust ja ohutust hinnati ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel 2-aastase randomiseeritud topeltblindi kliinilise uuringu esimese aasta platseebokontrollitud etapi põhjal (ADVANCE-uuring). 1512 patsienti randomiseeriti ning neile süstiti iga 2 (n = 512) või 4 (n = 500) nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't või platseebot (n = 500).

Peamine vaadeldav tulemus 1 aasta möödudes oli haiguse ägenemise määr aasta lõikes. Tabelis 2 on toodud uuringu kavand ja patsientide demograafilised andmed.

Kliinilise efektiivsuse/ohutuse uuringute kohta, milles võrreldakse omavahel pegüleeritud beeta-1a interferooni mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga, või patsientide mittepegüleeritud interferoonilt pegüleeritud interferoonile vahetamise kohta pole andmeid.

Tabel 2: uuringu kavand

| uuringu kavand | |
|---|--|
| Anamnees | Patsiendid, kes põevad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat <i>sclerosis multiplex</i> 'i, millel on viimase 3 aasta jooksul olnud vähemalt 2 ägenemist ja viimase aasta jooksul 1 ägenemine ning EDSS-i skoor $\leq 5,0$ |
| Jälgimisperiod | 1 aasta |
| Uuringu populatsioon | 83% patsientidest ei ole varem ravitud 47%-l patsientidest ≥ 2 ägenemist viimasel aastal 38%-l patsientidest oli algselt vähemalt 1 Gd+ kolle 92%-l patsientidest oli algselt ≥ 9 T2-kollet 16%-l patsientidest oli EDSS ≥ 4 17% patsientidest oli varem ravitud |
| Algsed tunnused | |
| Keskmine vanus (aastates) | 37 |
| Keskmine haiguse kestus / mediaan (aastates) | 3,6/2,0 |
| Keskmine ägenemiste arv viimase 3 aasta jooksul | 2,5 |
| Keskmine algne EDSS-i skoor | 2,5 |

EDSS: puude raskuse hindamise skaala (*Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: gadoliiniumiga küllastuv

Plegridy manustamine iga 2 nädala tagant vähendas oluliselt haiguse ägenemise määra ühe aasta lõikes (36%) võrreldes platseeboga (p = 0,0007) (tabel 3) – demograafiliste ja algsete haigustunnuste alusel määratletud alarühmades täheldati haiguse ägenemise määra pidevat vähenemist aasta lõikes. Samuti

vähendas Plegridy oluliselt haiguse ägenemise riski (39%) ($p = 0,0003$), 12 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (38%) ($p = 0,0383$) ning 24 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (*post-hoc*-analüüs) (54%) ($p = 0,0069$), uute või äsja suurenema hakanud T2 kollete arvu (67%) ($p < 0,0001$), Gd-küllastuvate kollete arvu (86%) ($p < 0,0001$) ja uute T1 hüpointensiivsete kollete arvu võrreldes platseeboga (53%) ($p < 0,0001$). Ravitoimet täheldati iga 2 nädala tagant manustatud 125-mikrogrammise Plegridy annuse korral juba 6 kuu möödudes ning uued või äsja suurenema hakanud T2 kolded vähenesid võrreldes platseeboga 61% ($p < 0,0001$). Mis puutub haiguse ägenemisse ja MRT tulemustesse, siis võis 1 aasta möödudes märgata Plegridy 125-mikrogrammise annuse manustamisel iga kahe nädala tagant arvuliselt suuremat ravitoimet kui Plegridy manustamisel iga nelja nädala tagant.

2 aasta möödudes saadud tulemused kinnitasid, et efektiivsus püsis ka pärast uuringu esimese aasta platseeboga kontrollitud etappi. Patsientidel, kes said Plegridy't iga 2 nädala tagant, täheldati tulemuste *post-hoc*-analüüsis statistiliselt olulist haiguse ägenemise määra vähenemist ühe aasta lõikes (24%, $p = 0,0209$), samuti haiguse ägenemise riski (24%, $p = 0,0212$) ja 24 nädala möödudes kinnitatud puude progresseerumise riski vähenemist (36%, $p = 0,0459$) ning MRT tulemuste positiivset muutust (uued/suurenevad T2 kolded 60%, Gd+ kolded 71% ja uued T1 hüpointensiivsed kolded 53%; $p < 0,0001$ kõikide puhul) võrreldes patsientidega, kellele manustati Plegridy't 2 aasta jooksul iga 4 nädala tagant. Jätku-uuringus ATAIN püsis Plegridy pikaajaline efektiivsus pideva raviga kuni 4 aasta jooksul, nagu näitasid SM-i haiguse aktiivsuse kliinilised ja MRT-ga mõõtmised. Kokku 1468 patsiendist 658 jätkas ravi Plegridy'ga vähemalt 4 aasta jooksul.

Selle uuringu tulemused on toodud tabelis 3.

Tabel 3: kliinilised ja MRT tulemused

| | Platseebo | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 2 nädala tagant | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 4 nädala tagant |
|--|-------------------------|--|--|
| Kliinilised tulemused | | | |
| N | 500 | 512 | 500 |
| Ägenemise määr aasta lõikes | 0,397 | 0,256 | 0,288 |
| Kordajate suhe | | 0,64 | 0,72 |
| 95% CI | | 0,50...0,83 | 0,56...0,93 |
| P-väärtus | | $p = 0,0007$ | $p = 0,0114$ |
| Ägenemisjuhtudega patsientide osakaal | 0,291 | 0,187 | 0,222 |
| HR | | 0,61 | 0,74 |
| 95% CI | | 0,47...0,80 | 0,57...0,95 |
| P-väärtus | | $p = 0,0003$ | $p = 0,020$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 12 nädala jooksul* | 0,105 | 0,068 | 0,068 |
| HR | | 0,62 | 0,62 |
| 95% CI | | 0,40...0,97 | 0,40...0,97 |
| P-väärtus | | $p = 0,0383$ | $p = 0,0380$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 24 nädala jooksul* | 0,084 | 0,040 | 0,058 |
| HR | | 0,46 | 0,67 |
| 95% CI | | (0,26...0,81) | (0,41...1,10) |
| P-väärtus | | $p = 0,0069$ | $p = 0,1116$ |
| MRT tulemused | | | |
| N | 476 | 457 | 462 |
| Uute või äsja suurenema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 13,3 [6,0] (0...148) | 4,1 [1,0] (0...69) | 9,2 [3,0] (0...113) |

| | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Kolde keskmine suhe (95% CI) P-väärtus | | 0,33 (0,27, 0,40) p ≤ 0,0001 | 0,72 (0,60, 0,87) p = 0,0008 |
| Gd-küllastuvate kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 1,4 [^] [0,0] (0...39) | 0,2 [0,0] (0...13) | 0,9 [0,0] (0...41) |
| Vähennemise % platseeboga võrreldes P-väärtus | | 86 p < 0,0001 | 36 p = 0,0738 |
| T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 3,8 [1,0] (0...56) | 1,8 [0,0] (0...39) | 3,1 [1,0] (0...61) |
| Vähennemise % platseeboga võrreldes P-väärtus | | 53 p < 0,0001 | 18 0,0815 |

HR: riskisuhe

CI: usaldusvahemik

*Püsisvat puude progresseerumist määratleti vähemalt 1-punktise suurenemisega algse EDSS-i skoori ≥ 1 suhtes või 1,5-punktise suurenemisega patsientide puhul, kelle algne EDSS-i skoor oli 0 ning püsis nii 12 või 24 nädalat.

[^]n = 477

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle varasem SM-i ravi ebaõnnestus.

Aktiivsema haigusega patsientide alarühmas määratleti efektiivsust haiguse ägenemise ja MRT-kriteeriumite põhjal järgmiselt, järgmiste efektiivsuse tulemustega:

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 1 ägenemine ja ≥ 9 T2-kollet või ≥ 1 Gd+ kolle (n = 1401), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,39, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,29 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,25.

Selle alarühma tulemused vastasid kogu populatsiooni tulemustele.

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 2 ägenemist ja vähemalt 1 Gd+ kolle (n = 273), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,47, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,35 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,33.

Selle alarühma tulemused vastasid arvuliselt kogu populatsiooni tulemustele, kuid olid statistiliselt ebaolulised.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Plegridy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *sclerosis multiplex*'i ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Beeta-1a peginterferooni seerumi poolväärtusaeg on mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes pikem. Tervete katsealustega tehtud ühe ja mitme annusega uuringus täheldati, et beeta-1a peginterferooni kontsentratsioon seerumis on vahemikus 63...188 mikrogrammi annusega proportsionaalne. *Sclerosis multiplex*'i põdevate patsientide puhul täheldati samasuguseid farmakokineetilisi omadusi kui tervete katsealuste puhulgi.

Imendumine

Pärast beeta-1a peginterferooni subkutaanset manustamist *sclerosis multiplex*'i põdevatele patsientidele saavutas toimeaine tippkontsentratsiooni 1...1,5 päeva pärast annuse manustamist. Täheldati, et C_{max} (keskmine ± SE) oli 125 mikrogrammi iga kahe nädala tagant manustamise järel 280 ± 79 pg/ml. Subkutaanselt manustatud beeta-1a peginterferoon andis tulemuseks ligikaudu 4, 9 ja 13 korda kõrgemad väärtused (AUC_{168h}) ning ligikaudu 2, 3,5 ja 5 korda kõrgema C_{max}-i, kui manustatud oli vastavalt ühekordne 63-mikrogrammine (6 MIU), 125-mikrogrammine (12 MIU) ja 188-mikrogrammine (18 MIU) annus, võrreldes 30 mikrogrammi (6 MIU) mittepegüleeritud beeta-1a intramuskulaarse manustamisega.

Jaotumine

Pärast 125-mikrogrammiste annuste korduvat subkutaanset manustamist iga kahe nädala tagant oli biosaadavuse suhtes korrigeerimata jaotumismaht (keskmine \pm SE) 481 ± 105 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Plegridy eritub peamiselt uriiniga (neerude kaudu). PEG-osa kovalentne konjugeerimine valgule võib modifitseerimata valgu *in vivo* omadusi muuta, sh neerukliirensit ja proteolüüsi vähendada, pikendades nii ravimi poolväärtusaega vereringes. Beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on tervetel vabatahtlikel ligikaudu 2 korda pikem kui mittepegüleeritud beeta-1a interferooni poolväärtusaeg. *Sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel oli beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg $t_{1/2}$ (keskmine \pm SE) stabiilses olekus 78 ± 15 tundi. Beeta-1a peginterferooni keskmine kliirens stabiilses olekus oli $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Tervete ja erineva raskusastmega neerukahjustusega (kerge, mõõdukas ja raske neerukahjustus ning lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud) katsealustega tehtud uuring, kus katsealustele manustati ühekordne annus ravimit, näitas, et kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr 50 kuni ≤ 80 ml/min/1,73 m²), mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m²) ja raske (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr < 30 ml/min/1,73 m²) neerupuudulikkusega patsientidel suurenesid AUC ($13 \dots 62\%$) ja C_{\max} ($42 \dots 71\%$) normaalse neerutalitlusega katsealustega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr > 80 ml/min/1,73 m²) võrreldes väga vähe. Viimases staadiumis neeruhaigusega katsealustel, kes vajasis igal nädalal 2...3 korda hemodialüüsi, täheldati normaalse neerutalitlusega katsealustega sarnaseid AUC ja C_{\max} -i väärtusi. Iga hemodialüüs vähendas beeta-1a peginterferooni kontsentratsiooni umbes 24%, mis tähendab, et hemodialüüs väljutab beeta-1a peginterferooni osaliselt vereringest.

Maksatalitus

Maksapuudulikkusega patsientidel pole beeta-1a peginterferooni farmakokineetilisi omadusi hinnatud.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide kohta on piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Samas näitavad populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused (üle 65-aastastel patsientidel), et vanus ei mõjuta beeta-1a peginterferooni kliirensit.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud soo mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud rassi mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus

Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat subkutaanset manustamist reesusahvidele kuni 400-kordsetes (ravimiga kokkupuute, AUC põhjal) soovitatavates raviannustes ei täheldatud pärast esimest ja teist

iganädalast annust muid toimeid peale juba teadaolevate kergekujuliste farmakoloogiliste reaktsioonide, mis reesusahvidel beeta-1a interferooni suhtes tekkisid. Korduva annuse toksilisuse uuringud piirdusid 5 nädalaga, kuna ravimi toime vähenes oluliselt alates 3. nädalast, sest reesusahvidel tekkisid inimese beeta-1a interferooni vastased antikehad. Seetõttu ei saa Plegridy pikaajalise manustamise ohutust patsientidele nende uuringute põhjal hinnata.

Mutagenees

In vitro bakteriaalse pöörduva mutatsiooni (Amesi) testis ei täheldatud beeta-1a peginterferooni mutageensust, samuti ei täheldatud toimeaine klastogeensust inimese lümfotsüütide *in vitro* analüüsis.

Kartsinogeensus

Beeta-1a peginterferooni kartsinogeensust pole loomkatsetega uuritud. Arvestades beeta-1a interferooni kohta saadud olemasolevaid farmakoloogilisi andmeid ja beeta-interferooni kohta saadud kliinilisi andmeid, on kartsinogeensuse potentsiaal eeldatavalt madal.

Reproduktsioonitoksilisus

Beeta-1a peginterferooni reproduktsioonitoksilisust pole tiinete loomade peal katsetatud. Reesusahvidel on tehtud mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga fertiilsuse ja arengu uuringuid. Väga suurte annuste korral täheldati loomadel anovulatoorseid ja aborti põhjustavaid toimeid. Puudub teave beeta-1a peginterferooni võimaliku toime kohta meeste viljakusele. Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat manustamist seksuaalselt küpsetele emastele ahvidele täheldati toimet menstruaaltsükli pikkusele ja progesteroonitasemele. Manustamise lõpetamisel toime menstruaaltsükli pikkusele kadus. Ei ole teada, kas neid mittekliinilisi andmeid võib inimestele üle kanda.

