

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 63 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Plegridy 94 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

En spruta innehåller 0,13 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Plegridys effekt har visats mot placebo. Direkt jämförande data för Plegridy mot icke pegylerade interferon beta eller data på effekt av Plagridy efter byte från icke pegylerat interferon beta finns inte tillgängligt. Detta

bör tas i beaktande när patienter byter mellan pegylerat och icke pegylerat interferon beta. Se även avsnitt 5.1.

Dosering

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

Behandlingsstart

Det rekommenderas att patienter inleder behandlingen med 63 mikrogram i dos 1 (dag 0), ökar till 94 mikrogram i dos 2 (dag 14), når full dos på 125 mikrogram i dos 3 (dag 28) och sedan fortsätter med full dos (125 mikrogram) varannan vecka (var 14:e dag) (se tabell 1). Det finns en startförpackning som innehåller de första 2 doserna (63 mikrogram och 94 mikrogram).

Tabell 1: Titreringschema vid starten

Dos	Tid*	Mängd (mikrogram)	Märkning på spruta
Dos 1	Dag 0	63	Orange
Dos 2	Dag 14	94	Blå
Dos 3	Dag 28	125 (full dos)	Grå

*Doserar varannan vecka (var 14:e dag)

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

Om en dos missas, ska den administreras snarast möjligt.

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

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för Plegridy för patienter över 65 år har inte studerats tillräckligt på grund av det begränsade antalet av sådana patienter i kliniska prövningar.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Plegridy har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Plegridy för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för multipel skleros. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Plegridy är avsett för subkutan användning.

Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal lär patienter rätt teknik för att själva ge sig subkutana injektioner med den förfyllda sprutan. Patienter ska informeras om att hela tiden byta ställe för subkutana injektioner. Subkutana injektioner brukar ges i buken, armen och låret.

Varje Plegridy förfylld spruta levereras med nålen fastsatt. Förfyllda sprutor är endast avsedda för engångsbruk och ska kasseras efter användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller peginterferon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Inledning av behandling vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Patienter med pågående svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverskada

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

Depression

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

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

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats som en sällsynt komplikation vid behandling med interferon beta, inklusive Plegridy. Peginterferon beta-1a bör sättas ut om det uppstår allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället, inklusive nekros på injektionsstället, har rapporterats vid användning av subkutan interferon beta. För att minimera risken för reaktioner vid injektionsstället bör patienter instrueras i användningen av en aseptisk injektionsteknik. Proceduren för självadministrering av patienten ska repeteras

regelbundet, särskilt om det har förekommit reaktioner på injektionsstället. Om patienten får sår, vilket kan åtföljas av svullnad eller vätska från injektionsstället, bör patienten uppmanas att tala med sin läkare. En patient som behandlades med Plegridy i kliniska prövningar fick en nekros vid injektionsstället. Det beror på nekrosens omfattning om behandlingen ska avbrytas efter ett enstaka ställe med nekros (se avsnitt 4.8).

Minskat antal blodkroppar i perifert blod

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

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

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

Gravt nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas när Plegridy administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

Laboratorieavvikelser

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

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

Hypotyroidism och hypertyroidism har observerats vid användning av interferon beta-produkter. Regelbundna tyreoidfunktionstester rekommenderas för patienter med tyreoiddysfunktion i anamnesen eller när det är kliniskt indicerat.

Krampanfall

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

Hjärtsjukdom

Förvärrad hjärtsjukdom har rapporterats hos patienter som får interferon beta. Incidensen av kardiovaskulära händelser var likartad mellan Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebobehandlade grupper (7 % i varje grupp). Inga allvarliga kardiovaskulära händelser har rapporterats hos patienter som fick Plegridy i ADVANCE-studien. Icke desto mindre bör patienter med befintlig signifikant hjärtsjukdom, t.ex. kronisk hjärtsvikt, kransartärsjukdom eller arytm, kontrolleras avseende förvärrad hjärtsjukdom, särskilt under behandlingens inledning.

Immungenitet

Patienter kan utveckla antikroppar mot Plegridy. Data från patienter som behandlats i upp till 2 år med Plegridy tyder på att mindre än 1 % (5/715) utvecklade kvarstående neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a. Neutraliserande antikroppar har potentialen att minska klinisk effekt. Utvecklingen av antikroppar mot interferondelen av peginterferon beta-1a hade dock ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt, även om analysen begränsades av den låga incidensen av immungenitet.

Det var 3 % av patienterna (18/681) som utvecklade kvarstående antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a. I den kliniska studien som utfördes hade utvecklingen av antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt (inklusive årlig skovfrekvens, MRT-lesioner och progression av funktionsnedsättning).

Nedsatt leverfunktion

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

Natriuminnehåll

En spruta innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och anses därför som näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod. Om patienten blir gravid eller planerar att bli gravid medan hon tar Plegridy måste hon få information om de potentiella riskerna och man bör överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 5.3). För patienter med en hög skovfrekvens innan behandling startas, bör

riskerna för ett allvarligt skov efter utsättning av Plegridy i händelse av graviditet vägas mot en eventuellt ökad risk för spontan abort.

Graviditet

Det finns begränsad information om användningen av Plegridy vid graviditet. Tillgängliga data indicerar att det kan finnas en ökad risk för spontan abort. Inledning av behandling är kontraindicerad under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om peginferferon beta-1a utsöndras i bröstmjölks. På grund av potentialen för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Plegridy.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som är relaterade till centrala nervsystemet och associeras med användningen av interferon beta skulle kunna påverka patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofil

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna (med en högre incidens än placebo) för Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var erytem vid injektionsstället, influensaliknande sjukdom, feber, huvudvärk, myalgi, frossa, smärta vid injektionsstället, asteni, klåda vid injektionsstället och artralgi.

De oftast rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning av patientens behandling med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var influensaliknande sjukdom (< 1 %).

Biverkningslista i tabellform

I kliniska studier fick totalt 1468 patienter Plegridy i upp till 278 veckor med en total exponering motsvarande 4217 personår. Av dessa har 1285 patienter behandlats med Plegridy i minst 1 år, 1124 patienter i minst 2 år, 947 patienter i minst 3 år och 658 patienter i minst 4 år. Erfarenheterna vid 2 år i den randomiserade, okontrollerade fasen i ADVANCE-studien och i uppföljningsstudien ATTAİN (behandling upp till 4 år) var förenliga med erfarenheterna i den 1-åriga placebokontrollerade fasen i ADVANCE-studien.

I tabellen summeras läkemedelsbiverkningar (incidens över placebo och med ett rimligt orsakssamband) från 512 patienter som behandlats med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka och 500 patienter som fått placebo i upp till 48 veckor.

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

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

MedDRAs organsystemklass	Biverkning	Frekvenskategori	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Mindre vanliga	
	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom*	Sällsynta	
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion	Mindre vanliga	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga	
	Krampanfall	Mindre vanliga	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Pulmonell arteriell hypertension [†]	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga	
	Kräkning		
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga	
	Urtikaria	Mindre vanliga	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Mycket vanliga	
	Artralgi		
Njurar och urinvägar	Nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros	Sällsynta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Erytem vid injektionsstället	Mycket vanliga	
	Influensaliknande sjukdom		
	Feber		
	Frossa		
	Smärta vid injektionsstället		
	Asteni		
	Klåda vid injektionsstället		
	Hypertermi		Vanliga
	Smärta		
	Ödem vid injektionsstället		
	Värme vid injektionsstället		
	Hematom vid injektionsstället		
	Utslag vid injektionsstället		
	Svullnad vid injektionsstället		
	Missfärgning vid injektionsstället		
	Inflammation vid injektionsstället		
	Nekros vid injektionsstället	Sällsynta	
	Undersökningar	Förhöjd kroppstemperatur	Vanliga
		Förhöjt alaninaminotransferas	
Förhöjt aspartataminotransferas			
Förhöjt gammaglutamyltransferas			
Minskat hemoglobin			
Minskat antal trombocyter		Mindre vanliga	
Minskat antal vita blodceller		Vanliga	
Psykiska störningar	Depression	Vanliga	

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

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

Beskrivning av selekterade biverkningar

Influensaliknande symtom

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

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem, smärta, klåda eller ödem vid injektionsstället) rapporterades av 66 % av patienterna som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka jämfört med 11 % av patienterna som fick placebo. Erytem vid injektionsstället var den oftast rapporterade reaktionen vid injektionsstället. Av de patienter som fick reaktioner vid injektionsstället angav 95 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. En patient av 1468 patienter som fick Plegridy i kliniska studier fick nekros vid injektionsstället vilken läktes ut med medicinsk standardbehandling.

Avvikelse i levertransaminas

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

Hematologiska störningar

Minskningar av antalet vita blodceller på $< 3,0 \times 10^9/l$ observerades hos 7 % av patienterna som fick Plegridy och hos 1 % som fick placebo. Medelantalet vita blodceller höll sig inom normala gränser hos patienter som behandlades med Plegridy. Minskningar av antalet vita blodceller associerades inte med någon ökad risk för infektioner eller allvarliga infektioner. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av antalet lymfocyter ($< 0,5 \times 10^9/l$) (< 1 %), antalet neutrofiler ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) (< 1 %) och antalet trombocyter ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Två allvarliga fall rapporterades för patienter som behandlades med Plegridy: en patient (< 1 %) fick svår trombocytopeni (trombocytantal $< 10 \times 10^9/l$), en annan patient (< 1 %) fick svår neutropeni (neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/l$). Hos båda patienterna återgick cellantalerna till det normala efter utsättning av Plegridy. Små minskningar av medelantalet röda blodceller (RBC) observerades hos Plegridy-behandlade patienter. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av RBC-antalet ($< 3,3 \times 10^{12}/l$) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetshändelser rapporterades hos 16 % av patienterna som behandlades med Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och hos 14 % av patienterna som fick placebo. Färre än 1 % av de Plegridy-behandlade patienterna fick en allvarlig överkänslighetshändelse (t.ex. angioödem, urtikaria) och de återhämtade sig snabbt efter behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider.

Depression och självmordstankar

Den totala incidensen för biverkningar som var relaterade till depression och självmordstankar var 8 % både för gruppen som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebogrupper. Incidensen för allvarliga händelser som var relaterade till depression och självmordstankar var likartad och låg (< 1 %) både för patienter som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebobehandlade patienter.

Krampanfall

Incidensen av krampanfall var låg och jämförbar mellan patienter som fick Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebo (< 1 % i varje grupp).

Pulmonell arteriell hypertension

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastisk och immunomodulerande medel, immunostimulans interferoner.
ATC-kod: L03AB13

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Det primära effektmåttet var den annualiserade skovfrekvensen (annualised relapse rate, ARR) under 1 år. Studiedesignen och patientdemografiska uppgifter presenteras i tabell 2.

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

Tabell 2: Studiedesign

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

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Gadolinium-förstärkt

Plegridy varannan vecka minskade signifikant den annualiserade skovfrekvensen (ARR) med 36 % jämfört med placebo ($p=0,0007$) vid ett år (tabell 3) med enhetliga minskningar av den ARR som noterades i delgrupper definierade med demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen. Plegridy minskade även signifikant risken för skov med 39 % ($p=0,0003$), risken för ihållande progression av funktionsnedsättning bekräftad vid 12 veckor med 38 % ($p=0,0383$) och vid 24 veckor (post-hoc-analys)

med 54 % ($p=0,0069$), antalet nya eller nyligen förstörade T2-lesioner med 67 % ($p < 0,0001$), antalet Gd-förstärkta lesioner med 86 % ($p < 0,0001$) och antalet nya T1-hypointensiva lesioner jämfört med placebo med 53 % ($p < 0,0001$). En behandlingseffekt observerades så tidigt som vid 6 månader, då Plegridy 125 mikrogram varannan vecka påvisade en minskning på 61 % ($p < 0,0001$) av nya eller nyligen förstörade T2-lesioner jämfört med placebo. När det gällde skov och MRT-effektmått visade Plegridy 125 mikrogram varannan vecka en numeriskt större behandlingseffekt jämfört med Plegridy som doserades var fjärde vecka vid år 1.

Resultat under 2 år bekräftade att effekt upprätthölls längre än det placebokontrollerade första året av studien. Patienter som exponerades för Plegridy varannan vecka visade statistiskt signifikanta minskningar jämfört med patienter som exponerades för Plegridy var fjärde vecka under 2 år i en post-hoc-analys avseende effektmått som inkluderade ARR (24 %, $p=0,0209$), risken för skov (24 %, $p=0,0212$), risken för progression av funktionsnedsättning med bekräftelse efter 24 veckor (36 %, $p=0,0459$) och MRT-effektmått (nya/förstörade T2 60 %, Gd+ 71 % och nya T1-hypointensiva lesioner 53 %; $p < 0,0001$ för samtliga). I uppföljningsstudien ATTAIN kvarstod långtidseffekten av Plegridy genom kontinuerlig behandling upp till 4 år, vilket visades genom klinisk utvärdering och MRT-undersökningar av MS-sjukdomens aktivitet. Av totalt 1468 patienter fortsatte 658 patienter i minst 4 år med behandling med Plegridy.

Resultaten för den här studien visas i tabell 3.