Teiste beeta-interferooni ühenditega tehtud uuringute andmed ei näita teratogeenset potentsiaali. Teavet beeta-1a interferooni toime kohta perinataalsel ja postnataalsel perioodil on piiratud hulgal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattriühüdraat
Jää-äädikhape
L-arginiinhüdrokloriid
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Plegridy't võib säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) kuni 30 päeva, eeldusel et seda ei hoita valguse käes. Kui Plegridy on kokku 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb see ära kasutada või minema visata. Kui pole selge, kas Plegridy't on üle 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb ravim ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lisateave ravimi toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitamise kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Plegridy süstel sisaldub ühekordselt kasutatavas vedru jõul töötavas pen-injektoris ehk Plegridy pen-injektoris. Pen-injektoris on bromobutüülkummist kolvi ning termoplastist ja polüpropüleenist jäiga nõelakaitsemega 1 ml klaasist (I tüüpi) süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Plegridy-ravi alustamise pakend sisaldab 1 x 63-mikrogrammist pen-süstlit (oranži etiketiga süstel, 1. annus) ning 1 x 94-mikrogrammist pen-süstlit (sinise etiketiga süstel, 2. annus), mis on asetatud suletud plastalusele.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIOGEN IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 125-mikrogrammine pen-süstel sisaldab 0,5 ml süstelahuses 125 mikrogrammi beeta-1a* peginterferooni (*peginterferonum beta-1a*).

Annus viitab beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa suurusele, võtmata arvesse lisatud PEG-osa.

*Toimeaine beeta-1a peginterferoon on beeta-1a interferooni kovalentne konjugaat, mida toodetakse hiina hamstri munasarjarakkudes ning mis konjugeeritakse 20 000-daltonisele (20 kDa) metoksüpolüetüleenglükoolile, kasutades O-2-metüülpropioon-aldehüüdi linkerit.

Selle ravimpreparaadi tugevust ei tohi võrrelda mõne teise samasse terapeutilisse klassi kuuluva pegüleeritud või mittepegüleeritud valgu tugevusega. Lisateave vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga süstel sisaldab 0,13 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge ja värvitu lahus, mille pH on 4,5...5,1.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Plegridy on näidustatud täiskasvanutel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arsti järelevalve all.

Plegridy efektiivsust on tõestatud võrdluses platseeboga. Puuduvad otsesed võrdlusandmed Plegridy ja mittepegüleeritud beeta-1a interferooni kohta või andmed Plegridy efektiivsuse kohta pärast üleminekut mittepegüleeritud beeta interferoonilt. Seda tuleb arvestada, kui patsientidel vahetatakse pegüleeritud interferoonid mittepegüleeritud interferoonide vastu. Vt ka lõik 5.1.

Annustamine

Soovitav Plegridy annus on 125 mikrogrammi manustatuna subkutaanselt iga 2 nädala (14 päeva) tagant.

Ravi alustamine

Tavaliselt on soovitatav alustada ravi 63 mikrogrammiga (1. annus, 0-päeval), suurendada seda 94 mikrogrammile (2. annus, 14. päeval), saavutada täisannus 125 mikrogrammi (3. annus, 28. päeval) ja jätkata seejärel iga 2 nädala (14 päeva) järel täisannuse manustamist (125 mikrogrammi) (vt tabel 1). Ravi alustamise pakend sisaldab esimest 2 annust (63 mikrogrammi ja 94 mikrogrammi).

Tabel 1: tiitrimise graafik ravi alustamisel

| Annus | Aeg* | Kogus (mikrogrammid) | Pen-süstli etikett |
|----------|----------|----------------------|--------------------|
| 1. annus | 0-päev | 63 | Oranž |
| 2. annus | 14. päev | 94 | Sinine |
| 3. annus | 28. päev | 125 (täisannus) | Hall |

*Annustatakse iga 2 nädala (14 päeva) tagant

Annuse tiitrimine ravi alustamisel võib aidata leevendada gripilaadseid sümptomeid, mis võivad interferooniravi alguses esineda. Põletiku-, valu- ja/või palavikuvastaste ravimite profülaktiline ja Plegridy' ga samaaegne kasutamine võib interferooniravi ajal esineda võivaid gripilaadseid sümptomeid ära hoida või leevendada (vt lõik 4.8).

Kui mõni annus jääb vahele, tuleb see manustada kohe kui võimalik.

- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on üle 7 päeva aega: patsient peab kohe vahelejäänud annuse manustama. Seejärel võib jätkata ravi järgmise plaanitud annusega.
- Kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on vähem kui 7 päeva aega: patsient peab looma uue 2-nädalase annustamisgraafiku, alustades vahelejäänud annuse manustamise päevast. Patsient ei tohi manustada vähem kui 7 päeva jooksul kaht Plegridy annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Plegridy ohutust ja efektiivsust üle 65-aastastel patsientidel ei ole piisavalt uuritud, kuna kliinilistesse uuringutesse kaasatud eakate arv on piiratud.

Neerupuudulikkus

Kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkuse ning viimases staadiumis neeruhaiguse uuringu andmete kohaselt ei ole vaja neerupuudulikkusega patsientide annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Plegridy't ei ole maksapuudulikkusega patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Plegridy ohutus ja efektiivsus *sclerosis multiplex*'i põdevatel lastel ja noorukitel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Plegridy on mõeldud subkutaanselt kasutamiseks.

Tervishoiutöötaja peaks õpetama patsienti enesele õigesti pen-süstli abil subkutaanset süsti manustama. Patsientidel tuleb paluda subkutaansete süstide süstek kohta muuta. Tavalised subkutaansete süstide jaoks sobivad süstekohad on kõht, käsivars ja reis.

Kõigi Plegridy pen-süstlite külge on kinnitatud nõel. Pen-süstlid on mõeldud üksnes ühekordseks kasutamiseks ja need tuleb pärast kasutamist minema visata.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Külmkapist välja võetud Plegridy'1 tuleb lasta enne süstimist toatemperatuurile soojeneda (umbes 30 minutit). Plegridy soojendamiseks ei tohi kasutada väliseid soojusallikaid, nagu kuum vesi.

Plegridy pen-süstlit tohib kasutada üksnes siis, kui Plegridy pen-süstli süstimise oleku aknas on näha rohelist triipe. Plegridy pen-süstlit ei tohi kasutada, kui vedelik on värvunud, hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi. Ravimiaknas olev vedelik peab olema selge ja värvitu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või peginterferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ravi alustamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Raske depressiooni ja/või suitsiidimõtetega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud maksa transaminaaside taseme tõusust vereseerumis, hepatiidi või autoimmuunse hepatiidi tekkest ja harvadel juhtudel raske maksapuudulikkuse esinemisest. Plegridy kasutamisel on täheldatud maksaensüümide taseme tõusu. Patsiente tuleb maksakahjustuse nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Depressioon

Plegridy manustamisel patsientidele, kes on kannatanud depressiivsete häirete all, tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.3). Depressiooni esinemissagedus on suurem *sclerosis multiplex*'i põdevas populatsioonis ja interferooni kasutamise korral. Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid ravimi välja kirjutanud arsti viivitamatult mis tahes depressioonisümptomitest ja/või enesetapumõtetest.

Patsiendid, kellel täheldatakse depressiooni, peavad olema ravi ajal kõrgendatud järelevalve all ning saama vastavat ravi. Kaaluda tuleb Plegridy'ga ravi katkestamist (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Beeta-interferooni, sh Plegridy'ga ravimisel on harvadel juhtudel teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi beeta-1a peginterferooniga katkestada (vt lõik 4.8).

Süstekoha reaktsioonid

Beeta-interferooni subkutaansel kasutamisel on teatatud süstekoha reaktsioonide, sh süstekoha nekroosi esinemisest. Süstekoha reaktsioonide esinemisrisi minimeerimiseks tuleb patsientidele aseptilise süstimistehnika kohta juhtnõore jagada. Kui patsient manustab ravimit iseendale, tuleb seda aeg-ajalt järelevalve all teha, eriti kui on ilmnunud süstekoha reaktsioone. Kui patsiendil tekivad nahareaktsioonid, millega võivad kaasneda süstekoha paistetused või vedeliku immitsemine süstekohast, tuleb patsiendil soovitada arsti poole pöörduda. Ühel kliiniliste uuringute käigus Plegridy'ga ravitud patsiendil esines süstekoha nekroos. Kui nekroos esineb ühes kohas, oleneb ravi katkestamine nekroosi ulatusest (vt lõik 4.8).

Perifeersete vererakkude hulga vähenemine

Beeta-interferooni manustavatel patsientidel on teatatud perifeersete vererakkude hulga vähenemisest kõigis rakuliinides, sh harvaesinevast pantsütopeeniast ja rasket trombotsütopeeniast. Plegridy'ga ravitud patsientidel on täheldatud tsütopeeniaid, sh harvaesinevat raskekujulist neutropeeniast ja trombotsütopeeniast. Patsiente tuleb perifeersete vererakkude hulga vähenemise sümptomite või nähtude suhtes jälgida (vt lõik 4.8).

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatidega ravimisel on teatatud nefrootilise sündroomi juhtumitest, mille aluseks on erinevad nefropaatiad, sealhulgas kollapseeruv fokaal-segmentaarne glomeruloskleroos (FSGS), minimaalsete muutustega haigus (MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (MGN). Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Soovitav on perioodiliselt jälgida haiguse varajaste nähtude või sümptomite, nagu ödeem, proteiinuuria ja neerutalitluse halvenemine, esinemist, eriti suurema neeruhaiguse riskiga patsientide puhul. Nefrootilist sündroomi peab kohe ravima ning kaaluda tuleb Plegridy-ravi katkestamist.

Raske neerupuudulikkus

Plegridy manustamisel raske neerupuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on teatatud TMA esinemisest, mis avaldub trombootilise trombotsütopeenilise purpura (TTP) või hemolüütilise ureemilise sündroomina (HUS), sh surmaga lõppenud juhtumid. Juhtumitest teatati ravi käigus erineval ajal ning need võivad esineda mitu nädalat kuni mitu aastat pärast beeta-interferooniravi alustamist. Varaste kliiniliste nähtude hulka kuuluvad trombotsütopeenia, algav hüpertensioon, palavik, kesknärvisüsteemi sümptomid (nt segasus, parees) ning neerutalitluse halvenemine. TMA-le viitavad laboratoorsed leiud hõlmavad vereliistakute arvu vähenemist, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) sisalduse suurenemist hemolüüsi tõttu ja skistotsüütide (lõhenenud erütrotsüütide) arvu suurenemist vereäiges. Seega on soovitatav TMA kliiniliste nähtude täheldamise korral vereliistakute taset, seerumi LDH-d, vereäigeid ja neerutalitlust põhjalikumalt analüüsida. TMA diagnoosimisel on nõutav kohene ravi (kaaludes vereplasma vahetust) ning Plegridy-ravi on soovitatav viivitamatult katkestada.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Interferoonide kasutamisel võivad tekkida muutused laboratoorsetes analüüsides. Lisaks tavapärastele *sclerosis multiplex*'iga patsiendi jälgimises kasutatavatele analüüsides on soovitatav määrata nii enne Plegridy-ravi alustamist, vahetult pärast ravi algust regulaarsete intervallidega kui ka kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt ravi ajal täisvere analüüs koos verevalemiga ja trombotsüütide arv ning teha biokeemilised analüüsid, kaasa arvatud maksafunktsiooni testid (nt määrata aspartaataminotransferaasi (ASAT) jaalaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus).

Müelosupressiooniga patsientidel võib osutada vajalikuks sagedasem verepildi ja trombotsüütide arvu kontroll.

Beeta-interferooni sisaldavate ravimpreparaatide kasutamisel on täheldatud hüpötüreoidismi ja hüpertüreoidismi esinemist. Varasemate kilpnäärme talitlushäiretega patsientidele või kliinilise näidustuse korral on soovitatav teha regulaarseid kilpnäärmefunktsiooni teste.

Krambid

Plegridy manustamisel patsientidele, kellel on varem olnud krampe ja antiepileptikumide saavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik, eriti kui epilepsia ravi antiepileptikumidega ei allu piisavalt kontrollile (vt lõik 4.8).

Südamehaigus

Beeta-interferooniga ravitavatel patsientidel on teatatud südamehaiguse süvenemisest. Kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissagedus oli Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) ja platseebot manustanute ravirühmades sarnane (mõlemas rühmas 7%). ADVANCE-uuringus Plegridy'ga ravitud patsientidel tõsisest kardiovaskulaarsetest juhtumitest ei teatatud. Sellegipoolest tuleb olemasoleva tõsise südamehaigusega (nt südame paispuudulikkus, pärgarteri haigus või arütmia) patsiente eriti ravi alguses hoolikalt südamehaiguse süvenemise suhtes jälgida.

Immunogeensus

Patsientidel võivad tekkida Plegridy vastased antikehad. Kuni 2 aastat Plegridy-ravi saanud patsientidelt saadud andmete kohaselt esinevad beeta-1a peginterferooni beeta-1a interferooni hõlmava osa vastased püsivad neutraliseerivad antikehad umbes 1% (5/715) patsientidest. Neutraliseerivad antikehad võivad olla seotud kliinilise efektiivsuse langusega. Samas ei avaldanud beeta-1a peginterferooni interferooni hõlmava osa vastaste antikehade tekkimine ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele märgatavat mõju. Tuleb aga mainida, et analüüs oli immunogeensusist puudutavate juhtumite vähesuse tõttu piiratud.

3%-l patsientidest (18/681) tekkisid püsivad beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastased antikehad. Tehtud kliinilises uuringus ei avaldanud beeta-1a peginterferooni PEG-osa vastaste antikehade teke ohutusele ega kliinilisele efektiivsusele (sh haiguse ägenemise määr aasta lõikes, MRT-haiguskollete ja puude süvenemine) märgatavat mõju.

Maksapuudulikkus

Plegridy manustamisel raske maksapuudulikkusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik ja neid peab ravi ajal hoolikalt jälgima. Patsiente tuleb maksakahjustuse avastamiseks põhjalikult kontrollida ning olla ettevaatlik interferoonide ja teiste maksakahjustuse tekkega seostatud ravimpreparaatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Naatriumi sisaldus

Iga süstel sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, s.t see on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidele võib ägenemiste ajal manustada Plegridy't ja kortikosteroide. Inimestel ja loomadel on kirjeldatud maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsuse vähenemist interferoonide toimele. Plegridy't tuleb ettevaatlikult manustada koos kitsa terapeutilise indeksiga ja oluliselt maksa tsütokroom P450 eliminatsioonisüsteemist sõltuvate ravimitega, nt teatud antiepileptikumide ja antidepressantide klassid.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad Plegridy-ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedust planeerivat või rasedaks jäänud patsienti tuleb teavitada võimalikest ohtudest ja tuleb kaaluda Plegridy-ravi katkestamist (vt lõik 5.3). Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist kõrge retsidiivide oht, tuleb raseduse korral kaaluda Plegridy-ravi katkestamisele järgnevat raske retsidiivi tekkeriski võimaliku suurenenud spontaanse aborti riski suhtes.

Rasedus

Teave Plegridy kasutamise kohta raseduse ajal on piiratud. Kättesaadavad andmed näitavad spontaanse abordi riski võimalikku suurenemist. Ravi alustamine raseduse ajal on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas beeta-1a peginterferoon eritub rinnapiima. Rinnapiima saavale lapsele potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkeriski tõttu tuleb lõpetada kas rinnaga toitmine või Plegridy-ravi.

Fertiilsus

Beeta-1a peginterferooni toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomadel ilmsid väga suurte annuste korral anovulatoorsed toimed (vt lõik 5.3). Puudub teave beeta-1a peginterferooni toime kohta isaste loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed, mida seostatakse beeta-interferooni kasutamisega, võivad patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet mõjutada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad ravimiga seotud kõrvaltoimed (esinesid sagedamini kui platseebo puhul) 125 mikrogrammi Plegridy subkutaansel manustamisel iga 2 nädala tagant olid süstekoha erüteem, gripilaadne haigus, püreeksia, peavalu, müalgia, külmavärinad, süstekoha valu, asteenia, süstekoha sügelus ja artralgia.

Kõige sagedasem kõrvaltoime, mis viis ravi katkestamiseni patsientidel, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, oli gripilaadne haigus (< 1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes manustati kokku 1468 patsiendile Plegridy't kuni 278 nädala jooksul, mis on samaväärne 4217 patsiendiaastaga. 1285 patsienti raviti Plegridy'ga vähemalt 1 aasta jooksul, 1124 patsienti vähemalt 2 aasta jooksul, 947 patsienti vähemalt 3 aasta jooksul ja 658 patsienti vähemalt 4 aasta jooksul. ADVANCE-uuringu randomiseeritud kontrollimata etapist (2. aasta) saadud andmed ja jätku-uuringu ATTAİN andmed (ravi kestus kuni 4 aastat) on kooskõlas ADVANCE-uuringu 1-aastase platseebokontrollitud etapi andmetega.

Tabelis on toodud ravimiga seotud kõrvaltoimete (sagedasem esinemine kui platseebo puhul, võttes arvesse mõistlikku põhjuslikkuse võimalust) kokkuvõte, mille aluseks on andmed, mis pärinevad 512 patsiendilt, kellele manustati iga 2 nädala tagant subkutaanselt 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 500 patsiendilt, kellele manustati kuni 48 nädala jooksul platseebot.

Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esitatakse MedDRA eelistatud terminitega MedDRA-organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedust väljendavad järgmised kategooriad.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| MedDRA-organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Sageduskategooria |
|--|--|-----------------------|
| Vere- ja lümfisüsteemi häired | Trombotsütopeenia | Aeg-ajalt |
| | Trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpura / hemolüütiline ureemiline sündroom* | Harv |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkusreaktsioonid | Aeg-ajalt |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Väga sage |
| | Krambihood | Aeg-ajalt |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon [†] | Teadmata |
| Seedetrakti häired | Iiveldus | Sage |
| | Oksendamine | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Sügelus | Sage |
| | Urtikaaria | Aeg-ajalt |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | Müalgia | Väga sage |
| | Artralgia | |
| Neerude ja kuseteede häired | Nefrootiline sündroom, glomeruloskleroos | Harv |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha erütem | Väga sage |
| | Gripilaadne haigus | |
| | Pürektsia | |
| | Külmavärinad | |
| | Süstekoha valulikkus | |
| | Asteenid | |
| | Süstekoha sügelus | |
| | Hüpertermia | |
| | Valu | |
| | Süstekoha ödeem | |
| | Süstekoha kuumatunne | |
| | Süstekoha hematoom | |
| | Süstekoha lööve | |
| | Süstekoha paistetis | |
| | Süstekoha värvimuutus | |
| | Süstekoha põletik | |
| | Süstekoha nekroos | Harv |
| | Uuringud | Kehatemperatuuri tõus |
| Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| Aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| Gammaglutamüültransferaasi sisalduse suurenemine | | |
| Hemoglobiini vähenemine | | |
| Vereliistakute arvu vähenemine | | Aeg-ajalt |
| Valgete vereliblede arvu vähenemine | | Sage |
| Psühhiaatrilised häired | Depressioon | Sage |

*Beeta-interferooni sisaldavate ravimite ravimiklassile iseloomulik (vt lõik 4.4).

[†] Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Gripilaadsed sümptomid

47%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 13%-l platseebot manustanud patsientidest esines gripilaadne haigus. Gripilaadsete sümptomite (nt gripilaadne haigus, külmavärinad, hüperpüreksia, lihas-skeleti valu, müalgia, valu, püreksia) esinemine oli kõige sagedasem ravi alguses ning taandus tavaliselt esimese 6 kuu jooksul. 90%-l patsientidest, kes gripilaadsetest sümptomitest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Tõsiseid sümptomeid ei esinenud. Vähem kui 1% patsientidest, kes ADVANCE-uuringu platseebokontrollitud etapi jooksul Plegridy't manustasid, katkestasid ravi gripilaadsete sümptomite tõttu. Avatud uuringus beetainterferoonravilt Plegridy kasutamisele üle viidud patsientidega hinnati profülaktiliselt ravitud gripilaadsete sümptomite tekkimise aega ja kestust. Gripilaadsete sümptomitega patsientidel oli sümptomite tekkimiseni kuluva aja mediaan 10 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 7 kuni 16 tundi) alates süstimisest ja kestuse mediaan 17 tundi (kvartiilidevaheline vahemik 12 kuni 22 tundi).

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha reaktsioonidest (nt süstekoha erüteem, valu, sügelus või ödeem) teatas 66% patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ning 11% platseebot manustanud patsientidest. Süstekoha reaktsioon, millest kõige sagedamini teatati, oli süstekoha erüteem. 95%-l patsientidest, kes süstekoha reaktsioonidest teatasid, olid sümptomid kerged või mõõdukad. Ühel patsiendil 1468-st, kes manustasid kliinilise uuringu käigus Plegridy't, tekkis süstekoha nekroos, mis paranes standardse meditsiinilise ravi järel.

Maksa transaminaaside aktiivsuse muutused

Maksa transaminaasi aktiivsus tõusis Plegridy't manustavatel patsientidel rohkem kui platseebot manustavatel patsientidel. Valdav osa ensüümi sisalduse suurenemistest oli alla 3 korra üle normivahemiku ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN). Alaniinaminotransferaasi ja aspartaataminotransferaasi sisalduse suurenemisest (üle 5 korra kõrgem normivahemiku ülemisest piirist) teatati vastavalt 1%-l ja vähem kui 1%-l platseebot manustanud patsientidest ning 2%-l ja vähem kui 1%-l Plegridy't manustanud patsientidest. Kahel patsiendil, kellel oli kõrvalekaldeid varasemates maksaanalüüsidest enne Plegridy manustamist kliiniliste uuringute käigus, täheldati maksa transaminaaside ja bilirubiini sisalduse suurenemist vereseerumis. Mõlemal juhul taandusid nähud pärast Plegridy-ravi katkestamist.

Hematoloogilised häired

7%-l Plegridy't ja 1%-l platseebot manustavatest patsientidest täheldati valgete vereliblede hulga vähenemist $< 3,0 \times 10^9/l$. Plegridy'ga ravitud patsientidel jäi valgete vereliblede keskmine hulk normaalsesse piiridesse. Valgete vereliblede hulga vähenemist ei seostatud suurema infektsiooniriski või tõsiste infektsioonidega. Lümfotsüütide hulga ($< 0,5 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) ($< 1\%$), neutrofiilide hulga ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($< 1\%$) ja trombotsüütide hulga ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1\%$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane. Plegridy'ga ravitud patsientidel teatati kahest tõsisest juhtumist: ühel patsiendil ($< 1\%$) esines raske trombotsütopeenia (trombotsüütide hulk $< 10 \times 10^9/l$) ning teisel patsiendil ($< 1\%$) raske neutropeenia (neutrofiilide hulk $< 0,5 \times 10^9/l$). Mõlema patsiendi vererakkude hulk taastus pärast Plegridy-ravi katkestamist. Plegridy'ga ravitud patsientidel täheldati punaste vereliblede keskmise hulga mõningast vähenemist. Punaste vereliblede hulga ($< 3,3 \times 10^{12}/l$) võimaliku kliinilise tähtsusega vähenemine oli Plegridy't ja platseebot manustanud patsientidel sarnane.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 16%-l patsientidest, kes manustasid iga 2 nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't, ja 14%-l platseebot manustanud patsientidest. Vähem kui 1%-l Plegridy'ga ravitud patsientidest esines tõsine ülitundlikkusreaktsioon (nt angioödeem, urtikaaria), mis kadus kohe pärast antihistamiin- ja/või kortikosteroidravi.

Depressioon ja suitsiidimõtted

Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustavas rühmas 8%. Depressiooni ja suitsiidimõtetega seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemine oli nii Plegridy't (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseebot manustanud patsientidel ühtviisi madal (< 1%).

Krambihood

Krambihoogude esinemine oli ühtviisi madal nii Plegridy'ga (125 mikrogrammi iga 2 nädala tagant) kui ka platseeboga ravitud patsientidel (mõlemas rühmas < 1%).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beetainterferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beetainterferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsient jälgimiseks hospitaliseerida ja vajadusel rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained; immunostimulaatorid; interferoonid, ATC-kood: L03AB13

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 000 Da metoksüpolüetüleenglükooli molekulile, kasutades O-2-metüülpropioonilaldehydi (20 kDa mPEG-O-2-metüülpropioonilaldehyd) asendusastmega 1 mool polümeeri 1 mooli valgu kohta. Keskmise molekulmass on umbes 44 kDa, millest valguosa moodustab ligikaudu 23 kDa.

Toimemehhanism

Beeta-1a peginterferooni täielik toimemehhanism *sclerosis multiplex*'i (SM) puhul pole teada. Plegridy seostub rakkude pinnal I tüüpi interferooni retseptoriga ning algatab rakusiseste protsesside jada, mille tulemusena reguleeritakse interferoonile reageeriva geeni ekspressiooni. Plegridy võib muuhulgas vahendada järgmisi bioloogilisi toimeid: põletikuvastaste tsütokiinide (nt IL-4, IL-10, IL-27) hulga suuremaks ja põletikutsütokiinide (nt IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) hulga väiksemaks reguleerimine ning aktiveeritud T-rakkude üle vere-aju barjääri liikumise takistamine. Samas võivad olla kaasatud ka muud mehhanismid. Ei ole teada, kas Plegridy toimemehhanismi vahendatakse SM-i korral samade teede kaudu nagu eespool kirjeldatud bioloogilisi toimeidki, kuna SM-i patofüsioloogiat mõistetakse ainult osaliselt.

Farmakodünaamilised toimed

Plegridy on beeta-1a interferoon, mis on konjugeeritud ühele lineaarsele 20 kDa metoksüpolüetüleenglükooli molekulile N-terminaalse otsa aminohappe jääkide alfa-aminorühmas.

Interferoonid on looduslike valkude rühm, mida toodetakse rakkudes vastusena bioloogilistele ja keemilistele mõjutustele ning mis vahendavad mitmesuguseid antiviruseid, antiproliferatiivseid ja immuunmoduleerivaid rakkude toimeid. Plegridy farmakoloogilised omadused vastavad beeta-1a interferooni omadustele ning neid arvatakse vahendatakse molekuli valgulise osa kaudu.

Farmakodünaamilisi reaktsioone hinnati mõttes interferoonile reageerivate geenide indutseerimise mõõtmise teel, sh neid, mis kodeerivad 2',5'-oligoadenülaadi süntetaasi (2',5'-OAS), müksoviirusele resistentse valguga A (MxA), mitmesuguse kemokiini ja tsütokiini ning neopteriini (D-erütro-1,2,3,-trihüdroksüpropüülpteriin), mis on interferooni indutseeritava ensüümi GTP-tsüklohüdrolaas-I produkt. Geenide indutseerimine oli tervetel uuritavatel inimestel Plegridy puhul tiptaseme ja toime (kontsentratsioonikõvera aluse pindala) poolest mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes suurem, kui mõlemat manustati aktiivsuse põhjal samas annuses (6 MIU). Plegridy säilitas ja pikendas seda reaktsiooni – nimetatud näitajad püsisid kõrgemad kuni 15 päeva, mittepegüleeritud beeta-1a interferooni puhul aga 4 päeva. Nii tervetel katsealustel kui ka *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda Plegridy'ga raviti, täheldati neopteriini kontsentratsiooni suurenemist, kusjuures see püsis ja pikenes üle 10 päeva võrreldes mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga saavutatud 5 päevaga. Pärast kahepäevast annustamist langes neopteriini kontsentratsioon tagasi algtasemele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Plegridy efektiivsust ja ohutust hinnati ägenemiste ja remissioonidega kulgevat *sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel 2-aastase randomiseeritud topeltpimedada kliinilise uuringu esimese aasta platseebokontrollitud etapi põhjal (ADVANCE-uuring). 1512 patsienti randomiseeriti ning neile süstiti iga 2 (n = 512) või 4 (n = 500) nädala tagant 125 mikrogrammi Plegridy't või platseebot (n = 500).

Peamine vaadeldav tulemus 1 aasta möödudes oli haiguse ägenemise määr aasta lõikes. Tabelis 2 on toodud uuringu kavand ja patsientide demograafilised andmed.

Kliinilise efektiivsuse/ohutuse uuringute kohta, milles võrreldakse omavahel pegüleeritud beeta-1a interferooni mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga, või patsientide mittepegüleeritud interferoonilt pegüleeritud interferoonile vahetamise kohta pole andmeid.