Tabell 3: Kliniska resultat och MRT-resultat

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

HR: Riskkvot

CI: Konfidensintervall

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

[^]n=477

Patienter som sviktat på tidigare MS-behandling inkluderades inte i studien. Subgrupper av patienter med högre sjukdomsaktivitet var definierade med skov- och MRT-kriterier reporterade nedan, med på följande resultat på effekt:

- För patienter med ≥ 1 skov under det föregående året och ≥ 9 T2-lesioner eller ≥ 1 Gd+-lesion (n=1401), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,39 för placebo, 0,29 för Plegridy var fjärde vecka och 0,25 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var konsekvent med de i hela populationen

- För patienter med ≥ 2 skov under det föregående året och minst 1 Gd+-lesion (n=273), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,47 för placebo, 0,35 för Plegridy var fjärde vecka och 0,33 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var numeriskt konsekvent med de i hela populationen, men inte statistiskt signifikant

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en engångsdosstudie på friska försökspersoner och patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (lindrigt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, liksom personer med njursjukdom i slutstadiet) visades en fraktionell ökning av AUC (13–62 %) och C_{max} (42–71 %) hos patienter med lindrigt (beräknad glomerulär

filtrationshastighet på 50 till ≤ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (beräknad glomerulär filtrationshastighet 30 till <50 ml/min/1,73 m²) och gravt (beräknad glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion, jämfört med personer med normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet > 80 ml/min/1,73 m²). Patienter med njursjukdom i slutstadiet som krävde hemodialys 2–3 gånger per vecka visade likartade värden för AUC och C_{max} jämfört med personer med normal njurfunktion. Varje hemodialys reducerade koncentrationen av -peginterferon beta-1a med cirka 24 %, vilket tyder på att hemodialys delvis avlägsnar peginterferon beta-1a från den systemiska cirkulationen.

Leverfunktion

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

Äldre patienter

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

Kön

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

Etnisk tillhörighet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet

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

Mutagenes

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

Karcinogenes

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

Reproduktionstoxicitet

Peginterferon beta-1a har inte testats avseende karcinogenicitet på dräktiga djur. Fertilitets- och utvecklingsstudier på rhesusapor har utförts med icke-pegylerat interferon beta-1a. Vid mycket höga doser sågs anovulatoriska och abortframkallande effekter hos djur. Det finns ingen tillgänglig information om de potentiella effekterna av peginterferon beta-1a på fertilitet hos handjur. Vid upprepade doser av

peginterferon beta-1a till könsmogna honapor observerades effekter på menstruationscykelns längd och progesteronnivåer. Reversibilitet av effekterna på menstruationscykelns längd påvisades. Validiteten för extrapolering av dessa icke-kliniska data till människor är okänd.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Isättika
L-argininhydroklorid
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Se avsnitt 6.3 för ytterligare information om förvaring vid rumstemperatur (vid högst 25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml förfylld spruta av glas (typ I) med en propp av brombutylgummi och styvt nålskydd av termoplast och polypropylen. Sprutan innehåller 0,5 ml lösning.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BIOGEN IDEC LIMITED
Innovation House

70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 Juli 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

En spruta innehåller 0,13 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Plegridys effekt har visats mot placebo. Direkt jämförande data för Plegridy mot icke pegylerade interferon beta eller data på effekt av Plagridy efter byte från icke pegylerat interferon beta finns inte tillgängligt. Detta bör tas i beaktande när patienter byter mellan pegylerat och icke pegylerat interferon beta. Se även avsnitt 5.1

Dosering

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

Behandlingsstart

Det rekommenderas att patienter inleder behandlingen med 63 mikrogram i dos 1 (dag 0), ökar till 94 mikrogram i dos 2 (dag 14), når full dos på 125 mikrogram i dos 3 (dag 28) och sedan fortsätter med full dos (125 mikrogram) varannan vecka (var 14:e dag) (se tabell 1). Det finns en startförpackning som innehåller de första 2 doserna (63 mikrogram och 94 mikrogram).

Tabell 1: Titreringschema vid starten

Dos	Tid*	Mängd (mikrogram)	Märkning på spruta
Dos 1	Dag 0	63	Orange
Dos 2	Dag 14	94	Blå
Dos 3	Dag 28	125 (full dos)	Grå

*Doserar varannan vecka (var 14:e dag)

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

Om en dos missas, ska den administreras snarast möjligt.

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

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för Plegridy för patienter över 65 år har inte studerats tillräckligt på grund av det begränsade antalet av sådana patienter i kliniska prövningar.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Plegridy har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Plegridy för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för multipel skleros. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Plegridy är avsett för subkutan användning.

Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal lär patienter rätt teknik för att själva ge sig subkutana injektioner med den förfyllda sprutan. Patienter ska informeras om att hela tiden byta ställe för subkutana injektioner. Subkutana injektioner brukar ges i buken, armen och låret.

Varje Plegridy förfylld spruta levereras med nålen fastsatt. Förfyllda sprutor är endast avsedda för engångsbruk och ska kasseras efter användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller peginterferon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Inledning av behandling vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Patienter med pågående svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverskada

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

Depression

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

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

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats som en sällsynt komplikation vid behandling med interferon beta, inklusive Plegridy. Peginterferon beta-1a bör sättas ut om det uppstår allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Reaktioner vid injektionsstället

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

Minskat antal blodkroppar i perifert blod

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

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

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

Gravt nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas när Plegridy administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

Laboratorieavvikelser

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

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

Hypothyreoidism och hypertyreoidism har observerats vid användning av interferon beta-produkter. Regelbundna tyreoidfunktionstester rekommenderas för patienter med tyreoiddysfunktion i anamnesen eller när det är kliniskt indicerat.

Krampanfall

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

Hjärtsjukdom

Förvärrad hjärtsjukdom har rapporterats hos patienter som får interferon beta. Incidensen av kardiovaskulära händelser var likartad mellan Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebobehandlade grupper (7 % i varje grupp). Inga allvarliga kardiovaskulära händelser har rapporterats hos patienter som fick Plegridy i ADVANCE-studien. Icke desto mindre bör patienter med befintlig signifikant hjärtsjukdom, t.ex. kronisk hjärtsvikt, kransartärsjukdom eller arytm, kontrolleras avseende förvärrad hjärtsjukdom, särskilt under behandlingens inledning.

Immungenitet

Patienter kan utveckla antikroppar mot Plegridy. Data från patienter som behandlats i upp till 2 år med Plegridy tyder på att mindre än 1 % (5/715) utvecklade kvarstående neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a. Neutraliserande antikroppar har potentialen att minska klinisk effekt. Utvecklingen av antikroppar mot interferondelen av peginterferon beta-1a hade dock ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt, även om analysen begränsades av den låga incidensen av immungenitet.

Det var 3 % av patienterna (18/681) som utvecklade kvarstående antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a. I den kliniska studien som utfördes hade utvecklingen av antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt (inklusive årlig skovfrekvens, MRT-lesioner och progression av funktionsnedsättning).

Nedsatt leverfunktion

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

Natriuminnehåll

En spruta innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och anses därför som näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod. Om patienten blir gravid eller planerar att bli gravid medan hon tar Plegridy måste hon få information om de potentiella riskerna och man bör överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 5.3). För patienter med en hög skovfrekvens innan behandling startas, bör risken för ett allvarligt skov efter utsättning av Plegridy i händelse av graviditet vägas mot en eventuellt ökad risk för spontan abort.

Graviditet

Det finns begränsad information om användningen av Plegridy vid graviditet. Tillgängliga data indicerar att det kan finnas en ökad risk för spontan abort. Inledning av behandling är kontraindicerad under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om peginferferon beta-1a utsöndras i bröstmjölk. På grund av potentialen för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Plegridy.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som är relaterade till centrala nervsystemet och associeras med användningen av interferon beta skulle kunna påverka patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofil

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna (med en högre incidens än placebo) för Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var erytem vid injektionsstället, influensaliknande sjukdom, feber, huvudvärk, myalgi, frossa, smärta vid injektionsstället, asteni, klåda vid injektionsstället och artralgi.

De oftast rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning av patientens behandling med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var influensaliknande sjukdom (< 1 %).

Biverkningslista i tabellform

I kliniska studier fick totalt 1468 patienter Plegridy i upp till 278 veckor med en total exponering motsvarande 4217 personår. Av dessa har 1285 patienter behandlats med Plegridy i minst 1 år, 1124 patienter i minst 2 år, 947 patienter i minst 3 år och 658 patienter i minst 4 år. Erfarenheterna vid 2 år i den randomiserade, okontrollerade fasen i ADVANCE-studien och i uppföljningsstudien ATTAIN (behandling upp till 4 år) var förenliga med erfarenheterna i den 1-åriga placebokontrollerade fasen i ADVANCE-studien.

I tabellen summeras läkemedelsbiverkningar (incidens över placebo och med ett rimligt orsakssamband) från 512 patienter som behandlats med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka och 500 patienter som fått placebo i upp till 48 veckor.

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

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

MedDRAs organsystemklass	Biverkning	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Mindre vanliga
	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom*	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Krampanfall	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Pulmonell arteriell hypertension [†]	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Kräkning	
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Mycket vanliga
	Artralgi	
Njurar och urinvägar	Nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Erytem vid injektionsstället	Mycket vanliga
	Influensaliknande sjukdom	
	Feber	
	Frossa	
	Smärta vid injektionsstället	
	Asteni	
	Klåda vid injektionsstället	
	Hypertermi	Vanliga
	Smärta	
	Ödem vid injektionsstället	
	Värme vid injektionsstället	
	Hematom vid injektionsstället	
	Utslag vid injektionsstället	
	Svullnad vid injektionsstället	
	Missfärgning vid injektionsstället	
	Inflammation vid injektionsstället	
	Nekros vid injektionsstället	
Undersökningar	Förhöjd kroppstemperatur	Vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas	
	Förhöjt aspartataminotransferas	
	Förhöjt gammaglutamyltransferas	
	Minskat hemoglobin	
	Minskat antal trombocyter	Mindre vanliga
	Minskat antal vita blodceller	Vanliga
Psykiska störningar	Depression	Vanliga

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

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

Beskrivning av selekterade biverkningar

Influensaliknande symtom

Influensaliknande sjukdom uppkom hos 47 % av patienterna som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och hos 13 % av patienterna som fick placebo. Incidensen av influensaliknande symtom (t.ex. influensaliknande sjukdom, frossa, hyperpyrexia, muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta, feber) var högst i början av behandlingen och sjönk i allmänhet under de första 6 månaderna. Av de patienter som rapporterade influensaliknande symtom angav 90 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Inga betraktades som allvarliga. Mindre än 1 % av patienterna som fick Plegridy under den placebokontrollerade fasen av ADVANCE-studien avbröt behandlingen på grund av influensaliknande symtom.

I en öppen studie av patienter som bytte från interferon beta-behandling till Plegridy utvärderades debut och duration av influensaliknande symtom som behandlades profylaktiskt. Hos patienter som fick influensaliknande symtom var mediantiden till debut 10 timmar (interkvartil intervall mellan 7 och 16 timmar) efter injektion och medianduration var 17 timmar (interkvartil intervall mellan 12 och 22 timmar).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem, smärta, klåda eller ödem vid injektionsstället) rapporterades av 66 % av patienterna som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka jämfört med 11 % av patienterna som fick placebo. Erytem vid injektionsstället var den oftast rapporterade reaktionen vid injektionsstället. Av de patienter som fick reaktioner vid injektionsstället angav 95 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. En patient av 1468 patienter som fick Plegridy i kliniska studier fick nekros vid injektionsstället vilken läktes ut med medicinsk standardbehandling.

Avvikelse i levertransaminas

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

Hematologiska störningar

Minskningar av antalet vita blodceller på < $3,0 \times 10^9/l$ observerades hos 7 % av patienterna som fick Plegridy och hos 1 % som fick placebo. Medelantalet vita blodceller höll sig inom normala gränser hos patienter som behandlades med Plegridy. Minskningar av antalet vita blodceller associerades inte med någon ökad risk för infektioner eller allvarliga infektioner. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av antalet lymfocyter (< $0,5 \times 10^9/l$) (< 1 %), antalet neutrofiler ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) (< 1 %) och antalet trombocyter ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Två allvarliga fall rapporterades för patienter som behandlades med Plegridy: en patient (< 1 %) fick svår trombocytopeni (trombocytantal < $10 \times 10^9/l$), en annan patient (< 1 %) fick svår neutropeni (neutrofilantal < $0,5 \times 10^9/l$). Hos båda patienterna återgick cellantalerna till det normala efter utsättning av Plegridy. Små minskningar av medelantalet röda blodceller (RBC) observerades hos Plegridy-behandlade patienter. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av RBC-antalet (< $3,3 \times 10^{12}/l$) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetshändelser rapporterades hos 16 % av patienterna som behandlades med Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och hos 14 % av patienterna som fick placebo. Färre än 1 % av de Plegridy-behandlade patienterna fick en allvarlig överkänslighetshändelse (t.ex. angioödem, urtikaria) och de återhämtade sig snabbt efter behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider.

Depression och självmordstankar

Den totala incidensen för biverkningar som var relaterade till depression och självmordstankar var 8 % både för gruppen som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebogruppen. Incidensen för allvarliga händelser som var relaterade till depression och självmordstankar var likartad och låg (< 1 %) både för patienter som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebobehandlade patienter.

Krampanfall

Incidensen av krampanfall var låg och jämförbar mellan patienter som fick Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebo (< 1 % i varje grupp).

Pulmonell arteriell hypertension

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastisk och immunomodulerande medel, immunostimulans interferoner.
ATC-kod: L03AB13

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

Verkningsmekanism

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

inte känt om verkningsmekanismen för Plegridy vid MS förmedlas av samma väg(ar) som de biologiska effekterna som beskrivs ovan eftersom patofysiologin för MS endast är delvis utredd.

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Det primära effektmåttet var den annualiserade skovfrekvensen (annualised relapse rate, ARR) under 1 år. Studiedesignen och patientdemografiska uppgifter presenteras i tabell 2.

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

Tabell 2: Studiedesign

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

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Gadolinium-förstärkt

Plegridy varannan vecka minskade signifikant den annualiserade skovfrekvensen (ARR) med 36 % jämfört med placebo ($p=0,0007$) vid ett år (tabell 3) med enhetliga minskningar av den ARR som noterades i delgrupper definierade med demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen. Plegridy minskade även signifikant risken för skov med 39 % ($p=0,0003$), risken för ihållande progression av funktionsnedsättning bekräftad vid 12 veckor med 38 % ($p=0,0383$) och vid 24 veckor (post-hoc-analys) med 54 % ($p=0,0069$), antalet nya eller nyligen förstörade T2-lesioner med 67 % ($p < 0,0001$), antalet Gd-förstärkta lesioner med 86 % ($p < 0,0001$) och antalet nya T1-hypointensiva lesioner jämfört med placebo med 53 % ($p < 0,0001$). En behandlingseffekt observerades så tidigt som vid 6 månader, då Plegridy 125 mikrogram varannan vecka påvisade en minskning på 61 % ($p < 0,0001$) av nya eller nyligen förstörade T2-lesioner jämfört med placebo. När det gällde skov och MRT-effektmått visade Plegridy 125 mikrogram varannan vecka en numeriskt större behandlingseffekt jämfört med Plegridy som doserades var fjärde vecka vid år 1.

Resultat under 2 år bekräftade att effekt upprätthölls längre än det placebokontrollerade första året av studien. Patienter som exponerades för Plegridy varannan vecka visade statistiskt signifikanta minskningar jämfört med patienter som exponerades för Plegridy var fjärde vecka under 2 år i en post-hoc-analys avseende effektmått som inkluderade ARR (24 %, $p=0,0209$), risken för skov (24 %, $p=0,0212$), risken för progression av funktionsnedsättning med bekräftelse efter 24 veckor (36 %, $p=0,0459$) och MRT-effektmått (nya/förstörade T2 60 %, Gd+ 71 % och nya T1-hypointensiva lesioner 53 %; $p < 0,0001$ för samtliga). I uppföljningsstudien ATTAIN kvarstod långtidseffekten av Plegridy genom kontinuerlig behandling upp till 4 år, vilket visades genom klinisk utvärdering och MRT-undersökningar av MS-sjukdomens aktivitet. Av totalt 1468 patienter fortsatte 658 patienter i minst 4 år med behandling med Plegridy. Resultaten för den här studien visas i tabell 3.

Tabell 3: Kliniska resultat och MRT-resultat

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

HR: Riskkvot

CI: Konfidensintervall

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

[^]n=477

Patienter som sviktat på tidigare MS-behandling inkluderades inte i studien. Subgrupper av patienter med högre sjukdomsaktivitet var definierade med skov- och MRT-kriterier reporterade nedan, med på följande resultat på effekt:

- För patienter med ≥ 1 skov under det föregående året och ≥ 9 T2-lesioner eller ≥ 1 Gd+-lesion (n=1401), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,39 för placebo, 0,29 för Plegridy var fjärde vecka och 0,25 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var konsekvent med de i hela populationen

- För patienter med ≥ 2 skov under det föregående året och minst 1 Gd+-lesion (n=273), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,47 för placebo, 0,35 för Plegridy var fjärde vecka och 0,33 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var numeriskt konsekvent med de i hela populationen, men inte statistiskt signifikant

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en engångsdosstudie på friska försökspersoner och patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (lindrigt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, liksom personer med njursjukdom i slutstadiet) visades en fraktionell ökning av AUC (13–62 %) och C_{max} (42–71 %) hos patienter med lindrigt (beräknad glomerulär

filtrationshastighet på 50 till ≤ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (beräknad glomerulär filtrationshastighet 30 till <50 ml/min/1,73 m²) och gravt (beräknad glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion, jämfört med personer med normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet > 80 ml/min/1,73 m²). Patienter med njursjukdom i slutstadiet som krävde hemodialys 2–3 gånger per vecka visade likartade värden för AUC och C_{max} jämfört med personer med normal njurfunktion. Varje hemodialys reducerade koncentrationen av -peginterferon beta-1a med cirka 24 %, vilket tyder på att hemodialys delvis avlägsnar peginterferon beta-1a från den systemiska cirkulationen.

Leverfunktion

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

Äldre patienter

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

Kön

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

Etnisk tillhörighet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet

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

Mutagenes

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

Karcinogenes

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

Reproduktionstoxicitet

Peginterferon beta-1a har inte testats avseende karcinogenicitet på dräktiga djur. Fertilitets- och utvecklingsstudier på rhesusapor har utförts med icke-pegylerat interferon beta-1a. Vid mycket höga doser sågs anovulatoriska och abortframkallande effekter hos djur. Det finns ingen tillgänglig information om de potentiella effekterna av peginterferon beta-1a på fertilitet hos handjur. Vid upprepade doser av

peginterferon beta-1a till könsmogna honapor observerades effekter på menstruationscykelns längd och progesteronnivåer. Reversibilitet av effekterna på menstruationscykelns längd påvisades. Validiteten för extrapolering av dessa icke-kliniska data till människor är okänd.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Isättika
L-argininhydroklorid
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Se avsnitt 6.3 för ytterligare information om förvaring vid rumstemperatur (vid högst 25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml förfylld spruta av glas (typ I) med en propp av brombutylgummi och styvt nålskydd av termoplast och polypropylen. Sprutan innehåller 0,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: Låda med två eller sex 125 mikrogram förfyllda sprutor (sprutor märkta med grått) i förslutna plasttråg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 Juli 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 63 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.
Plegridy 94 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionspenna innehåller 0,13 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Plegridys effekt har visats mot placebo. Direkt jämförande data för Plegridy mot icke pegylerade interferon beta eller data på effekt av Plagridy efter byte från icke pegylerat interferon beta finns inte tillgängligt. Detta bör tas i beaktande när patienter byter mellan pegylerat och icke pegylerat interferon beta. (Se avsnitt 5.1)

Dosering

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

Behandlingsstart

Det rekommenderas att patienter inleder behandlingen med 63 mikrogram i dos 1 (dag 0), ökar till 94 mikrogram i dos 2 (dag 14), når full dos på 125 mikrogram i dos 3 (dag 28) och sedan fortsätter med full dos (125 mikrogram) varannan vecka (var 14:e dag) (se tabell 1). Det finns en startförpackning som innehåller de första 2 doserna (63 mikrogram och 94 mikrogram).

Tabell 1: Titreringschema vid starten

Dos	Tid*	Mängd (mikrogram)	Märkning på injektionspenna
Dos 1	Dag 0	63	Orange
Dos 2	Dag 14	94	Blå
Dos 3	Dag 28	125 (full dos)	Grå

*Doserar varannan vecka (var 14:e dag)

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

Om en dos missas, ska den administreras snarast möjligt.

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

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för Plegridy för patienter över 65 år har inte studerats tillräckligt på grund av det begränsade antalet av sådana patienter i kliniska prövningar.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Plegridy har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Plegridy för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för multipel skleros. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Plegridy är avsett för subkutan användning.

Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal lär patienter rätt teknik för att själva ge sig subkutana injektioner med den förfyllda injektionspennan. Patienter ska informeras om att hela tiden byta ställe för subkutana injektioner. Subkutana injektioner brukar ges i buken, armen och låret.

Varje Plegridy förfylld injektionspenna levereras med nålen fastsatt. Förfyllda s injektionspennor är endast avsedda för engångsbruk och ska kasseras efter användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller peginterferon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Inledning av behandling vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Patienter med pågående svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverskada

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

Depression

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

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

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats som en sällsynt komplikation vid behandling med interferon beta, inklusive Plegridy. Peginterferon beta-1a bör sättas ut om det uppstår allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Reaktioner vid injektionsstället

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

Minskat antal blodkroppar i perifert blod

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

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

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

Gravt nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas när Plegridy administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

Laboratorieavvikelse

Laboratorieavvikelse associeras med användningen av interferoner. Förutom laborietester som normalt krävs för kontroller av patienter med multipel skleros, rekommenderas komplett bild, inklusive differential- och trombocyträkning, liksom blodstatus, inklusive leverfunktionstester (t.ex. aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT)), före insättning och med regelbundna intervaller efter insättning av Plegridy-behandling och därefter periodvis i frånvaro av kliniska symtom.

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

Hypotyroidism och hypertyroidism har observerats vid användning av interferon beta-produkter. Regelbundna tyreoidafunktions tester rekommenderas för patienter med tyreoidadysfunktion i anamnesen eller när det är kliniskt indicerat.

Krampanfall

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

Hjärtsjukdom

Förvärrad hjärtsjukdom har rapporterats hos patienter som får interferon beta. Incidensen av kardiovaskulära händelser var likartad mellan Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebobehandlade grupper (7 % i varje grupp). Inga allvarliga kardiovaskulära händelser har rapporterats hos patienter som fick Plegridy i ADVANCE-studien. Icke desto mindre bör patienter med befintlig signifikant hjärtsjukdom, t.ex. kronisk hjärtsvikt, kransartärsjukdom eller arytm, kontrolleras avseende förvärrad hjärtsjukdom, särskilt under behandlingens inledning.

Immungenitet

Patienter kan utveckla antikroppar mot Plegridy. Data från patienter som behandlats i upp till 2 år med Plegridy tyder på att mindre än 1 % (5/715) utvecklade kvarstående neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a. Neutraliserande antikroppar har potentialen att minska klinisk effekt. Utvecklingen av antikroppar mot interferondelen av peginterferon beta-1a hade dock ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt, även om analysen begränsades av den låga incidensen av immungenitet.

Det var 3 % av patienterna (18/681) som utvecklade kvarstående antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a. I den kliniska studien som utfördes hade utvecklingen av antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt (inklusive årlig skovfrekvens, MRT-lesioner och progression av funktionsnedsättning).

Nedsatt leverfunktion

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

Natriuminnehåll

En injektionspenna innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och anses därför som näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod. Om patienten blir gravid eller planerar att bli gravid medan hon tar Plegridy måste hon få information om de potentiella riskerna och man bör överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 5.3). För patienter med en hög skovfrekvens innan behandling startas, bör risken för ett allvarligt skov efter utsättning av Plegridy i händelse av graviditet vägas mot en eventuellt ökad risk för spontan abort.

Graviditet

Det finns begränsad information om användningen av Plegridy vid graviditet. Tillgängliga data indicerar att det kan finnas en ökad risk för spontan abort. Inledning av behandling är kontraindicerad under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om peginferferon beta-1a utsöndras i bröstmjölk. På grund av potentialen för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Plegridy.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som är relaterade till centrala nervsystemet och associeras med användningen av interferon beta skulle kunna påverka patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofil

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna (med en högre incidens än placebo) för Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var erytem vid injektionsstället, influensaliknande sjukdom, feber, huvudvärk, myalgi, frossa, smärta vid injektionsstället, asteni, klåda vid injektionsstället och artralgi.

De oftast rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning av patientens behandling med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var influensaliknande sjukdom (< 1 %).

Biverkningslista i tabellform

I kliniska studier fick totalt 1468 patienter Plegridy i upp till 278 veckor med en total exponering motsvarande 4217 personår. Av dessa har 1285 patienter behandlats med Plegridy i minst 1 år, 1124 patienter i minst 2 år, 947 patienter i minst 3 år och 658 patienter i minst 4 år. Erfarenheterna vid 2 år i den randomiserade, okontrollerade fasen i ADVANCE-studien och i uppföljningsstudien ATTAIN (behandling upp till 4 år) var förenliga med erfarenheterna i den 1-åriga placebokontrollerade fasen i ADVANCE-studien.

I tabellen summeras läkemedelsbiverkningar (incidens över placebo och med ett rimligt orsakssamband) från 512 patienter som behandlats med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka och 500 patienter som fått placebo i upp till 48 veckor.