Tabel 2: uuringu kavand

| uuringu kavand | |
|---|--|
| Anamnees | Patsiendid, kes põevad ägenemiste ja remissioonidega kulgevat <i>sclerosis multiplex</i> 'i, millel on viimase 3 aasta jooksul olnud vähemalt 2 ägenemist ja viimase aasta jooksul 1 ägenemine ning EDSS-i skoor $\leq 5,0$ |
| Jälgimisperiod | 1 aasta |
| Uuringu populatsioon | 83% patsientidest ei ole varem ravitud 47%-l patsientidest ≥ 2 ägenemist viimasel aastal 38%-l patsientidest oli algselt vähemalt 1 Gd+ kolle 92%-l patsientidest oli algselt ≥ 9 T2-kollet 16%-l patsientidest oli EDSS ≥ 4 17% patsientidest oli varem ravitud |
| Algsed tunnused | |
| Keskmine vanus (aastates) | 37 |
| Keskmine haiguse kestus / mediaan (aastates) | 3,6/2,0 |
| Keskmine ägenemiste arv viimase 3 aasta jooksul | 2,5 |
| Keskmine algne EDSS-i skoor | 2,5 |

EDSS: puude raskuse hindamise skaala (*Expanded Disability Status Scale*)

Gd+: gadoliiniumiga küllastuv

Plegridy manustamine iga 2 nädala tagant vähendas oluliselt haiguse ägenemise määra ühe aasta lõikes (36%) võrreldes platseeboga (p = 0,0007) (tabel 3) – demograafiliste ja algsete haigustunnuste alusel määratletud alarühmades täheldati haiguse ägenemise määra pidevat vähenemist aasta lõikes. Samuti

vähendas Plegridy oluliselt haiguse ägenemise riski (39%) ($p = 0,0003$), 12 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (38%) ($p = 0,0383$) ning 24 nädala möödudes kinnitatud püsiva puude progresseerumise riski (*post-hoc*-analüüs) (54%) ($p = 0,0069$), uute või äsja suurenema hakanud T2 kollete arvu (67%) ($p < 0,0001$), Gd-küllastuvate kollete arvu (86%) ($p < 0,0001$) ja uute T1 hüpointensiivsete kollete arvu võrreldes platseeboga (53%) ($p < 0,0001$). Ravitoimet täheldati iga 2 nädala tagant manustatud 125-mikrogrammise Plegridy annuse korral juba 6 kuu möödudes ning uued või äsja suurenema hakanud T2 kolded vähenesid võrreldes platseeboga 61% ($p < 0,0001$). Mis puutub haiguse ägenemisse ja MRT tulemustesse, siis võis 1 aasta möödudes märgata Plegridy 125-mikrogrammise annuse manustamisel iga kahe nädala tagant arvuliselt suuremat ravitoimet kui Plegridy manustamisel iga nelja nädala tagant.

2 aasta möödudes saadud tulemused kinnitasid, et efektiivsus püsis ka pärast uuringu esimese aasta platseeboga kontrollitud etappi. Patsientidel, kes said Plegridy't iga 2 nädala tagant, täheldati tulemuste *post-hoc*-analüüsis statistiliselt olulist haiguse ägenemise määra vähenemist ühe aasta lõikes (24%, $p = 0,0209$), samuti haiguse ägenemise riski (24%, $p = 0,0212$) ja 24 nädala möödudes kinnitatud puude progresseerumise riski vähenemist (36%, $p = 0,0459$) ning MRT tulemuste positiivset muutust (uued/suurenevad T2 kolded 60%, Gd+ kolded 71% ja uued T1 hüpointensiivsed kolded 53%; $p < 0,0001$ kõikide puhul) võrreldes patsientidega, kellele manustati Plegridy't 2 aasta jooksul iga 4 nädala tagant. Jätku-uuringus ATAIN püsis Plegridy pikaajaline efektiivsus pideva raviga kuni 4 aasta jooksul, nagu näitasid SM-i haiguse aktiivsuse kliinilised ja MRT-ga mõõtmised. Kokku 1468 patsiendist 658 jätkas ravi Plegridy'ga vähemalt 4 aasta jooksul.

Selle uuringu tulemused on toodud tabelis 3.

Tabel 3: kliinilised ja MRT tulemused

| | Platseebo | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 2 nädala tagant | 125 mikrogrammi Plegridy't iga 4 nädala tagant |
|--|-------------------------|--|--|
| Kliinilised tulemused | | | |
| N | 500 | 512 | 500 |
| Ägenemise määr aasta lõikes | 0,397 | 0,256 | 0,288 |
| Kordajate suhe | | 0,64 | 0,72 |
| 95% CI | | 0,50...0,83 | 0,56...0,93 |
| P-väärtus | | $p = 0,0007$ | $p = 0,0114$ |
| Ägenemisjuhtudega patsientide osakaal | 0,291 | 0,187 | 0,222 |
| HR | | 0,61 | 0,74 |
| 95% CI | | 0,47...0,80 | 0,57...0,95 |
| P-väärtus | | $p = 0,0003$ | $p = 0,020$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 12 nädala jooksul* | 0,105 | 0,068 | 0,068 |
| HR | | 0,62 | 0,62 |
| 95% CI | | 0,40...0,97 | 0,40...0,97 |
| P-väärtus | | $p = 0,0383$ | $p = 0,0380$ |
| Nende patsientide osakaal, kelle puhul kinnitati puude progresseerumist 24 nädala jooksul* | 0,084 | 0,040 | 0,058 |
| HR | | 0,46 | 0,67 |
| 95% CI | | (0,26...0,81) | (0,41...1,10) |
| P-väärtus | | $p = 0,0069$ | $p = 0,1116$ |
| MRT tulemused | | | |
| N | 476 | 457 | 462 |
| Uute või äsja suurenema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 13,3 [6,0] (0...148) | 4,1 [1,0] (0...69) | 9,2 [3,0] (0...113) |

| | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Kolde keskmine suhe (95% CI) P-väärtus | | 0,33 (0,27, 0,40) p ≤ 0,0001 | 0,72 (0,60, 0,87) p = 0,0008 |
| Gd-küllastuvate kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 1,4 [^] [0,0] (0...39) | 0,2 [0,0] (0...13) | 0,9 [0,0] (0...41) |
| Vähennemise % platseeboga võrreldes P-väärtus | | 86 p < 0,0001 | 36 p = 0,0738 |
| T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv [mediaan] (vahemik) | 3,8 [1,0] (0...56) | 1,8 [0,0] (0...39) | 3,1 [1,0] (0...61) |
| Vähennemise % platseeboga võrreldes P-väärtus | | 53 p < 0,0001 | 18 0,0815 |

HR: riskisuhe

CI: usaldusvahemik

*Püsisvat puude progresseerumist määratleti vähemalt 1-punktise suurenemisega algse EDSS-i skoori ≥ 1 suhtes või 1,5-punktise suurenemisega patsientide puhul, kelle algne EDSS-i skoor oli 0 ning püsis nii 12 või 24 nädalat.

[^]n = 477

Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle varasem SM-i ravi ebaõnnestus.

Aktiivsema haigusega patsientide alarühmas määratleti efektiivsust haiguse ägenemise ja MRT-kriteeriumite põhjal järgmiselt, järgmiste efektiivsuse tulemustega:

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 1 ägenemine ja ≥ 9 T2-kollet või ≥ 1 Gd+ kolle (n = 1401), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,39, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,29 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,25.

Selle alarühma tulemused vastasid kogu populatsiooni tulemustele.

- patsientide puhul, kellel oli eelmisel aastal ≥ 2 ägenemist ja vähemalt 1 Gd+ kolle (n = 273), oli haiguse ägenemise määr 1 aasta lõikes platseebo manustamisel 0,47, Plegridy manustamisel iga 4 nädala tagant 0,35 ning Plegridy manustamisel iga 2 nädala tagant 0,33.

Selle alarühma tulemused vastasid arvuliselt kogu populatsiooni tulemustele, kuid olid statistiliselt ebaolulised.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Plegridy'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *sclerosis multiplex*'i ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Beeta-1a peginterferooni seerumi poolväärtusaeg on mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga võrreldes pikem. Tervete katsealustega tehtud ühe ja mitme annusega uuringus täheldati, et beeta-1a peginterferooni kontsentratsioon seerumis on vahemikus 63...188 mikrogrammi annusega proportsionaalne. *Sclerosis multiplex*'i põdevate patsientide puhul täheldati samasuguseid farmakokineetilisi omadusi kui tervete katsealuste puhulgi.

Imendumine

Pärast beeta-1a peginterferooni subkutaanset manustamist *sclerosis multiplex*'i põdevatele patsientidele saavutas toimeaine tippkontsentratsiooni 1...1,5 päeva pärast annuse manustamist. Täheldati, et C_{max} (keskmine \pm SE) oli 125 mikrogrammi iga kahe nädala tagant manustamise järel 280 ± 79 pg/ml. Subkutaanselt manustatud beeta-1a peginterferoon andis tulemuseks ligikaudu 4, 9 ja 13 korda kõrgemad väärtused (AUC_{168h}) ning ligikaudu 2, 3,5 ja 5 korda kõrgema C_{max} -i, kui manustatud oli vastavalt ühekordne 63-mikrogrammine (6 MIU), 125-mikrogrammine (12 MIU) ja 188-mikrogrammine (18 MIU) annus, võrreldes 30 mikrogrammi (6 MIU) mittepegüleeritud beeta-1a intramuskulaarse manustamisega.

Jaotumine

Pärast 125-mikrogrammiste annuste korduvat subkutaanset manustamist iga kahe nädala tagant oli biosaadavuse suhtes korrigeerimata jaotumismaht (keskmine \pm SE) 481 ± 105 l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Plegridy eritub peamiselt uriiniga (neerude kaudu). PEG-osa kovalentne konjugeerimine valgule võib modifitseerimata valgu *in vivo* omadusi muuta, sh neerukliirensit ja proteolüüsi vähendada, pikendades nii ravimi poolväärtusaega vereringes. Beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on tervetel vabatahtlikel ligikaudu 2 korda pikem kui mittepegüleeritud beeta-1a interferooni poolväärtusaeg. *Sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel oli beeta-1a peginterferooni poolväärtusaeg $t_{1/2}$ (keskmine \pm SE) stabiilses olekus 78 ± 15 tundi. Beeta-1a peginterferooni keskmine kliirens stabiilses olekus oli $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Tervete ja erineva raskusastmega neerukahjustusega (kerge, mõõdukas ja raske neerukahjustus ning lõppstaadiumis neeruhaigusega isikud) katsealustega tehtud uuring, kus katsealustele manustati ühekordne annus ravimit, näitas, et kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr 50 kuni ≤ 80 ml/min/1,73 m²), mõõduka (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr 30 kuni < 50 ml/min/1,73 m²) ja raske (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr < 30 ml/min/1,73 m²) neerupuudulikkusega patsientidel suurenesid AUC (13...62%) ja C_{max} (42...71%) normaalse neerutalitlusega katsealustega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr > 80 ml/min/1,73 m²) võrreldes väga vähe. Viimases staadiumis neeruhaigusega katsealustel, kes vajasis igal nädalal 2...3 korda hemodialüüsi, täheldati normaalse neerutalitlusega katsealustega sarnaseid AUC ja C_{max} -i väärtusi. Iga hemodialüüs vähendas beeta-1a peginterferooni kontsentratsiooni umbes 24%, mis tähendab, et hemodialüüs väljutab beeta-1a peginterferooni osaliselt vereringest.

Maksatalitus

Maksapuudulikkusega patsientidel pole beeta-1a peginterferooni farmakokineetilisi omadusi hinnatud.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide kohta on piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Samas näitavad populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused (üle 65-aastastel patsientidel), et vanus ei mõjuta beeta-1a peginterferooni kliirensit.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud soo mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi käigus ei täheldatud rassi mõju beeta-1a peginterferooni farmakokineetilistele omadustele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus

Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat subkutaanset manustamist reesusahvidele kuni 400-kordsetes (ravimiga kokkupuute, AUC põhjal) soovitatavates raviannustes ei täheldatud pärast esimest ja teist

iganädalast annust muid toimeid peale juba teadaolevate kergekujuliste farmakoloogiliste reaktsioonide, mis reesusahvidel beeta-1a interferooni suhtes tekkisid. Korduva annuse toksilisuse uuringud piirdusid 5 nädalaga, kuna ravimi toime vähenes oluliselt alates 3. nädalast, sest reesusahvidel tekkisid inimese beeta-1a interferooni vastased antikehad. Seetõttu ei saa Plegridy pikaajalise manustamise ohutust patsientidele nende uuringute põhjal hinnata.

Mutagenees

In vitro bakteriaalse pöörduva mutatsiooni (Amesi) testis ei täheldatud beeta-1a peginterferooni mutageensust, samuti ei täheldatud toimeaine klastogeensust inimese lümfotsüütide *in vitro* analüüsis.

Kartsinogeensus

Beeta-1a peginterferooni kartsinogeensust pole loomkatsetega uuritud. Arvestades beeta-1a interferooni kohta saadud olemasolevaid farmakoloogilisi andmeid ja beeta-interferooni kohta saadud kliinilisi andmeid, on kartsinogeensuse potentsiaal eeldatavalt madal.

Reproduktsioonitoksilisus

Beeta-1a peginterferooni reproduktsioonitoksilisust pole tiinete loomade peal katsetatud. Reesusahvidel on tehtud mittepegüleeritud beeta-1a interferooniga fertiilsuse ja arengu uuringuid. Väga suurte annuste korral täheldati loomadel anovulatoorseid ja aborti põhjustavaid toimeid. Puudub teave beeta-1a peginterferooni võimaliku toime kohta meeste viljakusele. Pärast beeta-1a peginterferooni korduvat manustamist seksuaalselt küpsetele emastele ahvidele täheldati toimet menstruaaltsükli pikkusele ja progesteroonitasemele. Manustamise lõpetamisel toime menstruaaltsükli pikkusele kadus. Ei ole teada, kas neid mittekliinilisi andmeid võib inimestele üle kanda.

Teiste beeta-interferooni ühenditega tehtud uuringute andmed ei näita teratogeenset potentsiaali. Teavet beeta-1a interferooni toime kohta perinataalsel ja postnataalsel perioodil on piiratud hulgal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaatrihüdraat
Jää-äädikhape
L-arginiinhüdrokloriid
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Plegridy't võib säilitada toatemperatuuril (kuni 25°C) kuni 30 päeva, eeldusel et seda ei hoita valguse käes. Kui Plegridy on kokku 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb see ära kasutada või minema visata. Kui pole selge, kas Plegridy't on üle 30 päeva toatemperatuuril hoitud, tuleb ravim ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lisateave ravimi toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitamise kohta vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Plegridy süstel sisaldub ühekordselt kasutatavas vedru jõul töötavas pen-injektoris ehk Plegridy pen-injektoris. Pen-injektoris on bromobutüülkummist kolvi ning termoplastist ja polüpropüleenist jäiga nõelakaitsemega 1 ml klaasist (I tüüpi) süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Pakendi suurused: karp kahe 125-mikrogrammise pen-süstliga (halli etiketiga pen-süstlid), mis on asetatud plastist kaitsealusele.