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

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

MedDRAs organsystemklass	Biverkning	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Mindre vanliga
	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom*	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Krampanfall	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Pulmonell arteriell hypertension [†]	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Kräkning	
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Mycket vanliga
	Artralgi	
Njurar och urinvägar	Nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Erytem vid injektionsstället	Mycket vanliga
	Influensaliknande sjukdom	
	Feber	
	Frossa	
	Smärta vid injektionsstället	
	Asteni	
	Klåda vid injektionsstället	
	Hypertermi	
	Smärta	
	Ödem vid injektionsstället	
	Värme vid injektionsstället	
	Hematom vid injektionsstället	
	Utslag vid injektionsstället	
	Svullnad vid injektionsstället	
	Missfärgning vid injektionsstället	
	Inflammation vid injektionsstället	
	Nekros vid injektionsstället	Sällsynta
	Undersökningar	Förhöjd kroppstemperatur
Förhöjt alaninaminotransferas		
Förhöjt aspartataminotransferas		
Förhöjt gammaglutamyltransferas		
Minskat hemoglobin		
Minskat antal trombocyter		Mindre vanliga
Minskat antal vita blodceller		Vanliga
Psykiska störningar	Depression	Vanliga

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

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

Beskrivning av selekterade biverkningar

Influensaliknande symtom

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

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem, smärta, klåda eller ödem vid injektionsstället) rapporterades av 66 % av patienterna som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka jämfört med 11 % av patienterna som fick placebo. Erytem vid injektionsstället var den oftast rapporterade reaktionen vid injektionsstället. Av de patienter som fick reaktioner vid injektionsstället angav 95 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. En patient av 1468 patienter som fick Plegridy i kliniska studier fick nekros vid injektionsstället vilken läktes ut med medicinsk standardbehandling.

Avvikelse i levertransaminas

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

Hematologiska störningar

Minskningar av antalet vita blodceller på < $3,0 \times 10^9/l$ observerades hos 7 % av patienterna som fick Plegridy och hos 1 % som fick placebo. Medelantalet vita blodceller höll sig inom normala gränser hos patienter som behandlades med Plegridy. Minskningar av antalet vita blodceller associerades inte med någon ökad risk för infektioner eller allvarliga infektioner. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av antalet lymfocyter (< $0,5 \times 10^9/l$) (< 1 %), antalet neutrofiler ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) (< 1 %) och antalet trombocyter ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Två allvarliga fall rapporterades för patienter som behandlades med Plegridy: en patient (< 1 %) fick svår trombocytopeni (trombocytantal < $10 \times 10^9/l$), en annan patient (< 1 %) fick svår neutropeni (neutrofilantal < $0,5 \times 10^9/l$). Hos båda patienterna återgick cellantalerna till det normala efter utsättning av Plegridy. Små minskningar av medelantalet röda blodceller (RBC) observerades hos Plegridy-behandlade patienter. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av RBC-antalet (< $3,3 \times 10^{12}/l$) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetshändelser rapporterades hos 16 % av patienterna som behandlades med Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och hos 14 % av patienterna som fick placebo. Färre än 1 % av de Plegridy-behandlade patienterna fick en allvarlig överkänslighetshändelse (t.ex. angioödem, urtikaria) och de återhämtade sig snabbt efter behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider.

Depression och självmordstankar

Den totala incidensen för biverkningar som var relaterade till depression och självmordstankar var 8 % både för gruppen som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebogruppen. Incidensen för allvarliga händelser som var relaterade till depression och självmordstankar var likartad och låg (< 1 %) både för patienter som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebobehandlade patienter.

Krampanfall

Incidensen av krampanfall var låg och jämförbar mellan patienter som fick Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebo (< 1 % i varje grupp).

Pulmonell arteriell hypertension

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastisk och immunomodulerande medel, immunostimulans interferoner.
ATC-kod: L03AB13

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

Verkningsmekanism

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

inte känt om verkningsmekanismen för Plegridy vid MS förmedlas av samma väg(ar) som de biologiska effekterna som beskrivs ovan eftersom patofysiologin för MS endast är delvis utredd.

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Det primära effektmåttet var den annualiserade skovfrekvensen (annualised relapse rate, ARR) under 1 år. Studiedesignen och patientdemografiska uppgifter presenteras i tabell 2.

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

Tabell 2: Studiedesign

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

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Gadolinium-förstärkt

Plegridy varannan vecka minskade signifikant den annualiserade skovfrekvensen (ARR) med 36 % jämfört med placebo ($p=0,0007$) vid ett år (tabell 3) med enhetliga minskningar av den ARR som noterades i delgrupper definierade med demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen. Plegridy minskade även signifikant risken för skov med 39 % ($p=0,0003$), risken för ihållande progression av funktionsnedsättning bekräftad vid 12 veckor med 38 % ($p=0,0383$) och vid 24 veckor (post-hoc-analys) med 54 % ($p=0,0069$), antalet nya eller nyligen förstörade T2-lesioner med 67 % ($p < 0,0001$), antalet Gd-förstärkta lesioner med 86 % ($p < 0,0001$) och antalet nya T1-hypointensiva lesioner jämfört med placebo med 53 % ($p < 0,0001$). En behandlingseffekt observerades så tidigt som vid 6 månader, då Plegridy 125 mikrogram varannan vecka påvisade en minskning på 61 % ($p < 0,0001$) av nya eller nyligen förstörade T2-lesioner jämfört med placebo. När det gällde skov och MRT-effektmått visade Plegridy 125 mikrogram varannan vecka en numeriskt större behandlingseffekt jämfört med Plegridy som doserades var fjärde vecka vid år 1.

Resultat under 2 år bekräftade att effekt upprätthölls längre än det placebokontrollerade första året av studien. Patienter som exponerades för Plegridy varannan vecka visade statistiskt signifikanta minskningar jämfört med patienter som exponerades för Plegridy var fjärde vecka under 2 år i en post-hoc-analys avseende effektmått som inkluderade ARR (24 %, $p=0,0209$), risken för skov (24 %, $p=0,0212$), risken för progression av funktionsnedsättning med bekräftelse efter 24 veckor (36 %, $p=0,0459$) och MRT-effektmått (nya/förstörade T2 60 %, Gd+ 71 % och nya T1-hypointensiva lesioner 53 %; $p < 0,0001$ för samtliga). I uppföljningsstudien ATTAIN kvarstod långtidseffekten av Plegridy genom kontinuerlig behandling upp till 4 år, vilket visades genom klinisk utvärdering och MRT-undersökningar av MS-sjukdomens aktivitet. Av totalt 1468 patienter fortsatte 658 patienter i minst 4 år med behandling med Plegridy. Resultaten för den här studien visas i tabell 3.

Tabell 3: Kliniska resultat och MRT-resultat

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

HR: Riskkvot

CI: Konfidensintervall

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

[^]n=477

Patienter som sviktat på tidigare MS-behandling inkluderades inte i studien. Subgrupper av patienter med högre sjukdomsaktivitet var definierade med skov- och MRT-kriterier reporterade nedan, med på följande resultat på effekt:

- För patienter med ≥ 1 skov under det föregående året och ≥ 9 T2-lesioner eller ≥ 1 Gd+-lesion (n=1401), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,39 för placebo, 0,29 för Plegridy var fjärde vecka och 0,25 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var konsekvent med de i hela populationen

- För patienter med ≥ 2 skov under det föregående året och minst 1 Gd+-lesion (n=273), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,47 för placebo, 0,35 för Plegridy var fjärde vecka och 0,33 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var numeriskt konsekvent med de i hela populationen, men inte statistiskt signifikant

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en engångsdosstudie på friska försökspersoner och patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (lindrigt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, liksom patienter med njursjukdom i slutstadiet) visades en fraktionell ökning av AUC (13–62 %) och C_{max} (42–71 %) hos patienter med lindrigt (beräknad glomerulär

filtrationshastighet på 50 till ≤ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (beräknad glomerulär filtrationshastighet 30 till <50 ml/min/1,73 m²) och gravt (beräknad glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion, jämfört med personer med normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet > 80 ml/min/1,73 m²). Patienter med njursjukdom i slutstadiet som krävde hemodialys 2–3 gånger per vecka visade likartade värden för AUC och C_{max} jämfört med personer med normal njurfunktion. Varje hemodialys reducerade koncentrationen av -peginterferon beta-1a med cirka 24 %, vilket tyder på att hemodialys delvis avlägsnar peginterferon beta-1a från den systemiska cirkulationen.

Leverfunktion

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

Äldre patienter

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

Kön

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

Etnisk tillhörighet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet

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

Mutagenes

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

Karcinogenes

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

Reproduktionstoxicitet

Peginterferon beta-1a har inte testats avseende karcinogenicitet på dräktiga djur. Fertilitets- och utvecklingsstudier på rhesusapor har utförts med icke-pegylerat interferon beta-1a. Vid mycket höga doser sågs anovulatoriska och abortframkallande effekter hos djur. Det finns ingen tillgänglig information om de potentiella effekterna av peginterferon beta-1a på fertilitet hos handjur. Vid upprepade doser av

peginterferon beta-1a till könsmogna honapor observerades effekter på menstruationscykelns längd och progesteronnivåer. Reversibilitet av effekterna på menstruationscykelns längd påvisades. Validiteten för extrapolering av dessa icke-kliniska data till människor är okänd.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Isättika
L-argininhydroklorid
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Se avsnitt 6.3 för ytterligare information om förvaring vid rumstemperatur (vid högst 25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förfylld spruta med Plegridy ligger i en fjäderaktiverad injektionspenna för engångsbruk som kallas Plegridy injektionspenna. Sprutan inne i injektionspennan är en 1 ml förfylld spruta av glas (typ I) med en propp av brombutylgummi och styvt nålskydd av termoplast och polypropylen. Sprutan innehåller 0,5 ml lösning.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 Juli 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

En injektionspenna innehåller 0,13 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Plegridys effekt har visats mot placebo. Direkt jämförande data för Plegridy mot icke pegylerade interferon beta eller data på effekt av Plagridy efter byte från icke pegylerat interferon beta finns inte tillgängligt. Detta bör tas i beaktande när patienter byter mellan pegylerat och icke pegylerat interferon beta. (Se avsnitt 5.1)

Dosering

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

Behandlingsstart

Det rekommenderas att patienter inleder behandlingen med 63 mikrogram i dos 1 (dag 0), ökar till 94 mikrogram i dos 2 (dag 14), når full dos på 125 mikrogram i dos 3 (dag 28) och sedan fortsätter med full dos (125 mikrogram) varannan vecka (var 14:e dag) (se tabell 1). Det finns en startförpackning som innehåller de första 2 doserna (63 mikrogram och 94 mikrogram).

Tabell 1: Titreringschema vid starten

Dos	Tid*	Mängd (mikrogram)	Märkning på injektionspenna
Dos 1	Dag 0	63	Orange
Dos 2	Dag 14	94	Blå
Dos 3	Dag 28	125 (full dos)	Grå

*Doserar varannan vecka (var 14:e dag)

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

Om en dos missas, ska den administreras snarast möjligt.

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

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för Plegridy för patienter över 65 år har inte studerats tillräckligt på grund av det begränsade antalet av sådana patienter i kliniska prövningar.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Plegridy har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Plegridy för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för multipel skleros. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Plegridy är avsett för subkutan användning.

Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal lär patienter rätt teknik för att själva ge sig subkutana injektioner med den förfyllda injektionspennan. Patienter ska informeras om att hela tiden byta ställe för subkutana injektioner. Subkutana injektioner brukar ges i buken, armen och låret.

Varje Plegridy förfylld injektionspenna levereras med nålen fastsatt. Förfyllda s injektionspennor är endast avsedda för engångsbruk och ska kasseras efter användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

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

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot naturligt eller rekombinant interferon beta eller peginterferon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Inledning av behandling vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Patienter med pågående svår depression och/eller självmordstankar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverskada

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

Depression

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

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

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats som en sällsynt komplikation vid behandling med interferon beta, inklusive Plegridy. Peginterferon beta-1a bör sättas ut om det uppstår allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8).

Reaktioner vid injektionsstället

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

Minskat antal blodkroppar i perifert blod

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

Njurar och urinvägar

Nefrotiskt syndrom

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

Gravt nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas när Plegridy administreras till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

Laboratorieavvikelser

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

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

Hypotyroidism och hypertyroidism har observerats vid användning av interferon beta-produkter. Regelbundna tyreoidafunktions tester rekommenderas för patienter med tyreoidadysfunktion i anamnesen eller när det är kliniskt indicerat.

Krampanfall

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

Hjärtsjukdom

Förvärrad hjärtsjukdom har rapporterats hos patienter som får interferon beta. Incidensen av kardiovaskulära händelser var likartad mellan Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebobehandlade grupper (7 % i varje grupp). Inga allvarliga kardiovaskulära händelser har rapporterats hos patienter som fick Plegridy i ADVANCE-studien. Icke desto mindre bör patienter med befintlig signifikant hjärtsjukdom, t.ex. kronisk hjärtsvikt, kransartärsjukdom eller arytm, kontrolleras avseende förvärrad hjärtsjukdom, särskilt under behandlingens inledning.

Immungenitet

Patienter kan utveckla antikroppar mot Plegridy. Data från patienter som behandlats i upp till 2 år med Plegridy tyder på att mindre än 1 % (5/715) utvecklade kvarstående neutraliserande antikroppar mot interferon beta-1a-delen av peginterferon beta-1a. Neutraliserande antikroppar har potentialen att minska klinisk effekt. Utvecklingen av antikroppar mot interferondelen av peginterferon beta-1a hade dock ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt, även om analysen begränsades av den låga incidensen av immungenitet.

Det var 3 % av patienterna (18/681) som utvecklade kvarstående antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a. I den kliniska studien som utfördes hade utvecklingen av antikroppar mot PEG-delen av peginterferon beta-1a ingen märkbar påverkan på säkerhet eller klinisk effekt (inklusive årlig skovfrekvens, MRT-lesioner och progression av funktionsnedsättning).

Nedsatt leverfunktion

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

Natriuminnehåll

En injektionspenna innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium och anses därför som näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod. Om patienten blir gravid eller planerar att bli gravid medan hon tar Plegridy måste hon få information om de potentiella riskerna och man bör överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 5.3). För patienter med en hög skovfrekvens innan behandling startas, bör risken för ett allvarligt skov efter utsättning av Plegridy i händelse av graviditet vägas mot en eventuellt ökad risk för spontan abort.

Graviditet

Det finns begränsad information om användningen av Plegridy vid graviditet. Tillgängliga data indicerar att det kan finnas en ökad risk för spontan abort. Inledning av behandling är kontraindicerad under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om peginferferon beta-1a utsöndras i bröstmjölk. På grund av potentialen för allvarliga biverkningar hos ammade spädbarn, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Plegridy.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som är relaterade till centrala nervsystemet och associeras med användningen av interferon beta skulle kunna påverka patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofil

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna (med en högre incidens än placebo) för Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var erytem vid injektionsstället, influensaliknande sjukdom, feber, huvudvärk, myalgi, frossa, smärta vid injektionsstället, asteni, klåda vid injektionsstället och artralgi.

De oftast rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning av patientens behandling med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka var influensaliknande sjukdom (< 1 %).

Biverkningslista i tabellform

I kliniska studier fick totalt 1468 patienter Plegridy i upp till 278 veckor med en total exponering motsvarande 4 217 personår. Av dessa har 1285 patienter behandlats med Plegridy i minst 1 år, 1124 patienter i minst 2 år, 947 patienter i minst 3 år och 658 patienter i minst 4 år. Erfarenheterna vid 2 år i den randomiserade, okontrollerade fasen i ADVANCE-studien och i uppföljningsstudien ATTAIN (behandling upp till 4 år) var förenliga med erfarenheterna i den 1-åriga placebokontrollerade fasen i ADVANCE-studien.

I tabellen summeras läkemedelsbiverkningar (incidens över placebo och med ett rimligt orsakssamband) från 512 patienter som behandlats med Plegridy 125 mikrogram subkutant varannan vecka och 500 patienter som fått placebo i upp till 48 veckor.

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

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

MedDRAs organsystemklass	Biverkning	Frekvenskategori
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Mindre vanliga
	Trombotisk mikroangiopati inklusive trombotisk trombocytopen purpura/hemolytiskt uremiskt syndrom*	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Krampanfall	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Pulmonell arteriell hypertension [†]	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
	Kräkning	
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Mycket vanliga
	Artralgi	
Njurar och urinvägar	Nefrotiskt syndrom, glomeruloskleros	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Erytem vid injektionsstället	Mycket vanliga
	Influensaliknande sjukdom	
	Feber	
	Frossa	
	Smärta vid injektionsstället	
	Asteni	
	Klåda vid injektionsstället	
	Hypertermi	Vanliga
	Smärta	
	Ödem vid injektionsstället	
	Värme vid injektionsstället	
	Hematom vid injektionsstället	
	Utslag vid injektionsstället	
	Svullnad vid injektionsstället	
	Missfärgning vid injektionsstället	
	Inflammation vid injektionsstället	
	Nekros vid injektionsstället	
Undersökningar	Förhöjd kroppstemperatur	Vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas	
	Förhöjt aspartataminotransferas	
	Förhöjt gammaglutamyltransferas	
	Minskat hemoglobin	Mindre vanliga
	Minskat antal trombocyter	
	Minskat antal vita blodceller	
Psykiska störningar	Depression	Vanliga

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

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

Beskrivning av selekterade biverkningar

Influensaliknande symtom

Influensaliknande sjukdom uppkom hos 47 % av patienterna som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och hos 13 % av patienterna som fick placebo. Incidensen av influensaliknande symtom (t.ex. influensaliknande sjukdom, frossa, hyperpyrexia, muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta, feber) var högst i början av behandlingen och sjönk i allmänhet under de första 6 månaderna. Av de patienter som rapporterade influensaliknande symtom angav 90 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Inga betraktades som allvarliga. Mindre än 1 % av patienterna som fick Plegridy under den placebokontrollerade fasen av ADVANCE-studien avbröt behandlingen på grund av influensaliknande symtom.

I en öppen studie av patienter som bytte från interferon beta-behandling till Plegridy utvärderades debut och duration av influensaliknande symtom som behandlades profylaktiskt. Hos patienter som fick influensaliknande symtom var mediantiden till debut 10 timmar (interkvartil intervall mellan 7 och 16 timmar) efter injektion och medianduration var 17 timmar (interkvartil intervall mellan 12 och 22 timmar).

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (t.ex. erytem, smärta, klåda eller ödem vid injektionsstället) rapporterades av 66 % av patienterna som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka jämfört med 11 % av patienterna som fick placebo. Erytem vid injektionsstället var den oftast rapporterade reaktionen vid injektionsstället. Av de patienter som fick reaktioner vid injektionsstället angav 95 % att symtomen var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. En patient av 1468 patienter som fick Plegridy i kliniska studier fick nekros vid injektionsstället vilken läktes ut med medicinsk standardbehandling.

Avvikelse i levertransaminas

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

Hematologiska störningar

Minskningar av antalet vita blodceller på < $3,0 \times 10^9/l$ observerades hos 7 % av patienterna som fick Plegridy och hos 1 % som fick placebo. Medelantalet vita blodceller höll sig inom normala gränser hos patienter som behandlades med Plegridy. Minskningar av antalet vita blodceller associerades inte med någon ökad risk för infektioner eller allvarliga infektioner. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av antalet lymfocyter (< $0,5 \times 10^9/l$) (< 1 %), antalet neutrofiler ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) (< 1 %) och antalet trombocyter ($\leq 100 \times 10^9/l$) (≤ 1 %) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Två allvarliga fall rapporterades för patienter som behandlades med Plegridy: en patient (< 1 %) fick svår trombocytopeni (trombocytantal < $10 \times 10^9/l$), en annan patient (< 1 %) fick svår neutropeni (neutrofilantal < $0,5 \times 10^9/l$). Hos båda patienterna återgick cellantalerna till det normala efter utsättning av Plegridy. Små minskningar av medelantalet röda blodceller (RBC) observerades hos Plegridy-behandlade patienter. Incidensen av potentiellt kliniskt signifikanta minskningar av RBC-antalet (< $3,3 \times 10^{12}/l$) var ungefär densamma för Plegridy-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetshändelser rapporterades hos 16 % av patienterna som behandlades med Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och hos 14 % av patienterna som fick placebo. Färre än 1 % av de Plegridy-behandlade patienterna fick en allvarlig överkänslighetshändelse (t.ex. angioödem, urtikaria) och de återhämtade sig snabbt efter behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider.

Depression och självmordstankar

Den totala incidensen för biverkningar som var relaterade till depression och självmordstankar var 8 % både för gruppen som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebogruppen. Incidensen för allvarliga händelser som var relaterade till depression och självmordstankar var likartad och låg (< 1 %) både för patienter som fick Plegridy 125 mikrogram varannan vecka och placebobehandlade patienter.

Krampanfall

Incidensen av krampanfall var låg och jämförbar mellan patienter som fick Plegridy (125 mikrogram varannan vecka) och placebo (< 1 % i varje grupp).

Pulmonell arteriell hypertension

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastisk och immunomodulerande medel, immunostimulans interferoner.
ATC-kod: L03AB13

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

Verkningsmekanism

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

inte känt om verkningsmekanismen för Plegridy vid MS förmedlas av samma väg(ar) som de biologiska effekterna som beskrivs ovan eftersom patofysiologin för MS endast är delvis utredd.

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Det primära effektmåttet var den annualiserade skovfrekvensen (annualised relapse rate, ARR) under 1 år. Studiedesignen och patientdemografiska uppgifter presenteras i tabell 2.

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

Tabell 2: Studiedesign

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

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Gadolinium-förstärkt

Plegridy varannan vecka minskade signifikant den annualiserade skovfrekvensen (ARR) med 36 % jämfört med placebo ($p=0,0007$) vid ett år (tabell 3) med enhetliga minskningar av den ARR som noterades i delgrupper definierade med demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen. Plegridy minskade även signifikant risken för skov med 39 % ($p=0,0003$), risken för ihållande progression av funktionsnedsättning bekräftad vid 12 veckor med 38 % ($p=0,0383$) och vid 24 veckor (post-hoc-analys) med 54 % ($p=0,0069$), antalet nya eller nyligen förstörade T2-lesioner med 67 % ($p < 0,0001$), antalet Gd-förstärkta lesioner med 86 % ($p < 0,0001$) och antalet nya T1-hypointensiva lesioner jämfört med placebo med 53 % ($p < 0,0001$). En behandlingseffekt observerades så tidigt som vid 6 månader, då Plegridy 125 mikrogram varannan vecka påvisade en minskning på 61 % ($p < 0,0001$) av nya eller nyligen förstörade T2-lesioner jämfört med placebo. När det gällde skov och MRT-effektmått visade Plegridy 125 mikrogram varannan vecka en numeriskt större behandlingseffekt jämfört med Plegridy som doserades var fjärde vecka vid år 1.

Resultat under 2 år bekräftade att effekt upprätthölls längre än det placebokontrollerade första året av studien. Patienter som exponerades för Plegridy varannan vecka visade statistiskt signifikanta minskningar jämfört med patienter som exponerades för Plegridy var fjärde vecka under 2 år i en post-hoc-analys avseende effektmått som inkluderade ARR (24 %, $p=0,0209$), risken för skov (24 %, $p=0,0212$), risken för progression av funktionsnedsättning med bekräftelse efter 24 veckor (36 %, $p=0,0459$) och MRT-effektmått (nya/förstörade T2 60 %, Gd+ 71 % och nya T1-hypointensiva lesioner 53 %; $p < 0,0001$ för samtliga). I uppföljningsstudien ATTAIN kvarstod långtidseffekten av Plegridy genom kontinuerlig behandling upp till 4 år, vilket visades genom klinisk utvärdering och MRT-undersökningar av MS-sjukdomens aktivitet. Av totalt 1468 patienter fortsatte 658 patienter i minst 4 år med behandling med Plegridy.

Resultaten för den här studien visas i tabell 3.

Tabell 3: Kliniska resultat och MRT-resultat

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

HR: Riskkvot

CI: Konfidensintervall

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

[^]n=477

Patienter som sviktat på tidigare MS-behandling inkluderades inte i studien. Subgrupper av patienter med högre sjukdomsaktivitet var definierade med skov- och MRT-kriterier reporterade nedan, med på följande resultat på effekt:

- För patienter med ≥ 1 skov under det föregående året och ≥ 9 T2-lesioner eller ≥ 1 Gd+-lesion (n=1401), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,39 för placebo, 0,29 för Plegridy var fjärde vecka och 0,25 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var konsekvent med de i hela populationen

- För patienter med ≥ 2 skov under det föregående året och minst 1 Gd+-lesion (n=273), var den årliga skovfrekvensen vid 1 år 0,47 för placebo, 0,35 för Plegridy var fjärde vecka och 0,33 för Plegridy varannan vecka.

Resultat i denna subgrupp var numeriskt konsekvent med de i hela populationen, men inte statistiskt signifikant

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en engångsdosstudie på friska försökspersoner och patienter med olika grader av nedsatt njurfunktion (lindrigt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion, liksom patienter med njursjukdom i slutstadiet) visades en fraktionell ökning av AUC (13–62 %) och C_{max} (42–71 %) hos patienter med lindrigt (beräknad glomerulär

filtrationshastighet på 50 till ≤ 80 ml/min/1,73 m²), måttligt (beräknad glomerulär filtrationshastighet 30 till <50 ml/min/1,73 m²) och gravt (beräknad glomerulär filtrationshastighet < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion, jämfört med personer med normal njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet > 80 ml/min/1,73 m²). Patienter med njursjukdom i slutstadiet som krävde hemodialys 2–3 gånger per vecka visade likartade värden för AUC och C_{max} jämfört med personer med normal njurfunktion. Varje hemodialys reducerade koncentrationen av -peginterferon beta-1a med cirka 24 %, vilket tyder på att hemodialys delvis avlägsnar peginterferon beta-1a från den systemiska cirkulationen.

Leverfunktion

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

Äldre patienter

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

Kön

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

Etnisk tillhörighet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet

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

Mutagenes

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

Karcinogenes

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

Reproduktionstoxicitet

Peginterferon beta-1a har inte testats avseende karcinogenicitet på dräktiga djur. Fertilitets- och utvecklingsstudier på rhesusapor har utförts med icke-pegylerat interferon beta-1a. Vid mycket höga doser sågs anovulatoriska och abortframkallande effekter hos djur. Det finns ingen tillgänglig information om de potentiella effekterna av peginterferon beta-1a på fertilitet hos handjur. Vid upprepade doser av

peginterferon beta-1a till könsmogna honapor observerades effekter på menstruationscykelns längd och progesteronnivåer. Reversibilitet av effekterna på menstruationscykelns längd påvisades. Validiteten för extrapolering av dessa icke-kliniska data till människor är okänd.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat
Isättika
L-argininhydroklorid
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Se avsnitt 6.3 för ytterligare information om förvaring vid rumstemperatur (vid högst 25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förfylld spruta med Plegridy ligger i en fjäderaktiverad injektionsspenna för engångsbruk som kallas Plegridy injektionsspenna. Sprutan inne i injektionsspennan är en 1 ml förfylld spruta av glas (typ I) med en propp av brombutylgummi och styvt nålskydd av termoplast och polypropylen. Sprutan innehåller 0,5 ml lösning.