Mitmikpakendid, mis sisaldavad 6 (3 pakendit, millest igaüks on 2 pen-süstlit) 125-mikrogrammist pen-süstlit (halli etiketiga pen-süstlid). Pakendis on 3 sisemist karpi. Igas sisemises karpis on 2 pen-süstlit, mis on asetatud plastist kaitsealusele.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIOGEN IDEC LIMITED
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/005
EU/1/14/934/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. juuli 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Biogen Inc.
250 Binney Street
Cambridge, MA 02142
USA

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park, NC 27709-4627
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE KARP

Süstlit sisaldav ravi alustamise pakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 63 mikrogrammi süstelahus süstlis
Plegridy 94 mikrogrammi süstelahus süstlis

peginterferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 63 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.
1 süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 94 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinühdrokloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Ravi alustamise pakend
1 63-mikrogrammine süstel
1 94-mikrogrammine süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Sisemisel kaanel olev tabel

Märke süstimise kohta
0-päev (63 mikrogrammi)
14. päev (94 mikrogrammi)
Kuupäev
Süstekoht

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Külmkapi puudumisel võib süstleid kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Plegridy 63

Plegridy 94

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE KARP

Pen-süstlit sisaldav ravi alustamise pakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 63 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis

Plegridy 94 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis

peginterferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 63 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

1 pen-süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 94 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinihüdrokloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Ravi alustamise pakend

1 63-mikrogrammine pen-süstel

1 94-mikrogrammine pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Sisemisel kaanel olev tabel

Märge süstimise kohta

0-päev (63 mikrogrammi)

14. päev (94 mikrogrammi)

Kuupäev

Süstekoht

ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Külmkapi puudumisel võib pen-süstleid kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Plegridy 63

Plegridy 94

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE KARP

125-mikrogrammine süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus süstlis
peginterferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 125 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaattriühüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinhüdrokloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2 süstlit

6 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Külmkapi puudumisel võib süstleid kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/003

EU/1/14/934/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Plegridy 125

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE KARP

125-mikrogrammine pen-süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis
peginterferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 125 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinhüdrokloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2 pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Külmkapi puudumisel võib pen-süstleid kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Plegridy 125

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLIMINE KARP

125-mikrogrammise pen-süstli mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis
peginterferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 125 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinhüdrokloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 pen-süstlit
Mitmikpakend: 6 (3 pakendit, millest igapähe on 2 pen-süstlit) 125-mikrogrammist pen-süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Külmkapi puudumisel võib pen-süstleid kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Plegridy 125

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEMINE KARP

125-mikrogrammise pen-süstli mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis
peginterferonum beta-1a

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 0,5 ml lahuses 125 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

3. ABIAINED

Naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinhüdrokloriid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

2 pen-süstlit. Mitmikpakendi osa, ei saa eraldi müüa.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

ava siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Külmkapi puudumisel võib pen-süstleid kuni 30 päeva toatemperatuuril (kuni 25°C) säilitada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/934/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Plegridy 125

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Süstlit sisaldava ravi alustamise pakendi topeltkaas

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 63 mikrogrammi süstelahus süstlis
Plegridy 94 mikrogrammi süstelahus süstlis

peginterferonum beta-1a

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Biogen Idec Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Ravi alustamise pakend

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

125-mikrogrammise süstli topeltkaas

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus süstlis

peginterferonum beta-1a

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Biogen Idec Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Süstlit sisaldava ravi alustamise pakendi etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Plegridy 63 mikrogrammi süst

Plegridy 94 mikrogrammi süst

peginterferonum beta-1a

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

125-mikrogrammise süstli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Plegridy 125 mikrogrammi süst

peginterferonum beta-1a

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Pen-süstlit sisaldava ravi alustamise pakendi etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Plegridy 63 mikrogrammi süst

Plegridy 94 mikrogrammi süst

peginterferonum beta-1a

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

125-mikrogrammise pen-süstli etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Plegridy 125 mikrogrammi süst

peginterferonum beta-1a

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Plegridy 63 mikrogrammi süstelahus süstlis
Plegridy 94 mikrogrammi süstelahus süstlis
Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus süstlis
Beeta-1a peginterferoon (*peginterferonum beta-1a*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Plegridy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Plegridy kasutamist
3. Kuidas Plegridy't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Plegridy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Plegridy süstimise juhised

1. Mis ravim on Plegridy ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Plegridy

Plegridy toimeaine on beeta-1a peginterferoon. Beeta-1a peginterferoon on interferooni muudetud pikatoimeline vorm. *Interferoonid* on kehas moodustuvad looduslikud ained, mis aitavad kaitsta infektsioonide ja haiguste eest.

Milleks Plegridy't kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks täiskasvanutel (üle 18-aastastel).

SM on pikaajaline haigus, mis mõjutab kesknärvisüsteemi, sh pea- ja seljaaju, mille puhul keha immuunsüsteem (loomulik kaitsevõime) kahjustab pea- ja seljaaju närve ümbritsevat kaitsekihti (müeliini). See takistab aju ja teiste kehaosade vahelist kommunikatsiooni, põhjustades SM-i sümptomeid. Patsientidel, kellel on retsidiveeruva kuluga MS, vahelduvad perioodid, kui haigus ei ole aktiivne (remissioon), perioodidega, kui haiguse sümptomid ägenevad (retsidiivid).

SM-i sümptomid on igal patsiendil erinevad. Nende hulka võivad kuuluda:

- tasakaalutuse tunne või peapööritus, kõndimishäired, liigeste jäikus ja spasmid, väsimus, näo, käte või jalgade tuimus;
- äge või krooniline valu, põie- või soolteprobleemid, seksuaalfunktsiooni häired ja nägemishäired;
- mõtlemis- ja keskendumisraskused, depressioon.

Kuidas Plegridy toimib

Plegridy puhul on täheldatud, et see takistab keha immuunsüsteemil pea- ja seljaaju kahjustada. See võib aidata ägenemiste arvu vähendada ja aeglustada SM-i mõju puude süvenemisele. Plegridy-ravi võib aidata vältida teie seisundi halvenemist, kuigi sellega ei ole võimalik SM-i välja ravida.

2. Mida on vaja teada enne Plegridy kasutamist

Ärge kasutage Plegridy't

- **Ärge kasutage Plegridy't:**
 - **kui olete** beeta-1a peginterferooni, beeta-1a interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**. Allergiliste reaktsioonide sümptomid vt lõik 4.
 - **kui teil on raske depressioon** või enesetapumõtted.
- **kui olete rase, ärge hakake Plegridy't kasutama.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Kui teil on või on olnud:**
 - **depressioon** või meeleoluhäired;
 - **enesetapumõtted.**
 - **Pidage nõu oma arstiga.** Arst võib teile sellegipoolest Plegridy määrata, kuid teda tuleb kindlasti varasemast depressioonist või sarnastest meeleoluhäiretest teavitada.
- **Kui teil on mõni allpool loetletud seisunditest:**
 - **tõsised maksa- või neeruprobleemid;**
 - **süstekoha ärritus**, mis võib viia naha ja kudede kahjustuseni (*süstekoha nekroos*). Kui olete süstimiseks valmis, järgige hoolikalt infolehe lõpus olevas lõigus 7 „*Plegridy süstimise juhised*” toodud juhiseid. See aitab vähendada süstekoha reaktsioonide riski;
 - **epilepsia** või muud krampidega kulgevad haigused, mis ravimitele ei allu;
 - **südameprobleemid**, mille sümptomitena võivad tekkida valu rinnus (*rinnaangiin*), seda eelkõige pärast füüsilist koormust, tursed pahkluu piirkonnas, hingeldus (*südame paispuudulikkus*) või ebaregulaarne südamerütm (*südamerütmi häired*);
 - **kilpnäärme probleemid;**
 - **valgete vereliblede või vereliistakute vähesus**, millega võib kaasneda suurenenud risk infektsioonide või verejooksu tekkeks.
 - Kui teil on mõni neist seisunditest, pidage enne Plegridy süstimist **nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega**. Nimetatud seisundid võivad Plegridy't kasutades süveneda.

Muud asjaolud, mida arvestada Plegridy kasutamisel

- Te peate andma vereanalüüse, et määrata vererakkude arv, vere keemiline koostis ja maksaensüümide tasemed. Neid analüüse tehakse enne, kui hakkate kasutama Plegridy't, regulaarselt pärast ravi alustamist Plegridy'ga, ja seejärel perioodiliselt ravi kestel, isegi kui teil konkreetseid sümptomeid ei esine. Need vereanalüüsid tehakse lisaks testidele, mida tehakse tavapäraselt hulgiskleroosi jälgimiseks.
- Teie kilpnäärme talitlust kontrollitakse regulaarselt või juhul kui arst peab seda vajalikuks teistel põhjustel.
- Ravi käigus võib väikestes veresoontes tekkida verehüübeid. Need verehüübed võivad kahjustada teie neerusid. See võib juhtuda mõni nädal kuni mitu aastat pärast Plegridy-ravi alustamist. Arst võib kontrollida teie vererõhku, verd (vereliistakute hulka) ja neerude talitlust.

Kui juhtute iseennast või kedagi teist Plegridy süstli nõelaga torkama, tuleb torkekohta **kohe** seebi ja veega pesta ning **võimalikult kiiresti arsti või meditsiiniõe poole pöörduda**.

Lapsed ja noorukid

Plegridy't **ei tohi** kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Plegridy ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas pole teada.

Muud ravimid ja Plegridy

Plegridy kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui kasutate ka ravimeid, mida eemaldab kehast valkude rühm nimega tsütokroom P450 (nt mõned epilepsia- või depressiooniravimid).

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti epilepsia- või depressiooniravimeid. See puudutab ka vabamüügist ostetud ravimeid.

Mõnikord peate teistele tervishoiutöötajatele meelde tuletama, et teid ravitakse Plegridy'ga. Näiteks kui teile määratakse teisi ravimeid või kui teile tehakse vereanalüüse, võib Plegridy teiste ravimite toimet või analüüsitulemusi mõjutada.

Rasedus ja imetamine

- **Ärge alustage ravi Plegridy'ga, kui olete rase.**
- **Kui arvate, et võite rasestuda**, on teil vaja kasutada Plegridy-ravi ajal rasestumisvastaseid vahendeid.
- **Kui kavatsete rasestuda või rasestute** Plegridy kasutamise ajal, rääkige sellest arstile. Te võite arstiga nõu pidada, kas ravi oleks vaja jätkata.
- **Kui soovite last Plegridy-ravi ajal imetada**, pidage enne seda nõu arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Plegridy võib teil südamepööratust tekitada (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Selle või mõne muu autojuhtimise võimet mõjutada võiva kõrvaltoime tekkimisel hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

Plegridy sisaldab naatriumi

Iga süstel sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, s.t see on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Plegridy't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus:

Üks Plegridy 125-mikrogrammine süst iga 14 päeva (kahe nädala) tagant. Võimaluse korral tuleb Plegridy't süstida iga kord samal päeval ja samal kellaajal.

Plegridy-ravi alustamine

Kui te pole Plegridy't varem kasutanud, võib arst teie annust järk-järgult suurendada, et saaksite Plegridy toimega enne täisannuse võtmist harjuda. Saate esmalt ravi alustamise pakendi, mis sisaldab esimest 2 süsti: üks oranž süstel 63 mikrogrammi Plegridy'ga (0-päevaks) ja üks sinine süstel 94 mikrogrammi Plegridy'ga (14. päevaks).

Seejärel saate ravi jätkamise pakendi, milles on hallid süstlid 125 mikrogrammi Plegridy'ga (28. päevaks ja seejärel iga kahe nädala tagant).

Lugege enne Plegridy kasutamist infolehe lõpus olevas lõigus 7 „Plegridy süstimise juhised“ toodud juhiseid.

Kasutage süstimiskuupäevade ülesmärkimiseks ravi alustamise pakendi kaane sisepinnale trükitud tabelit.

Iseenda süstimine

Plegridy on mõeldud naha alla süstimiseks (*subkutaanseks süstimiseks*). Muutke süstekohti. Ärge süstige mitu korda järjest samasse kohta.

Võite Plegridy't endale arsti abita ise süstida juhul, kui arst on seda teile õpetanud.

- Enne alustamist lugege ja järgige lõigus 7 „Plegridy süstimise juhised“ toodud juhiseid.
- **Kui teil tekib raskusi** süstli käsitlemisega, paluge arstilt või meditsiiniõelt abi.

Kui kaua tuleks Plegridy't kasutada

Arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Plegridy't kasutada. Tähtis on kasutada Plegridy't regulaarselt. Ärge tehke ravis muudatusi, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui te kasutate Plegridy't rohkem kui ette nähtud

Peaksite saama ainult ühe Plegridy süsti iga 2 nädala tagant.

- Kui olete teinud 7 päeva jooksul rohkem kui ühe Plegridy süsti, **pöörduge kohe arsti või apteekri poole.**

Kui te unustate Plegridy't kasutada

Peaksite saama ühe Plegridy süsti iga 2 nädala tagant. See regulaarne graafik aitab ravi võimalikult ühtlaselt jaotada.

Kui annus jääb tavapärasel päeval süstimata, tehke süst nii pea kui võimalik ning jätkake ravi nagu tavaliselt. Aga ärge tehke 7 päeva jooksul üle ühe süsti. Ärge tehke kahte süsti, kui süst jäi eelmisel korral tegemata.

- Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

- Maksaprobleemid

(sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- naha või silmavalgete kollakaks muutumine (*kollatõbi*);
- kogu keha sügelus;
- südamepööritus (*iiveldus ja oksendamine*);
- soodumus naha verevalumite tekkeks.

- **Pöörduge kohe arsti poole.** Need sümptomid võivad viidata maksaprobleemile.

- Depressioon

(sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- ebatavaline kurbuse, ärevuse või väärtusetuse tunne või
- enesetapumõtted.

- **Pöörduge kohe arsti poole.**

- Tõsine allergiline reaktsioon

(aeg-ajalt – võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- hingamisraskused;
- näo (huulte, keele või kõri) turse;
- nahalööve või -punetus.

- **Pöörduge kohe arsti poole.**

- Krambid

(aeg-ajalt – võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Kui teil tekivad krambid või haigushoog.

- **Pöörduge kohe arsti poole.**

- **Süstekoha kahjustus**

(harv – võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- nahareaktsioon, millega kaasneb turse, põletik või vedeliku immitsemine süstekoha ümbrusest.
- **Küsige nõu oma arstilt.**

- **Neeruprobleemid, sh neerukoe armistumine, mis võivad neerude talitlust häirida**

(harv – võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- vahutav uriin;
- väsimus;
- turse, eriti pahkluude ja silmalaugude turse, ning kaalutõus.
- **Teavitage oma arsti, kuna need sümptomid võivad viidata neeruprobleemile.**

- **Vereprobleemid**

(harv – võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Võivad esineda järgmised sümptomid: verehüübed väikestes veresoontes, mis võivad kahjustada teie neerusid (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Sümptomiteks on verevalumite teke, veritsused, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, pearinglus või joobnud tunne. Teie arst võib avastada muutusi teie veres ja neerude töös.

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- soodumus verevalumite tekkeks või veritsused;
- äärmuslik nõrkus;
- peavalu, pearinglus või -pööritus.
- **Pöörduge kohe arsti poole.**

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- gripilaadsed sümptomid. Need sümptomid ei viita tegelikult gripile, vt allpool. See ei kandu edasi teistele inimestele;
- peavalu;
- lihasvalu (*müalgia*);
- valu liigestes, kätes, jalgades või kaelas (*artralgia*);
- külmavärinad;
- palavik;
- nõrkuse ja väsimuse tunne (*asteenia*);
- süstekoha ümbruse punetus, sügelus või valu.
- **Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga.**

Gripilaadsed sümptomid, mis ei viita tegelikult gripile

Gripilaadsed sümptomid on sagedasemad siis, kui Plegridy't kasutama hakkate. Need vähenevad järk-järgult, kui süstimist jätkate. Allpool on kirjeldatud lihtsaid mooduseid võimalike gripilaadsete sümptomitega toimetulekuks.

Gripilaadsete sümptomite mõju vähendamiseks on kolm lihtsat võimalust:

1. Valige oma Plegridy süstile sobiv aeg. Gripilaadsete sümptomite algus- ja lõppemisaeg on igal patsiendil erinev. Gripilaadsed sümptomid algavad keskmiselt ligikaudu 10 tunni möödumisel süstist ja kestavad 12 kuni 24 tundi.
2. Võtke pool tundi enne Plegridy süstimist paratsetamooli või ibuprofeeni. Pidage arsti või apteekri nõu, kui palju ja kui kaua seda võtta.
3. Kui teil on palavik, jooge rohkesti vett, et organismi vedelikutasakaalu säilitada.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- südamepööritus (*iiveldus või oksendamine*);

- nahasügelus (*pruuritus*);
- kehatemperatuuri tõus;
- muutused süstekoha ümbruses, nagu turse, põletik, verevalumite teke, naha kuumatunne, lööve või nahavärvi muutus;
- muutused verepildis, mis võivad põhjustada väsimust või vähendada infektsioonide vastu võitlemise võimet;
- maksaensüümide taseme tõus veres (tuvastatav vereanalüüsiga).
 - **Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- lööve;
- muutused verepildis, mis võivad põhjustada seletamatut verevalumite teket või veritsust.
 - **Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga.**

Muud kõrvaltoimed

(*esinemissagedus teadmata - ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*)

- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon: Haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast beetainterferooni sisaldavate ravimitega ravi alustamist.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Plegridy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

- Hoidke Plegridy't originaalpakendis valguse eest kaitstult. Avage pakend ainult siis, kui vajate uut süstlit.
- **Hoida külmkapis** (külmikus) temperatuuril 2°C...8°C.
 - Mitte lasta külmuda. Kui Plegridy on kogemata ära külmunud, visake see minema.
- Plegridy't võib säilitada külmkapist väljas toatemperatuuril (kuni 25°C) kuni 30 päeva, kuid seda tuleb hoida **valguse eest kaitstult**.
 - Pakendeid võib vajadusel korduvalt külmkapist välja võtta ning seejärel sinna tagasi panna.
 - Süstleid ei tohi siiski **kokku kauem kui 30 päeva** külmkapist väljas hoida.
 - Visake kõik süstlid, mis on üle 30 päeva külmkapist väljas hoitud, minema.
 - Kui te pole kindel, mitu päeva on süstlit külmkapist väljas hoitud, visake süstel minema.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate järgmist.
 - Süstel on katki.
 - Lahus on värvunud, see on hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Plegridy sisaldab

Toimeaine on beeta-1a peginterferoon.

Iga 63-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahust, milles on 63 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

Iga 94-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahust, milles on 94 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

Iga 125-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahust, milles on 125 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

Teised koostisosad on naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinhüdrokloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Plegridy välja näeb ja pakendi sisu

Plegridy on selge ja värvitu süstelahus süstlis.

Pakendi suurused:

- Plegridy-ravi alustamise pakend sisaldab üht oranži 63-mikrogrammist süstlit ja üht sinist 94-mikrogrammist süstlit.

- 125-mikrogrammiseid halle süstleid tarnitakse pakendis, milles on kaks või kuus süstlit.

Kõikides pakendites on süstlite külge paigaldatud nõelad, nii et süstlid on kasutamiseks valmis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
☎ +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen Denmark A/S

☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.

☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

☎ +385 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +3572 2 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

☎ +371 678 93561

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..

☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal

Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> <{kuu AAAA}>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Plegridy süstimise juhised



ENNE ALUSTAMIST

Lugege seda kasutusjuhendit enne Plegridy kasutamist ja iga kord, kui saate uue pakendi. See teave ei asenda vestlust arsti või meditsiiniõega teie tervislikust seisundist või ravist.

Enne kui Plegridy süstlit kasutate, peab arst või meditsiiniõde teile või teie hooldajale näitama, kuidas Plegridy süstlit õigesti ette valmistada ning süstimiseks kasutada.

Annustamise graafik

Süstlid on ühekordselt kasutatavad ja neid ei saa korduvalt kasutada. Valige pakendist õige Plegridy süstel. Plegridy süstlit sisaldavas ravi alustamise pakendis on esimesed kaks süstitavat annust, mis võimaldavad annust järk-järgult suurendada.

| Millal? | Mis annus? | Mis pakend? |
|--|--|---|
| 0. päev (63 mikrogrammi) | Esimene süst: 63 mikrogrammi, valige oranž süstel |  ALUSTUSPAKK |
| 14. päev (94 mikrogrammi) | Teine süst: 94 mikrogrammi, valige sinine süstel | |
| 28. päev ja seejärel iga kahe nädala tagant (125 mikrogrammi) | Täisannuse süst: 125 mikrogrammi, valige hall süstel |  125 MIKROGRAMMINE PAKK |

Ärge kasutage 14 päeva jooksul rohkem kui üht süstlit (süstige iga 2 nädala tagant).

SÜSTIMISEKS ETTEVALMISTAMINE

Süstli osad



Tööpinna ettevalmistamine

Leidke hästi valgustatud tasane pind, näiteks laud, ja pange valmis kõik tarvikud, mida süstimiseks vajate.

Tarvikute valmispanek. Süstimiseks on vaja järgmisi tarvikuid:

- alkoholiga immutatud lapp
- marlilapp
- kleeplaaster
- purunemiskindel konteiner kasutatud süstlite äraviskamiseks

Külmkapist väljavõtmine

Võtke üks Plegridy pakend külmkapist välja ning valige sellest sobiv süstel.

Kui olete esimese süstli pakendist välja võtnud, pange pakend külmkappi tagasi. Kui külmkapp puudub, vt lõik 5 „Kuidas Plegridy’t säilitada”.


Pakendi ja süstli kontrollimine

Kontrollige süstlile ja selle karbile trükitud kõlblikkusaega.

Ärge kasutage Plegridy süstlit pärast kõlblikkusaaja möödumist.

Laske Plegridy'l enne süstimist toatemperatuurini soojeneda. See võtab aega umbes 30 minutit.

Ärge kasutage Plegridy süstli soojendamiseks väliseid soojusallikaid, nagu kuum vesi.

| | |
|---|---|
| Veenduge, et vedelik on selge ja värvitu. |  |
| Ärge kasutage Plegridy süstlit, kui vedelik on värvunud, hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi. Võite näha mulli. See on normaalne. | |

SÜSTIMINE

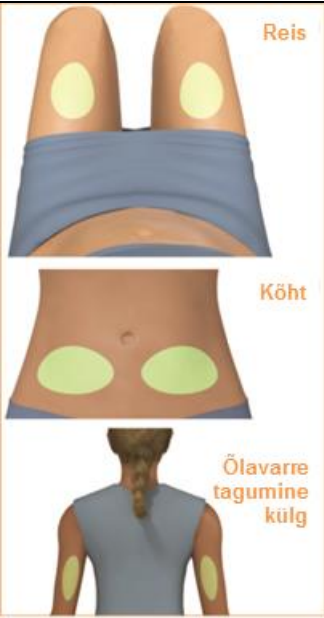

Plegridy süstel on mõeldud naha alla süstimiseks (*subkutaanseks süstimiseks*).






Süstige Plegridy süstliga täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile näidanud.

Ärge süstige kehapiirkonda, kus nahk on mis tahes viisil ärritunud, punetab, on verevalumeid täis, põletikus või armistunud. Muutke süstekohti. Ärge süstige mitu korda järjest samasse kohta.

Ärge eemaldage nõelalt katet, enne kui olete valmis süstima.

Peske käsi seebi ja veega.

| | |
|---|--|
| 1. Valige süstekoht Plegridy süstliga tuleb süstida reide, kõhtu või õlavarre tagumisse külge. Valige süstekoht ja pühkige nahka alkoholiga immutatud lapiga. Laske süstekohal enne annuse süstimist kuivada. Ärge puudutage seda piirkonda enam enne süstimist. |  |
| 2. Eemaldage kindlalt nõelakate Tõmmake nõelakate otse nõelalt ära ja visake minema. Ärge puudutage nõela. Ärge pange Plegridy süstlile uuesti katet peale. |  |

| | |
|--|--|
| 3. Valmistage süstekoht ette ja võtke süstel õigesti kätte | |
| <p>Pigistage puhastatud süstekoha ümber olevat nahka pöidla ja nimetissõrmega. Hoidke Plegridy süstlit süstekoha suhtes 90° nurga all.</p> |  |
| 4. Süstige ravimit | |
| <p>Sisestage nõel noole viskamist meenutava kiire liigutusega otse nahavolti. Nõel peab täielikult naha sisse minema. Pärast nõela sisestamist võib naha sõrmede vahelt lahti lasta.</p> |  |
| <p>Lükake süstli kolbi ühe aeglase sujuva liigutusega sisse, kuni süstel on tühi. See peaks aega võtma umbes 5 sekundit. Ärge tõstke süstlit süstekohalt üles.</p> |  |
| 5. Oodake 5 sekundit | |
| <p>Hoidke nõela 5 sekundit naha sees.</p> |  |
| 6. Eemaldage süstel süstekohast | |
| <p>Tõmmake nõel otse välja. Ärge pange Plegridy süstlile uuesti katet peale. Ärge kasutage Plegridy süstlit uuesti.</p> |  |

PÄRAST SÜSTIMIST

Süstekoha hooldamine

Suruge mõne sekundi jooksul steriilse marlilapiga süstekohale.

Kui süstekohast tuleb verd, pühkige see ära.

Vajadusel paigaldage kleepplaaster.

Süstli äraviskamine

Visake Plegridy süstel ära spetsiaalsesse turvalisesse konteinerisse, näiteks teravate jäätmete karpi.

Küsi arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas konteinerit õigesti minema visata.

Kuupäeva ja süstekoha ülesmärkimine

Märkige üles iga süsti tegemise kuupäev ja süsteukoht.

Esimeste süstide puhul võite kasutada ravi alustamise pakendi kaane sisepinnale trükitud tabelit.

Süstekoha kontrollimine

Kontrollige süste kohta 2 tundi pärast süstimist veendumaks, et nahk ei puneta ega ole turses või hell.

Kui teil tekib nahareaktsioon, mis ei kao mõne päeva jooksul, võtke ühendust arsti või meditsiiniõega.

Üldised hoiatused

Ärge kasutage Plegridy süstlit uuesti.

Ärge jagage Plegridy süstlit mitte kellegagi.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Plegridy 63 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis
Plegridy 94 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis
Plegridy 125 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis
Beeta-1a peginterferoon (*peginterferonum beta-1a*)

▼ **Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.**

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Plegridy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Plegridy kasutamist
3. Kuidas Plegridy't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Plegridy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Plegridy süstimise juhised

1. Mis ravim on Plegridy ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Plegridy

Plegridy toimeaine on beeta-1a peginterferoon. Beeta-1a peginterferoon on interferooni muudetud pikatoimeline vorm. *Interferoonid* on kehas moodustuvad looduslikud ained, mis aitavad kaitsta infektsioonide ja haiguste eest.

Milleks Plegridy't kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks täiskasvanutel (üle 18-aastastel).

SM on pikaajaline haigus, mis mõjutab kesknärvisüsteemi, sh pea- ja seljaaju, mille puhul keha immuunsüsteem (loomulik kaitsevõime) kahjustab pea- ja seljaaju närve ümbritsevat kaitsekihti (müeliini). See takistab aju ja teiste kehaosade vahelist kommunikatsiooni, põhjustades SM-i sümptomeid. Patsientidel, kellel on retsidiveeruva kuluga MS, vahelduvad perioodid, kui haigus ei ole aktiivne (remissioon), perioodidega, kui haiguse sümptomid ägenevad (retsidiivid).

SM-i sümptomid on igal patsiendil erinevad. Nende hulka võivad kuuluda:

- tasakaalutuse tunne või peapööritus, kõndimishäired, liigeste jäikus ja spasmid, väsimus, näo, käte või jalgade tuimus;
- äge või krooniline valu, põie- või soolteprobleemid, seksuaalfunktsiooni häired ja nägemishäired;
- mõtlemis- ja keskendumisraskused, depressioon.

Kuidas Plegridy toimib

Plegridy puhul on täheldatud, et see takistab keha immuunsüsteemil pea- ja seljaaju kahjustada. See võib aidata ägenemiste arvu vähendada ja aeglustada SM-i mõju puude süvenemisele. Plegridy-ravi võib aidata vältida teie seisundi halvenemist, kuigi sellega ei ole võimalik SM-i välja ravida.