Förpackningsstorlekar: Låda med två 125 mikrogram förfyllda injektionspennor (injektionspennor märkta med grått) i ett skyddande plasttråg.
Multiförpackningar med 6 (3 förpackningar med 2) 125 mikrogram förfyllda injektionspennor (injektionspennor märkta med grått). Förpackningen innehåller 3 innerkartonger. Varje innerkartong innehåller 2 injektionspennor i ett skyddande plasttråg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 18 Juli 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Biogen Inc.
250 Binney Street
Cambridge, MA 02142
USA

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Biogen Denmark Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Denmark

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Startförpackning med förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

peginterferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld spruta innehåller 63 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 ml.
1 förfylld spruta innehåller 94 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20, vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Startförpackning

1 förfylld spruta med 63 mikrogram

1 förfylld spruta med 94 mikrogram

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Tabell på lockets insida

Injektionslista

Dag 0 (63 mikrogram)

Dag 14 (94 mikrogram)

Datum

Injektionsställe

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Om det inte finns tillgång till kylskåp kan sprutor förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Plegridy 63
Plegridy 94

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Startförpackning med förfylld injektionspenna

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 63 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Plegridy 94 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

peginterferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20, vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Startförpackning

1 förfylld injektionspenna med 63 mikrogram

1 förfylld injektionspenna med 94 mikrogram

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

Tabell på lockets insida

Injektionslista

Dag 0 (63 mikrogram)

Dag 14 (94 mikrogram)

Datum

Injektionsställe

öppnas här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

Om det inte finns tillgång till kylskåp kan injektionspennor förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Plegridy 63

Plegridy 94

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld spruta 125 µg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
peginterferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20, vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda sprutor

6 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Om det inte finns tillgång till kylskåp kan sprutor förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/003

EU/1/14/934/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Plegridy 125

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

Förfylld injektionspenna 125 µg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
peginterferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20, vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda injektionspennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.

öppnas här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Om det inte finns tillgång till kylskåp kan injektionspennor förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Plegridy 125

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MULTIFÖRPACKNING YTTREKARTONG

Förfylld spruta/injektionspenna 125 µg multiförpackning

(Innehåller blue box)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

peginterferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3 FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20, vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Injektionsvätska, lösning

6 förfyllda injektionspennor

Multiförpackning: 6 (3 förpackningar med 2) förfyllda injektionspennor med 125 mikrogram.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Om det inte finns tillgång till kylskåp kan injektionspennor förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Plegridy 125

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANFÖRPACKNINGEN

MULTIFÖRPACKNING INNERKARTONG

Förfylld spruta/injektionspenna 125 µg multiförpackning

(Innehåller inte blue box)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

peginterferon beta-1a

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20, vatten för injektionsvätska.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

2 förfyllda injektionspennor. Komponenter i en multiförpackning får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk.

öppnas här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Om det inte finns tillgång till kylskåp kan injektionspennor förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/934/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Plegridy 125

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Förfylld injektionsspruta, dubbelt lock, startförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

peginterferon beta-1a

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Biogen Idec Ltd.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Startförpackning

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Förfylld injektionsspruta, dubbelt lock, 125 µg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Plegridy 125 mikrogram injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

peginterferon beta-1a

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Biogen Idec Ltd.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Subkutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Märkning på förfylld spruta i startförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Plegridy 63 µg injektionsvätska
Plegridy 94 µg injektionsvätska

peginterferon beta-1a
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Märkning på förfylld spruta 125 µg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Plegridy 125 µg injektionsvätska

peginterferon beta-1a
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Märkning på förfylld injektionspenna i startförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Plegridy 63 µg injektionsvätska

Plegridy 94 µg injektionsvätska

peginterferon beta-1a

s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Märkning på förfylld injektionspenna 125 µg

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Plegridy 125 µg injektionsvätska

peginterferon beta-1a
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

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

Peginterferon beta-1a

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.**

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. **Vad Plegridy är och vad det används för**
2. **Vad du behöver veta innan du använder Plegridy**
3. **Hur du använder Plegridy**
4. **Eventuella biverkningar**
5. **Hur Plegridy ska förvaras**
6. **Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**
7. **Anvisningar om hur du injicerar Plegridy**

1. Vad Plegridy är och vad det används för

Vad Plegridy är

Den aktiva substansen i Plegridy är peginterferon beta-1a. Peginterferon beta-1a är en förändrad form av interferon som är långtidsverkande. Interferoner är naturliga substanser som framställs i kroppen för att hjälpa till att skydda mot infektioner och sjukdomar.

Vad Plegridy används för

Detta läkemedel används för att behandla skovvis förlöpande multipel skleros (MS) hos vuxna som är 18 år och äldre.

MS är en långvarig sjukdom som påverkar centrala nervsystemet (CNS), inklusive hjärnan och ryggmärgen där kroppens immunsystem (dess naturliga försvar) skadar den skyddande substansen (myelin) som omger nerverna i hjärnan och ryggmärgen. Detta stör signalerna mellan hjärnan och andra delar av kroppen och orsakar symtomen på MS. Patienter med skovvis förlöpande MS kan ha perioder när sjukdomen inte är aktiv (remission) mellan uppblossande symtom (skov).

Alla har sina egna varianter av MS-symtom. Dessa kan innefatta:

- Känsla av dålig balans eller yrsel, gångsvårigheter, stelhet och muskelspasmer, trötthet, domningar i ansikte, armar eller ben
- Akut eller kronisk smärta, problem med blåsa och tarm, sexuella problem och synproblem
- Svårt att tänka och koncentrera sig, depression.

Hur Plegridy verkar

Det verkar som att Plegridy hindrar kroppens immunsystem från att skada hjärnan och ryggmärgen.

Detta kan bidra till att minska antalet skov som du har och sakta ner de funktionsnedsättande effekterna av MS. Behandling med Plegridy kan bidra till att förhindra att du blir sämre, men det botar inte MS.

2. Vad du behöver veta innan du använder Plegridy

Använd inte Plegridy

- **Använd inte Plegridy:**
 - **Om du är allergisk** mot peginterferon beta-1a, interferon beta-1a eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Se avsnitt 4 avseende symtomen på en allergisk reaktion.
 - **Om du har en svår depression** eller har självmordstankar.
- **Du ska inte börja** använda Plegridy om du **redan är gravid**.

Varningar och försiktighet

- **Om du någon gång har haft:**
 - **Depression** eller problem som påverkar din sinnestämning
 - **Självmordstankar**
 - **Tala med din läkare.** Läkaren kanske ändå ordinerar Plegridy till dig, men det är viktigt att du talar om för läkaren om du någon gång har haft depression eller liknande problem som påverkade din sinnestämning.
- **Om du har något av tillstånden som anges nedan:**
 - **Allvarliga problem med lever eller njurar**
 - **Irritation vid ett injektionsställe**, vilket kan leda till skador på hud eller vävnad (*nekros vid injektionsstället*). När du är klar att injicera ska du noga följa anvisningarna i avsnitt 7, "Anvisningar om hur du injicerar Plegridy", i slutet av bipacksedeln. Det är för att minska risken för reaktioner på injektionsstället.
 - **Epilepsi** eller andra typer av krampanfall där läkemedelsbehandling inte gett tillräckligt resultat
 - **Hjärtproblem**, vilka kan orsaka symptom som t.ex. bröstsmärta (*kärlkramp*), särskilt efter en aktivitet; svullna anklar, andnöd (*kronisk hjärtsvikt*); eller oregelbundna hjärtslag (*arytmi*).
 - **Sköldkörtelproblem**
 - **Ett lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar**, vilket kan orsaka en ökad risk för infektion, eller blödning
 - **Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** innan du injicerar Plegridy om något av detta stämmer in på dig. Dessa problem kan förvärras medan du använder Plegridy.

Ytterligare saker att ta i beaktande när du använder Plegridy

- Du kommer att behöva ta blodprover för att bestämma antalet av dina blodkroppar, blodstatus och dina nivåer av leverenzym. Dessa kommer att utföras innan du börjar använda Plegridy, regelbundet efter att du påbörjat behandling med Plegridy och sedan i perioder under behandlingen, även om du inte har några speciella symptom. Dessa blodprover görs utöver de prover som normalt tas för att kontrollera din MS.
- Funktionen av din sköldkörtel kommer att kontrolleras regelbundet eller då din läkare anser det nödvändigt av andra orsaker.
- Blodproppar i de små blodkärlen kan uppstå under behandlingen. Dessa blodproppar kan påverka dina njurar. Detta kan uppkomma efter flera veckors behandling upp till flera år efter det att du börjat med Plegridy. Läkaren kan vilja kontrollera ditt blodtryck, blod (antalet trombocyter) och hur dina njurar fungerar.

Om du av misstag skulle råka sticka dig själv eller någon annan med nålen i Plegridy, ska det berörda området tvättas **omedelbart** med tvål och vatten och **läkare eller sjuksköterska ska kontaktas snarast möjligt**.

Barn och ungdomar

Plegridy får **inte användas** till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Plegridy i denna åldersgrupp är inte känd.

Andra läkemedel och Plegridy

Plegridy ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som bryts ned i kroppen av en grupp proteiner som kallas "cytokrom P450" (t.ex. vissa läkemedel som används mot epilepsi eller depression).

- Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, särskilt sådana som används för att behandla epilepsi eller depression. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Ibland måste du påminna annan vårdpersonal om att du behandlas med Plegridy. Till exempel om du ordineras andra läkemedel eller om du ska ta ett blodprov. Plegridy kan påverka andra läkemedel eller testresultatet.

Graviditet och amning

- **Du ska inte börja använda Plegridy om du redan är gravid.**
- **Om det är möjligt att du kan bli gravid** måste du använda preventivmedel medan du använder Plegridy.
- **Om du planerar att skaffa barn eller om du blir gravid** medan du använder Plegridy ska du tala om det för din läkare. Du och din läkare kan diskutera om du ska fortsätta med behandlingen.
- **Om du vill amma** medan du använder Plegridy ska du först tala med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Plegridy kan göra att du mår illa (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Undvik att köra bil eller använda maskiner om du känner av detta eller något annat som skulle kunna påverka din körförmåga.

Plegridy innehåller natrium

En spruta innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), dvs. det är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Plegridy

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos:

En injektion av Plegridy 125 mikrogram var 14:e dag (varannan vecka). Försök att använda Plegridy vid samma tidpunkt på samma veckodag varje gång du injicerar.

Att börja med Plegridy

Om Plegridy är nytt för dig, kan läkaren tillråda att du ökar dosen gradvis så att du kan anpassa dig till effekterna av Plegridy innan du kommer upp i full dos. Du får en startförpackning som innehåller dina första 2 injektioner: en orange spruta med Plegridy 63 mikrogram (för dag 0) och en blå spruta med Plegridy 94 mikrogram (för dag 14).

Efter det kommer du få en underhållsförpackning innehållande grå sprutor med Plegridy 125 mikrogram (för dag 28 och sedan varannan vecka).

Läs anvisningarna i avsnitt 7, "Anvisningar om hur du injicerar Plegridy", i slutet av bipacksedeln innan du börjar använda Plegridy.

Använd listan som är tryckt på insidan av locket till startförpackningen för att hålla reda på dina injektionsdatum.

Injicera dig själv

Plegridy ska injiceras under huden (*subkutan injektion*). Växla ställena som du injicerar i. Använd inte samma injektionsställe för påföljande injektioner.

Du kan själv injicera Plegridy utan hjälp av läkaren, om du har fått lära dig hur du ska göra.

- Läs och följ råden som ges i anvisningarna i avsnitt 7, ”Anvisningar om hur du injicerar Plegridy”, innan du börjar.
- **Om du har problem** med att hantera sprutan ska du be din läkare eller sjuksköterska om hjälp.

Hur länge Plegridy ska användas

Läkaren talar om för dig hur länge du måste fortsätta använda Plegridy. Det är viktigt att du fortsätter att använda Plegridy regelbundet. Gör inga ändringar om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du använt för stor mängd av Plegridy

Du ska bara injicera Plegridy en gång varannan vecka.

- Om du har använt mer än en injektion av Plegridy under en 7-dagarsperiod, **kontakta genast läkare eller sjuksköterska.**

Om du har glömt att använda Plegridy

Du måste injicera Plegridy en gång varannan vecka. Det här regelbundna schemat bidrar till att behandlingen tillförs så jämnt fördelat som möjligt.

Om du skulle missa din vanliga dag, ska du injicera så snart du kan och sedan fortsätta som vanligt. Du ska emellertid inte injicera mer än en gång under en 7-dagarsperiod. Använd inte två injektioner för att kompensera för en missad injektion.

- Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

- Leverproblem

(vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Om du får något av dessa symtom:

- Huden eller ögonvitorna gulnar
- Klåda över hela kroppen
- Illamående, kräkning
- Lätt att få blåmärken
- **Ring läkaren omedelbart.** Detta kan vara tecken på ett möjligt leverproblem.

- Depression

(vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Om du:

- Känner dig onormalt ledsen, orolig eller värdelös eller
- Har självmordstankar
- **Ring läkaren omedelbart.**

- Allvarlig allergisk reaktion

(mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Om du får något av detta:

- Svårt att andas
- Svullnad i ansiktet (läppar, tunga eller svalg)
- Utslag eller rodnad i huden
- **Kontakta läkare omedelbart.**

- Krampanfall

(mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Om du får ett krampanfall

- **Kontakta läkare omedelbart.**

- **Skada vid injektionsstället**

(sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Om du får något av dessa symtom:

- Ett sår i huden tillsammans med svullnad, inflammation eller vätska som läcker ut runt injektionsstället
- **Kontakta läkare för att få råd.**

- **Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra njurfunktionen**

(sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Om du får något eller alla av dessa symtom:

- Skummig urin
- Trötthet
- Svullnad, särskilt i anklar och ögonlock, och viktökning.
- **Tala om det för läkaren eftersom det kan vara tecken på ett möjligt njurproblem.**

- **Blodproblem**

(sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Följande kan hända: Blodproppar i de små blodkärlen som kan påverka dina njurar (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara ökat antal blåmärken, blödning, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.

Om du får något eller alla av dessa symtom:

- Ökat antal blåmärken eller blödning
- Extrem svaghet
- Huvudvärk, yrsel eller svindelkänsla
- **Tala om det för läkaren omedelbart.**

Andra biverkningar

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Influensaliknande symtom. Dessa symtom är egentligen inte influensa, se nedan. Du kan inte smitta andra.
- Huvudvärk
- Muskelvärk (*myalgi*)
- Värk i lederna, armar, ben eller nacke (*artralgi*)
- Frossa
- Feber
- Känsla av svaghet och trötthet (*asteni*)
- Rodnad, klåda eller smärta runt injektionsstället
- **Tala med läkare om någon av dessa effekter besvärar dig.**

Influensaliknande symtom: egentligen inte influensa

Influensaliknande symtom är vanligare när du precis har börjat använda Plegridy. De avtar gradvis i takt med att du fortsätter med dina injektioner. Se nedan för enkla sätt att hantera dessa influensaliknande symtom om du får dem.

Tre enkla sätt att bidra till att minska påverkan av influensaliknande symtom:

1. Överväg tidpunkten för din Plegridyinjektion. När de influensaliknande symtomen börjar och slutar är olika för varje patient. De influensaliknande symtomen börjar i genomsnitt cirka 10 timmar efter injektionen och varar mellan 12 och 24 timmar.
2. Ta paracetamol eller ibuprofen en halvtimme före Plegridy-injektionen. Tala med din läkare eller apotekspersonal om hur mycket du ska ta och hur länge.
3. Om du har feber ska du dricka mycket vatten för att inte bli uttorkad.

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Illamående eller kräkning
- Klåda i huden
- Förhöjd kroppstemperatur
- Förändringar runt stället där du injicerade, t.ex. svullnad, inflammation, blåmärken, värme, utslag eller färgförändring
- Förändringar i blodet vilka kan orsaka trötthet eller minska förmågan att bekämpa infektion
- Ökad mängd leverenzymmer i blodet (visar sig vid blodprov)
- **Tala med läkare om någon av dessa effekter besvärar dig.**

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Nässelutslag
- Förändringar i blodet vilka kan orsaka oförklarliga blåmärken eller blödning.
- **Tala med läkare om någon av dessa effekter besvärar dig.**

Övriga biverkningar

(ingen känd frekvens – frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Pulmonell arteriell hypertension: En sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertension har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med interferon-beta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Plegridy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

- Förvara Plegridy i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Öppna bara förpackningen när du behöver en ny spruta.
- **Förvaras i kylskåp** mellan 2 och 8 C.
 - Får ej frysas. Kasta bort Plegridy som har råkat bli fryst.
- Plegridy kan förvaras utanför kylskåp i rumstemperatur (upp till 25 C) i upp till 30 dagar men det måste **skyddas mot ljus**.
 - Plegridy kan tas ut ur kylskåpet och ställas tillbaka mer än en gång vid behov.
 - Kontrollera att tiden som sprutorna befinner sig utanför kylskåpet **inte överstiger 30 dagar totalt**.
 - Kasta bort sprutor som förvarats utanför kylskåpet i mer än 30 dagar.
 - Om du är osäker på hur många dagar du har förvarat en spruta utanför kylskåpet ska du kasta bort sprutan.
- Använd inte detta läkemedel om du märker något av följande:
 - Om sprutan är trasig.
 - Om lösningen är färgad, grumlig eller innehåller flytande partiklar.

- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är peginterferon beta-1a.

- En 63 mikrogram förfylld spruta innehåller 63 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 mL lösning.
- En 94 mikrogram förfylld spruta innehåller 94 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 mL lösning.
- En 125 mikrogram förfylld spruta innehåller 125 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 mL lösning

Övriga innehållsämnen är: Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Plegridy är en klar och färglös injektionsvätska i en förfylld spruta.

Förpackningsstorlekar:

- Plegridy startförpackning innehåller en orange förfylld spruta med 63 mikrogram och en blå förfylld spruta med 94 mikrogram.
- De grå sprutorerna med 125 mikrogram tillhandahålls i förpackningar med antingen två eller sex förfyllda sprutor.

I alla förpackningar är nålarna festsatta vid sprutorerna och klara att injicera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Biogen Denmark Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Danmark

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

7. Anvisningar om hur du injicerar Plegridy



INNAN DU BÖRJAR

Läs denna bruksanvisning innan du börjar använda Plegridy och varje gång du får en ny förpackning. Även om du läser denna information måste du ändå tala med din läkare eller sjuksköterska om ditt medicinska tillstånd eller din behandling.

Innan du använder Plegridy förfylld spruta första gången, måste läkaren eller sjuksköterskan visa dig (eller din vårdare) hur du förbereder och injicerar Plegridy förfylld spruta på rätt sätt.

Doseringschema

Varje förfylld spruta är avsedd för engångsbruk och får inte återanvändas. Välj rätt Plegridy förfylld spruta från en förpackning. Startförpackningen med Plegridy förfylld spruta innehåller dina första två injektioner för att gradvis anpassa dosen.

När	Vilken dos	Vilken förpackning
Dag 0 (63 mikrogram)	Första injektionen: 63 mikrogram, välj orange spruta	 STARTFÖRPACKNING
Dag 14 (94 mikrogram)	Andra injektionen: 94 mikrogram, välj blå spruta	
Dag 28 och sedan varannan vecka (125 mikrogram)	Injektion med full dos: 125 mikrogram, välj grå spruta	 125 MIKROGRAM-FÖRPACKNING

Använd inte mer än en förfylld spruta per 14-dagarsperiod (varannan vecka).

FÖRBEREDA INJEKTION

Lär dig delarna i de förfyllda sprutorna



Förbered arbetsytan

Välj en väl upplyst, ren, plan yta, t.ex. ett bord, och samla ihop allt du behöver för att ge dig själv en injektion eller för att få en injektion.

Samla ihop tillbehören. Du behöver följande tillbehör för att utföra injektionen:

- Sprintsudd

- Gaskompress
- Plåster
- En punkteringssäker behållare där du kan kasta använda sprutor

Ta ut läkemedlet från kylskåpet

Ta ut en Plegridy-förpackning ur kylskåpet och välj rätt förfylld spruta från förpackningen.

Sätt in förpackningen i kylskåpet igen när du har tagit ut den första förfyllda sprutan. Om du inte har tillgång till kylskåp, se avsnitt 5 "Hur Plegridy ska förvaras".


Kontrollera förpackningen och den förfyllda sprutan

Kontrollera utgångsdatumet som står på den förfyllda sprutan och på kartongen.

Använd inte Plegridy förfylld spruta efter utgångsdatumet.

Låt Plegridy värmas upp till rumstemperatur innan du injicerar. Det tar cirka 30 minuter.

Använd inte yttre värmekällor, t.ex. varmt vatten, för att värma Plegridy förfylld spruta.

Kontrollera att vätskan är klar och färglös	
Använd inte Plegridy förfylld spruta om vätskan är färgad, grumlig eller innehåller flytande partiklar. Det kan hända att du ser en bubbla. Detta är normalt.	

SÅ HÄR GER DU INJEKTIONEN

Plegridy förfylld spruta är avsedd för injektion under huden (*subkutan injektion*).





Injicera med Plegridy förfylld spruta exakt så som läkaren eller sköterskan har visat dig.




Du ska inte injicera i ett område på kroppen där huden är irriterad, röd, har blåmärken, är infekterad eller ärrad på något sätt. Växla ställena som du använder för injektioner. Använd inte samma injektionsställe för påföljande injektioner.

Ta inte bort nålskyddet förrän du är klar att injicera.

Tvätta händerna med tvål och vatten.

1. Välj injektionsställe	
Plegridy förfylld spruta ska injiceras i låret, buken eller överarmens baksida. Välj ett injektionsställe och torka huden med en spritsudd. Låt injektionsstället torka innan du injicerar dosen. Undvik att vidröra området igen förrän du ger injektionen.	

	
<p>2. Ta av nålskyddet</p> <p>Dra nålskyddet rakt av från nålen och kasta nålskyddet. Undvik att röra vid nålen. Sätt inte på nålskyddet igen på Plegridy förfylld spruta.</p>	
<p>3. Förbered injektionsstället och sätt den förfyllda sprutan i rätt läge</p> <p>Nyp i huden runt det rengjorda injektionsstället med tummen och pekfingeret. Håll Plegridy-sprutan i en vinkel på 90° mot injektionsstället.</p>	
<p>4. Injicera läkemedel</p> <p>Stick in nålen med en snabb rörelse (ungefär som när man kastar pil), rakt in i hudvecket. Nålen måste föras in hela vägen. Du kan släppa hudvecket när nålen har stuckits in.</p>	

<p>Tryck långsamt ned kolven i en enda smidig rörelse tills sprutan är tom. Detta tar ungefär 5 sekunder. Ta inte bort den förfyllda sprutan från injektionsstället.</p>	
<p>5. Vänta i 5 sekunder</p>	
<p>Låt nålen vara instucken i 5 sekunder.</p>	
<p>6. Ta bort sprutan från injektionsstället</p>	
<p>Dra nålen rakt ut. Sätt inte på nålskyddet igen på Plegridy förfylld spruta. Återanvänd inte Plegridy förfylld spruta.</p>	

EFTER INJEKTIONEN

Vård av injektionsstället

Tryck mot injektionsstället i några sekunder med en steril kompress.
 Om det kommer blod torkar du bort det.
 Sätt på ett plåster om det behövs.

Kassera den förfyllda sprutan

Kasta använd Plegridy förfylld spruta i en säker specialbehållare, t.ex. en behållare för stickande och skärande material.
 Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du ska kassera behållaren på rätt sätt.

Skriv upp datum och injektionsställe

Skriv upp datum och ställe för varje injektion.
 För de första injektionerna kan du använda listan som står tryckt på insidan av locket till startförpackningen.

Kontrollera injektionsstället

Kontrollera injektionsstället efter 2 timmar för att se om huden är röd, svullen eller öm.
 Om du har en hudreaktion och den inte går över på några dagar, bör du kontakta läkare eller sjuksköterska.

Allmänna varningar

Återanvänd inte Plegridy förfylld spruta.
 Dela inte Plegridy förfylld spruta med någon annan.

Bipacksedel: Information till användaren

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

Peginterferon beta-1a

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.**

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. **Vad Plegridy är och vad det används för**
2. **Vad du behöver veta innan du använder Plegridy**
3. **Hur du använder Plegridy**
4. **Eventuella biverkningar**
5. **Hur Plegridy ska förvaras**
6. **Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**
7. **Anvisningar om hur du injicerar Plegridy**

1. Vad Plegridy är och vad det används för

Vad Plegridy är

Den aktiva substansen i Plegridy är peginterferon beta-1a. Peginterferon beta-1a är en förändrad form av interferon som är långtidsverkande. Interferoner är naturliga substanser som framställs i kroppen för att hjälpa till att skydda mot infektioner och sjukdomar.

Vad Plegridy används för

Detta läkemedel används för att behandla skovvis förlöpande multipel skleros (MS) hos vuxna som är 18 år och äldre.

MS är en långvarig sjukdom som påverkar centrala nervsystemet (CNS), inklusive hjärnan och ryggmärgen, där kroppens immunsystem (dess naturliga försvar) skadar den skyddande substansen (myelin) som omger nerverna i hjärnan och ryggmärgen. Detta stör signalerna mellan hjärnan och andra delar av kroppen och orsakar symtomen på MS. Patienter med skovvis förlöpande MS kan ha perioder när sjukdomen inte är aktiv (remission) mellan uppblossande symtom (skov).

Alla har sina egna varianter av MS-symtom. Dessa kan innefatta:

- Känsla av dålig balans eller yrsel, gångsvårigheter, stelhet och muskelspasmer, trötthet, domningar i ansikte, armar eller ben
- Akut eller kronisk smärta, problem med blåsa och tarm, sexuella problem och synproblem
- Svårt att tänka och koncentrera sig, depression.

Hur Plegridy verkar

Det verkar som att Plegridy hindrar kroppens immunsystem från att skada hjärnan och ryggmärgen.