2. Mida on vaja teada enne Plegridy kasutamist

Ärge kasutage Plegridy't

- **Ärge kasutage Plegridy't:**
 - **kui olete** beeta-1a peginterferooni, beeta-1a interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**. Allergiliste reaktsioonide sümptomid vt lõik 4.
 - **kui teil on raske depressioon** või enesetapumõtted.
- **kui olete rase, ärge hakake Plegridy't kasutama.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Kui teil on või on olnud:**
 - **depressioon** või meeleoluhäired;
 - **enesetapumõtted.**
 - **Pidage nõu oma arstiga.** Arst võib teile sellegipoolest Plegridy määrata, kuid teda tuleb kindlasti varasemast depressioonist või sarnastest meeleoluhäiretest teavitada.
- **Kui teil on mõni allpool loetletud seisunditest:**
 - **tõsised maksa- või neeruprobleemid;**
 - **süstekoha ärritus**, mis võib viia naha ja kudede kahjustuseni (*süstekoha nekroos*). Kui olete süstimiseks valmis, järgige hoolikalt infolehe lõpus olevas lõigus 7 „*Plegridy süstimise juhised*” toodud juhiseid. See aitab vähendada süstekoha reaktsioonide riski;
 - **epilepsia** või muud krampidega kulgevad haigused, mis ravimitele ei allu;
 - **südameprobleemid**, mille sümptomitena võivad tekkida valu rinnus (*rinnaangiin*), seda eelkõige pärast füüsilist koormust, tursed pahkluu piirkonnas, hingeldus (*südame paispuudulikkus*) või ebaregulaarne südamerütm (*südamerütmi häired*);
 - **kilpnäärmeprobleemid;**
 - **valgete vereliblede või vereliistakute vähesus**, millega võib kaasneda suurenenud risk infektsioonide või verejooksu tekkeks.
 - Kui teil on mõni neist seisunditest, pidage enne Plegridy süstimist **nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega**. Nimetatud seisundid võivad Plegridy't kasutades süveneda.

Muud asjaolud, mida arvestada Plegridy kasutamisel

- Te peate andma vereanalüüse, et määrata vererakkude arv, vere keemiline koostis ja maksaensüümide tasemed. Neid analüüse tehakse enne, kui hakkate kasutama Plegridy't, regulaarselt pärast ravi alustamist Plegridy'ga, ja seejärel perioodiliselt ravi kestel, isegi kui teil konkreetseid sümptomeid ei esine. Need vereanalüüsid tehakse lisaks testidele, mida tehakse tavapäraselt hulgiskleroosi jälgimiseks.
- Teie kilpnäärme talitlust kontrollitakse regulaarselt või juhul kui arst peab seda vajalikuks teistel põhjustel.
- Ravi käigus võib väikestes veresoontes tekkida verehüübeid. Need verehüübed võivad kahjustada teie neerusid. See võib juhtuda mõni nädal kuni mitu aastat pärast Plegridy-ravi alustamist. Arst võib kontrollida teie vererõhku, verd (vereliistakute hulka) ja neerude talitlust.

Kui juhtute iseennast või kedagi teist Plegridy süstli nõelaga torkama, tuleb torkekohta **kohe** seebi ja veega pesta ning **võimalikult kiiresti arsti või meditsiiniõe poole pöörduda**.

Lapsed ja noorukid

Plegridy't **ei tohi** kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Plegridy ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas pole teada.

Muud ravimid ja Plegridy

Plegridy kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, kui kasutate ka ravimeid, mida eemaldab kehast valkude rühm nimega tsütokroom P450 (nt mõned epilepsia- või depressiooniravimid).

- Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti epilepsia- või depressiooniravimeid. See puudutab ka vabamüügist ostetud ravimeid.

Mõnikord peate teistele tervishoiutöötajatele meelde tuletama, et teid ravitakse Plegridy'ga. Näiteks kui teile määratakse teisi ravimeid või kui teile tehakse vereanalüüse, võib Plegridy teiste ravimite toimet või analüüsitulemusi mõjutada.

Rasedus ja imetamine

- **Ärge alustage ravi Plegridy'ga, kui olete rase.**
- **Kui arvate, et võite rasestuda**, on teil vaja kasutada Plegridy-ravi ajal rasestumisvastaseid vahendeid.
- **Kui kavatsete rasestuda või rasestute** Plegridy kasutamise ajal, rääkige sellest arstile. Te võite arstiga nõu pidada, kas ravi oleks vaja jätkata.
- **Kui soovite last Plegridy-ravi ajal imetada**, pidage enne seda nõu arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Plegridy võib teil südamepööratust tekitada (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Selle või mõne muu autojuhtimise võimet mõjutada võiva kõrvaltoime tekkimisel hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

Plegridy sisaldab naatriumi

Iga pen-süstel sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, s.t see on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Plegridy't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus:

Üks Plegridy 125-mikrogrammine süst iga 14 päeva (kahe nädala) tagant. Võimaluse korral tuleb Plegridy't süstida iga kord samal päeval ja samal kellaajal.

Plegridy-ravi alustamine

Kui te pole Plegridy't varem kasutanud, võib arst teie annust järk-järgult suurendada, et saaksite Plegridy toimega enne täisannuse võtmist harjuda. Saate esmalt ravi alustamise pakendi, mis sisaldab esimest 2 süsti: üks oranž pen-süstel 63 mikrogrammi Plegridy'ga (0-päevaks) ja üks sinine pen-süstel 94 mikrogrammi Plegridy'ga (14. päevaks).

Seejärel saate ravi jätkamise pakendi, milles on hallid pen-süstlid 125 mikrogrammi Plegridy'ga (28. päevaks ja seejärel iga kahe nädala tagant).

Lugege enne Plegridy kasutamist infolehe lõpus olevas lõigus 7 „Plegridy süstimise juhised“ toodud juhiseid.

Kasutage süstimiskuupäevade ülesmärkimiseks ravi alustamise pakendi kaane sisepinnale trükitud tabelit.

Iseenda süstimine

Plegridy on mõeldud naha alla süstimiseks (*subkutaanseks süstimiseks*). Muutke süstekohti. Ärge süstige mitu korda järjest samasse kohta.

Võite Plegridy't endale arsti abita ise süstida juhul, kui arst on seda teile õpetanud.

- Enne alustamist lugege ja järgige lõigus 7 „Plegridy süstimise juhised“ toodud juhiseid.
- **Kui teil tekib raskusi** pen-süstli käsitlemisega, paluge arstilt või meditsiiniõelt abi.

Kui kaua tuleks Plegridy't kasutada

Arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Plegridy't kasutada. Tähtis on kasutada Plegridy't regulaarselt. Ärge tehke ravis muudatusi, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui te kasutate Plegridy't rohkem kui ette nähtud

Peaksite saama ainult ühe Plegridy süsti iga 2 nädala tagant.

- Kui olete teinud 7 päeva jooksul rohkem kui ühe Plegridy süsti, **pöörduge kohe arsti või apteekri poole.**

Kui te unustate Plegridy't kasutada

Peaksite saama ühe Plegridy süsti iga 2 nädala tagant. See regulaarne graafik aitab ravi võimalikult ühtlaselt jaotada.

Kui annus jääb tavapärasel päeval süstimata, tehke süst nii pea kui võimalik ning jätkake ravi nagu tavaliselt. Aga ärge tehke 7 päeva jooksul üle ühe süsti. Ärge tehke kahte süsti, kui süst jäi eelmisel korral tegemata.

- Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

- Maksaprobleemid

(sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- naha või silmavalgete kollakaks muutumine;
- kogu keha sügelus;
- südamepööritus (*iiveldus ja oksendamine*);
- soodumus naha verevalumite tekkeks.

- **Pöörduge kohe arsti poole.** Need sümptomid võivad viidata maksaprobleemile.

- Depressioon

(sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- ebatavaline kurbuse, ärevuse või väärtusetuse tunne või
- enesetapumõtted.

- **Pöörduge kohe arsti poole.**

- Tõsine allergiline reaktsioon

(aeg-ajalt – võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- hingamisraskused;
- näo (huulte, keele või kõri) turse;
- nahalööve või -punetus.

- **Pöörduge kohe arsti poole.**

- Krambid

(aeg-ajalt – võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

Kui teil tekivad krambid või haigushoog.

- **Pöörduge kohe arsti poole.**

- **Süstekoha kahjustus**

(harv – võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- nahareaktsioon, millega kaasneb turse, põletik või vedeliku immitsemine süstekoha ümbrusest.
- **Küsige nõu oma arstilt.**

- **Neeruprobleemid, sh neerukoe armistumine, mis võivad neerude talitlust häirida**

(harv – võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- vahutav uriin;
- väsimus;
- turse, eriti pahkluude ja silmalaugude turse, ning kaalutõus.
- **Teavitage oma arsti, kuna need sümptomid võivad viidata neeruprobleemile.**

- **Vereprobleemid**

(harv – võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Võivad esineda järgmised sümptomid: verehüübed väikestes veresoontes, mis võivad kahjustada teie neerusid (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Sümptomiteks on verevalumite teke, veritsused, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, pearinglus või joobnud tunne. Teie arst võib avastada muutusi teie veres ja neerude töös.

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- soodumus verevalumite tekkeks või veritsused;
- äärmuslik nõrkus;
- peavalu, pearinglus või -pööritus.
- **Pöörduge kohe arsti poole.**

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

(rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- gripilaadsed sümptomid. Need sümptomid ei viita tegelikult gripile, vt allpool. See ei kandu edasi teistele inimestele;
- peavalu;
- lihasvalu (*müalgia*);
- valu liigestes, kätes, jalgades või kaelas (*artralgia*);
- külmavärinad;
- palavik;
- nõrkuse ja väsimuse tunne (*asteenia*);
- süstekoha ümbruse punetus, sügelus või valu.
- **Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga.**

Gripilaadsed sümptomid, mis ei viita tegelikult gripile

Gripilaadsed sümptomid on sagedasemad siis, kui Plegridy't kasutama hakkate. Need vähenevad järk-järgult, kui süstimist jätkate. Allpool on kirjeldatud lihtsaid mooduseid võimalike gripilaadsete sümptomitega toimetulekuks.

Gripilaadsete sümptomite mõju vähendamiseks on kolm lihtsat võimalust:

1. Valige oma Plegridy süstile sobiv aeg. Gripilaadsete sümptomite algus- ja lõppemisaeg on igal patsiendil erinev. Gripilaadsed sümptomid algavad keskmiselt ligikaudu 10 tunni möödumisel süstist ja kestavad 12 kuni 24 tundi.
2. Võtke pool tundi enne Plegridy süstimist paratsetamooli või ibuprofeeni. Pidage arsti või apteekri nõu, kui palju ja kui kaua seda võtta.
3. Kui teil on palavik, jooge rohkesti vett, et organismi vedelikutasakaalu säilitada.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- südamepööritus (*iiveldus või oksendamine*);

- nahasügelus (*pruuritus*);
- kehatemperatuuri tõus;
- muutused süstekoha ümbruses, nagu turse, põletik, verevalumite teke, naha kuumatunne, lööve või nahavärvi muutus;
- muutused verepildis, mis võivad põhjustada väsimust või vähendada infektsioonide vastu võitlemise võimet;
- maksaensüümide taseme tõus veres (tuvastatav vereanalüüsiga).
 - **Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga.**

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- lööve;
- muutused verepildis, mis võivad põhjustada seletamatut verevalumite teket või veritsust.
 - **Kui teil esineb mõni nimetatud kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arstiga.**

Muud kõrvaltoimed

(*esinemissagedus teadmata - ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*)

- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon: Haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast beetainterferooni sisaldavate ravimitega ravi alustamist.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Plegridy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast märget „Kõlblik kuni:”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

- Hoidke Plegridy't originaalpakendis valguse eest kaitstult. Avage pakend ainult siis, kui vajate uut pen-süstlit.
- **Hoida külmkapis** (külmikus) temperatuuril 2°C...8°C.
 - Mitte lasta külmuda. Kui Plegridy on kogemata ära külmunud, visake see minema.
- Plegridy't võib säilitada külmkapist väljas toatemperatuuril (kuni 25°C) kuni 30 päeva, kuid seda tuleb hoida **valguse eest kaitstult**.
 - Pakendeid võib vajadusel korduvalt külmkapist välja võtta ning seejärel sinna tagasi panna.
 - Pen-süstleid ei tohi siiski **kokku kauem kui 30 päeva** külmkapist väljas hoida.
 - Visake kõik pen-süstlid, mis on üle 30 päeva külmkapist väljas hoitud, minema.
 - Kui te pole kindel, mitu päeva on pen-süstlit külmkapist väljas hoitud, visake pen-süstel minema.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate järgmist.
 - Pen-süstel on katki.
 - Lahus on värvunud, see on hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Plegridy sisaldab

Toimeaine on beeta-1a peginterferoon.

Iga 63-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahust, milles on 63 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

Iga 94-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahust, milles on 94 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

Iga 125-mikrogrammine süstel sisaldab 0,5 ml süstelahust, milles on 125 mikrogrammi beeta-1a peginterferooni.

Teised koostisosad on naatriumatsetaatrihüdraat, jää-äädikhape, L-arginiinhüdrokloriid, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Plegridy välja näeb ja pakendi sisu

Plegridy on selge ja värvitu süstelahus pen-süstlis.

Pakendi suurused:

- Plegridy-ravi alustamise pakend sisaldab üht oranži 63-mikrogrammist pen-süstlit ja üht sinist 94-mikrogrammist pen-süstlit.

- 125-mikrogrammiseid halle pen-süstleid tarnitakse pakendis, milles on kaks või kuus pen-süstlit.

Kõikides pakendites on pen-süstlite külge paigaldatud nõelad, nii et süstlid on kasutamiseks valmis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
☎ +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

☎ +420 255 706 200

Danmark

Biogen Denmark A/S

☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH

☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA

☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.

☎ +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS

☎ +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

☎ +385 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf

☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd

☎ +3572 2 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

☎ +371 678 93561

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..

☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.

☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS

☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH

☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.

☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal

Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.

☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.

☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

☎ +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited

☎ +44 (0) 1628 50 1000

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> <{kuu AAAA}>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Plegridy süstimise juhised




ENNE ALUSTAMIST

Lugege seda kasutusjuhendit enne Plegridy kasutamist ja iga kord, kui saate uue pakendi. See teave ei asenda vestlust arsti või meditsiiniõega teie tervislikust seisundist või ravist.

Enne kui Plegridy pen-süstlit kasutate, peab arst või meditsiiniõde teile või teie hooldajale näitama, kuidas Plegridy pen-süstlit õigesti ette valmistada ning süstimiseks kasutada.

Annustamise graafik

Plegridy on ühekordselt kasutatav pen-süstel. Seda ei saa korduvalt kasutada. Valige pakendist õige Plegridy pen-süstel. Plegridy pen-süstlit sisaldavas ravi alustamise pakendis on esimesed kaks süstitavat annust, mis võimaldavad annust järk-järgult suurendada.

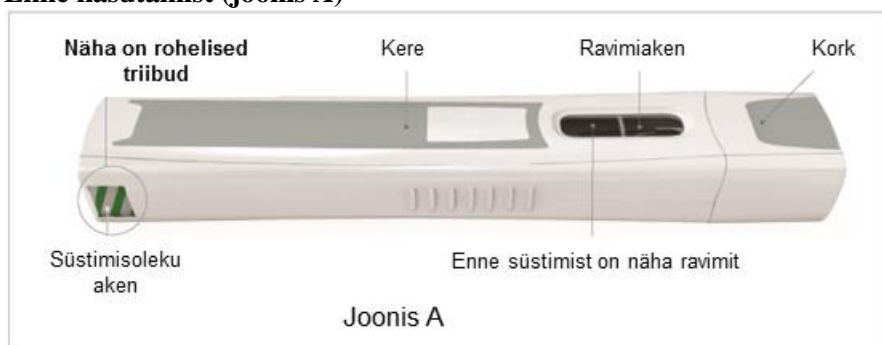
| Millal? | Mis annus? | Mis pakend? |
|--|--|--|
| 0. päev (63 mikrogrammi) | Esimene süst: 63 mikrogrammi, valige oranž pen-süstel |  |
| 14. päev (94 mikrogrammi) | Teine süst: 94 mikrogrammi, valige sinine pen-süstel |  ALUSTUSPAKK |
| 28. päev ja seejärel iga kahe nädala tagant (125 mikrogrammi) | Täisannuse süst: 125 mikrogrammi, valige hall pen-süstel |  125 MIKROGRAMMINE PAKK |

Ärge kasutage 14 päeva jooksul rohkem kui üht pen-süstlit (süstige iga 2 nädala tagant).

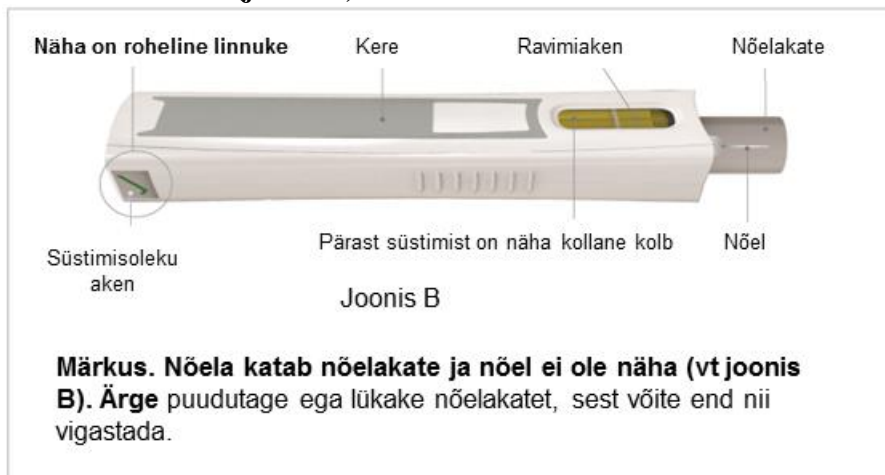
SÜSTIMISEKS ETTEVALMISTAMINE

Pen-süstli osad

Enne kasutamist (joonis A)



Pärast kasutamist (joonis B)



Tööpinna ettevalmistamine

Leidke hästi valgustatud tasane pind, näiteks laud, ja pange valmis kõik tarvikud, mida süstimiseks vajate.

Tarvikute valmispanek. Süstimiseks on vaja järgmisi tarvikuid:

- alkoholiga immutatud lapp
- marlilapp
- klepplaaster
- purunemiskindel konteiner kasutatud pen-süstlite äraviskamiseks

Külmkapist väljavõtmine

Võtke üks Plegridy pakend külmkapist välja ning valige sellest sobiv pen-süstel.

Kui olete esimese pen-süstli pakendist välja võtnud, pange pakend külmkappi tagasi. Kui külmkapp puudub, vt lõik 5 „Kuidas Plegridy’t säilitada”.

Pakendi ja pen-süstli kontrollimine

Kontrollige pen-süstlile (joonis C) ja selle karbile trükitud kõlblikkusaega.

Ärge kasutage pen-süstlit pärast kõlblikkusaaja möödumist.

Laske Plegridy’l enne süstimist toatemperatuurini soojeneda. See võtab aega umbes 30 minutit.

Ärge kasutage Plegridy pen-süstli soojendamiseks väliseid soojusallikaid, nagu kuum vesi.

Plegridy pen-süstli kontrollimine

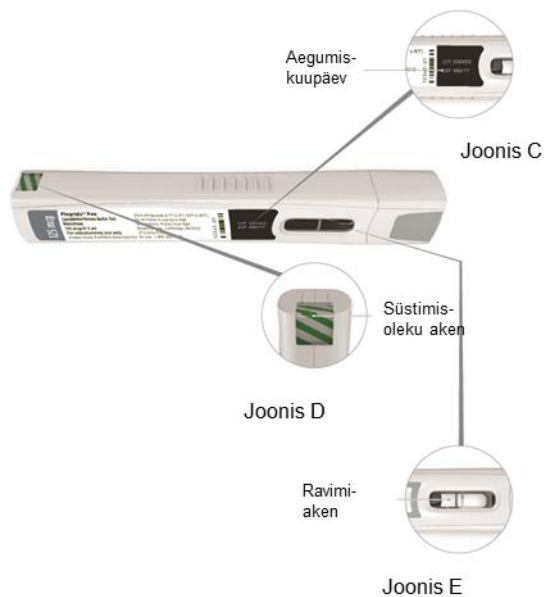
Kontrollige süstimisolekut. Veenduge, et rohelised triibud on nähtaval (joonis D).

Ärge kasutage pen-süstlit, kui süstimisoleku aknas ei ole näha rohelisi triipe.

Veenduge, et ravimiaknas olev vedelik on selge ja värvitu (joonis E).

Ärge kasutage Plegridy pen-süstlit, kui vedelik on värvunud, hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi.

Võite näha mulli. See on normaalne.



SÜSTIMINE

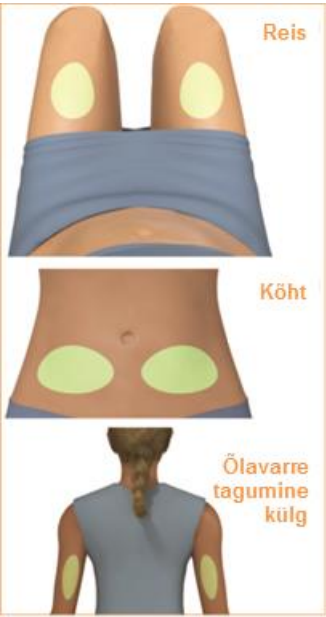
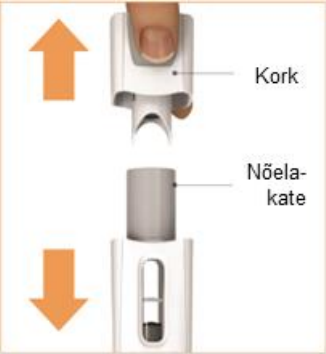
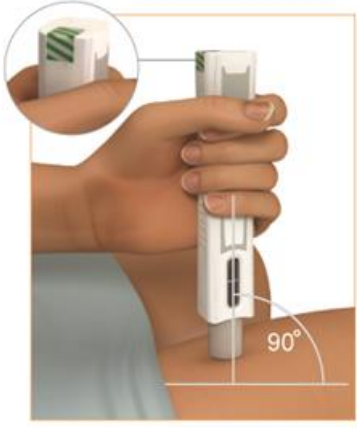
Plegridy pen-süstel on mõeldud naha alla süstimiseks (*subkutaanseks süstimiseks*).




Süstige Plegridy pen-süstliga täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile näidanud.

Ärge süstige kehapiirkonda, kus nahk on mis tahes viisil ärritunud, punetab, on verevalumeid täis, põletikus või armistunud. Muutke süstekohti. Ärge süstige mitu korda järjest samasse kohta.

Ärge eemaldage korki, enne kui olete valmis süstima.

Peske käsi seebi ja veega.

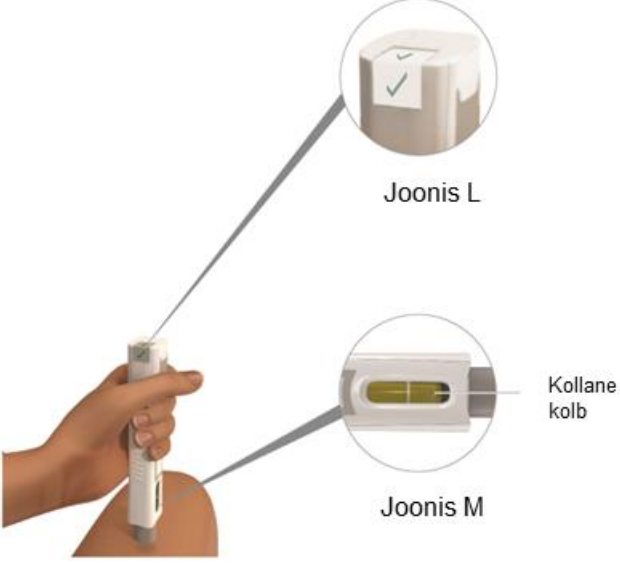
| | |
|--|--|
| <p>1. Valige süstekoht (joonis F)</p> <p>Plegridy pen-süstliga tuleb süstida reide, kõhtu või õlavarre tagumisse külge.</p> <p>Valige süstekoht ja pühkige nahka alkoholiga immutatud lapiga.</p> <p>Laske süstekohal enne annuse süstimist kuivada.</p> <p>Ärge puudutage seda piirkonda enam enne süstimist.</p> |  <p>Reis</p> <p>Kõht</p> <p>Õlavarre tagumine külg</p> <p>Joonis F</p> |
| <p>2. Eemaldage kork (joonis G)</p> <p>Eemaldage süstlilt kork ja visake see ära.</p> <p>Ärge pange Plegridy pen-süstlile uuesti katet peale.</p> <p>Nõel on kaetud nõelakattega ja seda pole näha.</p> <p>Ärge puudutage ega lükake nõelakatet, sest võite end vigastada.</p> <p>Plegridy pen-süstel on süstimiseks valmis pärast katte eemaldamist.</p> |  <p>Kork</p> <p>Nõelakate</p> <p>Joonis G</p> |
| <p>3. Võtke pen-süstel õigesti kätte ja kontrollige (joonis H)</p> <p>Asetage Plegridy pen-süstel valitud süstekohtale</p> <p>Hoidke Plegridy pen-süstlit süstekohta suhtes 90° nurga all, nii et näete süstimisoleku aknas rohelist triipe.</p> <p>Ärge kasutage pen-süstlit, kui te ei näe süstimisoleku aknas rohelist triipe.</p> |  <p>90°</p> <p>Joonis H</p> |

| | |
|--|--|
| <p>4. Süstige ravimit (joonis I)</p> <p>Suruge pen-süstel süstekohale ja hoidke seda paigal. Pen-süstli allasurumisel nõel sisestatakse ja süstimine algab automaatselt.</p> <p>Ärge tõstke pen-süstlit süstekohalt üles. Ärge liigutage, kuni süst on tehtud. Jätkake kindlalt süstekohale surumist, vältides süstimise ajal liigutamist.</p> <p>Oodake, kuni klõpsud lakkavad ja nähtavale ilmub roheline linnukese märk.</p> |  <p>Joonis I</p> |
| <p>Süstimise ajal pange tähele järgmist (joonis J).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plegridy pen-süstel teeb mitu klõpsu. - Rohelised triibud liiguvad süstimise oleku aknas. <p>Pen-süstli klõpsud lakkavad, kui süst on tehtud. See peaks aega võtma umbes 5 sekundit.</p> <p>Veenduge, et süstimisoleku aknasse on ilmunud rohelised linnukesed.</p> |  <p>Joonis J</p> |
| <p>5. Pen-süstli eemaldamine süstekohalt (joonis K)</p> | |
| <p>Tõstke Plegridy pen-süstel süstekohalt üles. Nõelakate pikeneb ja katab nõela täielikult.</p> |  <p>Joonis K</p> |

PÄRAST SÜSTIMIST

Süstekoha hooldamine

Suruge mõne sekundi jooksul steriilse marlilapiga süstekohale.
Kui süstekohast tuleb verd, pühkige see ära.
Vajadusel paigaldage kleepplaaster.

| Annuse manustamise kontroll | |
|---|--|
| <p>Kontrollige süstimisoleku akent. Peaksite seal nägema rohelist linnukesi (joonis L). Kontrollige ravimiakent. Peaksite seal nägema kollast kolbi (joonis M). Kui kolb on aknas näha, on kogu annus edukalt manustatud. Ärge kasutage pen-süstlit korduvalt.</p> |  <p>Joonis L</p> <p>Joonis M</p> <p>Kollane kolb</p> |

Pen-süstli äraviskamine

Visake Plegridy pen-süstel ära spetsiaalsesse turvalisesse konteinerisse, näiteks teravate jäätmete karpi. Küsige arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas konteinerit õigesti minema visata.

Kuupäeva ja süstekoha ülesmärkimine

Märkige üles iga süsti tegemise kuupäev ja süstekoht.

Kui kasutate süstimiseks ravi alustamise pakendit, võite andmed ravi alustamise pakendi kaane sisepinnale trükitud tabelisse kirjutada.

Süstekoha kontrollimine

Kontrollige süstekohta 2 tundi pärast süstimist veendumaks, et nahk ei puneta ega ole turses või hell.

Kui teil tekib nahareaktsioon, mis ei kao mõne päeva jooksul, võtke ühendust arsti või meditsiiniõega.

Üldised hoiatused

Ärge kasutage Plegridy pen-süstlit korduvalt.

Ärge jagage Plegridy pen-süstlit mitte kellegagi.