Detta kan bidra till att minska antalet skov som du har och sakta ner de funktionsnedsättande effekterna av MS. Behandling med Plegridy kan bidra till att förhindra att du blir sämre, men det botar inte MS.

2. Vad du behöver veta innan du använder Plegridy

Använd inte Plegridy

- **Använd inte Plegridy:**
 - **Om du är allergisk** mot peginterferon beta-1a, interferon beta-1a eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Se avsnitt 4 avseende symtomen på en allergisk reaktion.
 - **Om du har en svår depression** eller har självmordstankar.
- **Du ska inte börja** använda Plegridy om du **redan är gravid**.

Varningar och försiktighet

- **Om du någon gång har haft:**
 - **Depression** eller problem som påverkar din sinnestämning
 - **Självmordstankar**
 - **Tala med din läkare.** Läkaren kanske ändå ordinerar Plegridy till dig, men det är viktigt att du talar om för läkaren om du någon gång har haft depression eller liknande problem som påverkade din sinnestämning.
- **Om du har något av tillstånden som anges nedan:**
 - **Allvarliga problem med lever eller njurar**
 - **Irritation vid ett injektionsställe**, vilket kan leda till skador på hud eller vävnad (*nekros vid injektionsstället*). När du är klar att injicera ska du noga följa anvisningarna i avsnitt 7, ”Anvisningar om hur du injicerar Plegridy”, i slutet av bipacksedeln. Det är för att minska risken för reaktioner på injektionsstället.
 - **Epilepsi** eller andra typer av krampanfall där läkemedelsbehandling inte gett tillräckligt resultat.
 - **Hjärtproblem**, vilka kan orsaka symtom som t.ex. bröstsmärta (*kärlkramp*), särskilt efter en aktivitet; svullna anklar, andnöd (*kronisk hjärtsvikt*); eller oregelbundna hjärtslag (*arytmi*).
 - **Sköldkörtelproblem**
 - **Ett lågt antal vita blodkroppar eller blodplättar**, vilket kan orsaka en ökad risk för infektion, eller blödning
 - **Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** innan du injicerar Plegridy om något av detta stämmer in på dig. Dessa problem kan förvärras medan du använder Plegridy.

Ytterligare saker att ta i beaktande när du använder Plegridy

- Du kommer att behöva ta blodprover för att bestämma antalet av dina blodkroppar, blodstatus och dina nivåer av leverenzym. Dessa kommer att utföras innan du börjar använda Plegridy, regelbundet efter att du påbörjat behandling med Plegridy och sedan i perioder under behandlingen, även om du inte har några speciella symtom. Dessa blodprover görs utöver de prover som normalt tas för att kontrollera din MS.
- Funktionen av din sköldkörtel kommer att kontrolleras regelbundet eller då din läkare anser det nödvändigt av andra orsaker.
- Blodproppar i de små blodkärlen under behandlingen. Dessa blodproppar kan påverka dina njurar. Detta kan uppkomma efter flera veckors behandling upp till flera år efter det att du börjat med Plegridy. Läkaren kan vilja kontrollera ditt blodtryck, blod (antalet trombocyter) och hur dina njurar fungerar.

Om du av misstag skulle råka sticka dig själv eller någon annan med nålen i Plegridy, ska det berörda området tvättas **omedelbart** med tvål och vatten och **läkare eller sjuksköterska ska kontaktas snarast möjligt**.

Barn och ungdomar

Plegridy får **inte användas** till barn och ungdomar under 18 år. Säkerhet och effekt för Plegridy i denna åldersgrupp är inte känd.

Andra läkemedel och Plegridy

Plegridy ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som bryts ned i kroppen av en grupp proteiner som kallas "cytokrom P450" (t.ex. vissa läkemedel som används mot epilepsi eller depression).

- Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, särskilt sådana som används för att behandla epilepsi eller depression. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Ibland måste du påminna annan vårdpersonal om att du behandlas med Plegridy. Till exempel om du ordineras andra läkemedel eller om du ska ta ett blodprov. Plegridy kan påverka andra läkemedel eller testresultatet.

Graviditet och amning

- **Du ska inte börja använda Plegridy om du redan är gravid.**
- **Om det är möjligt att du kan bli gravid** måste du använda preventivmedel medan du använder Plegridy.
- **Om du planerar att skaffa barn eller om du blir gravid** medan du använder Plegridy ska du tala om det för din läkare. Du och din läkare kan diskutera om du ska fortsätta med behandlingen.
- **Om du vill amma** medan du använder Plegridy ska du först tala med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Plegridy kan göra att du mår illa (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Undvik att köra bil eller använda maskiner om du känner av detta eller något annat som skulle kunna påverka din körförmåga.

Plegridy innehåller natrium

En injektionspenna innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), dvs. det är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Plegridy

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vanlig dos:

En injektion med Plegridy 125 mikrogram var 14:e dag (varannan vecka). Försök att använda Plegridy vid samma tidpunkt på samma veckodag varje gång du injicerar.

Att börja med Plegridy

Om Plegridy är nytt för dig, kan läkaren tillråda att du ökar dosen gradvis så att du kan anpassa dig till effekterna av Plegridy innan du kommer upp i full dos. Du får en startförpackning som innehåller dina första 2 injektioner: en orange injektionspenna med Plegridy 63 mikrogram (för dag 0) och en blå injektionspenna med Plegridy 94 mikrogram (för dag 14)

Efter det kommer du få en underhållsförpackning med grå injektionspennor med Plegridy 125 mikrogram (för dag 28 och sedan varannan vecka)

Läs anvisningarna i avsnitt 7, "Anvisningar om hur du injicerar Plegridy", i slutet av bipacksedeln innan du börjar använda Plegridy.

Använd listan som är tryckt på insidan av locket till startförpackningen för att hålla reda på dina injektionsdatum.

Injicera dig själv

Plegridy ska injiceras under huden (*subkutan injektion*). Växla ställena som du injicerar i. Använd inte samma injektionsställe för påföljande injektioner.

Du kan själv injicera Plegridy utan hjälp av läkaren, om du har fått lära dig hur du ska göra.

- Läs och följ råden som ges i anvisningarna i avsnitt 7, ”Anvisningar om hur du injicerar Plegridy”, innan du börjar.
- **Om du har problem** med att hantera injektionspennan ska du be din läkare eller sjuksköterska om hjälp.

Hur länge Plegridy ska användas

Läkaren talar om för dig hur länge du måste fortsätta använda Plegridy. Det är viktigt att du fortsätter att använda Plegridy regelbundet. Gör inga ändringar om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du använt för stor mängd av Plegridy

Du ska bara injicera Plegridy en gång varannan vecka.

- Om du har använt mer än en injektion av Plegridy under en 7-dagarsperiod, **kontakta genast läkare eller sjuksköterska.**

Om du har glömt att använda Plegridy

Du måste injicera Plegridy en gång varannan vecka. Det här regelbundna schemat bidrar till att behandlingen tillförs så jämnt fördelat som möjligt.

Om du skulle missa din vanliga dag, ska du injicera så snart du kan och sedan fortsätta som vanligt. Du ska emellertid inte injicera mer än en gång under en 7-dagarsperiod. Använd inte två injektioner för att kompensera för en missad injektion.

- Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

- Leverproblem

(vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Om du får något av dessa symtom:

- Huden eller ögonvitorna gulnar
- Klåda över hela kroppen
- Illamående, kräkning
- Lätt att få blåmärken
- **Ring läkaren omedelbart.** Detta kan vara tecken på ett möjligt leverproblem.

- Depression

(vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

Om du:

- Känner dig onormalt ledsen, orolig eller värdelös eller
- Har självmordstankar
- **Ring läkaren omedelbart.**

- Allvarlig allergisk reaktion

(mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Om du får något av detta:

- Svårt att andas
- Svullnad i ansiktet (läppar, tunga eller svalg)
- Utslag eller rodnad i huden
- **Kontakta läkare omedelbart.**

- Krampanfall

(mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Om du får ett krampanfall

- **Kontakta läkare omedelbart.**

- **Skada vid injektionsstället**

(sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Om du får något av dessa symtom:

- Ett sår i huden tillsammans med svullnad, inflammation eller vätska som läcker ut runt injektionsstället

- **Kontakta läkare för att få råd.**

- **Njurproblem inklusive ärrbildning som kan försämra njurfunktionen**

(sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Om du får något eller alla av dessa symtom:

- Skummig urin
- Trötthet
- Svullnad, särskilt i anklar och ögonlock, och viktökning.

- **Tala om det för läkaren eftersom det kan vara tecken på ett möjligt njurproblem.**

- **Blodproblem**

(sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

Följande kan hända: Blodproppar i de små blodkärlen som kan påverka dina njurar (trombotisk trombocytopen purpura eller hemolytiskt uremiskt syndrom). Symtomen kan vara ökat antal blåmärken, blödning, feber, extrem svaghet, huvudvärk, yrsel eller svimningskänsla. Din läkare kan se förändringar i blodet och i njurfunktionen.

Om du får något eller alla av dessa symtom:

- Ökat antal blåmärken eller blödning
- Extrem svaghet
- Huvudvärk, yrsel eller svindelkänsla
- **Tala om det för läkaren omedelbart.**

Andra biverkningar

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Influensaliknande symtom. Dessa symtom är egentligen inte influensa, se nedan. Du kan inte smitta andra.
- Huvudvärk
- Muskelvärk (*myalgi*)
- Värk i lederna, armar, ben eller nacke (*artralgi*)
- Frossa
- Feber
- Känsla av svaghet och trötthet (*asteni*)
- Rodnad, klåda eller smärta runt injektionsstället
- **Tala med läkare om någon av dessa effekter besvärar dig.**

Influensaliknande symtom: egentligen inte influensa

Influensaliknande symtom är vanligare när du precis har börjat använda Plegridy. De avtar gradvis i takt med att du fortsätter med dina injektioner. Se nedan för enkla sätt att hantera dessa influensaliknande symtom om du får dem.

Tre enkla sätt att bidra till att minska påverkan av influensaliknande symtom:

1. Överväg tidpunkten för din Plegridy-injektion. När de influensaliknande symtomen börjar och slutar är olika för varje patient. De influensaliknande symtomen börjar i genomsnitt cirka 10 timmar efter injektionen och varar mellan 12 och 24 timmar.
2. Ta paracetamol eller ibuprofen en halvtimme före Plegridy-injektionen. Tala med din läkare eller apotekspersonal om hur mycket du ska ta och hur länge.

3. Om du har feber ska du dricka mycket vatten för att inte bli uttorkad.

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Illamående eller kräkning
- Klåda i huden
- Förhöjd kroppstemperatur
- Förändringar runt stället där du injicerade, t.ex. svullnad, inflammation, blåmärken, värme, utslag eller färgförändring
- Förändringar i blodet vilka kan orsaka trötthet eller minska förmågan att bekämpa infektion
- Ökad mängd leverenzymmer i blodet (visar sig vid blodprov)
- **Tala med läkare om någon av dessa effekter besvärar dig.**

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Nässelutslag
- Förändringar i blodet vilka kan orsaka oförklarliga blåmärken eller blödning.
- **Tala med läkare om någon av dessa effekter besvärar dig.**

Övriga biverkningar

(ingen känd frekvens – frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Pulmonell arteriell hypertension: En sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Pulmonell arteriell hypertension har setts vid olika tidpunkter under behandlingen, även upp till flera år efter inledd behandling med interferon-beta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Plegridy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

- Förvara Plegridy i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Öppna bara förpackningen när du behöver en ny injektionspenna.
- **Förvaras i kylskåp** mellan 2 och 8°C.
 - Får ej frysas. Kasta bort Plegridy som har råkat bli fryst.
- Plegridy kan förvaras utanför kylskåp i rumstemperatur (upp till 25°C) i upp till 30 dagar men det måste **skyddas mot ljus**.
 - Plegridy kan tas ut ur kylskåpet och ställas tillbaka mer än en gång vid behov.
 - Kontrollera att tiden som injektionspennorna befinner sig utanför kylskåpet **inte överstiger 30 dagar totalt**.
 - Kasta bort injektionspennor som förvarats utanför kylskåpet i mer än 30 dagar.
 - Om du är osäker på hur många dagar du har förvarat en injektionspenna utanför kylskåpet ska du kasta bort injektionspennan.
- Använd inte detta läkemedel om du märker något av följande:

- Om injektionspennan är trasig.
- Om lösningen är färgad, grumlig eller innehåller flytande partiklar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är peginterferon beta-1a.

- En 63 mikrogram förfylld injektionspenna innehåller 63 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 mL lösning.
- En 94 mikrogram förfylld injektionspenna innehåller 94 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 mL lösning.
- En 125 mikrogram förfylld injektionspenna innehåller 125 mikrogram peginterferon beta-1a i 0,5 mL lösning.

Övriga innehållsämnen är: Natriumacetattrihydrat, isättika, L-argininhydroklorid, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Plegridy är en klar och färglös injektionsvätska i en förfylld injektionspenna.

Förpackningsstorlekar:

- Plegridy-startförpackning innehåller en förfylld injektionspenna med 63 mikrogram och en förfylld injektionspenna med 94 mikrogram.
- De grå injektionspennorna med 125 mikrogram tillhandahålls i förpackningar innehållande två eller sex förfyllda injektionspennor.

I alla förpackningar är nålarna fastsatta vid injektionspennorna och klara att injicera.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Biogen Denmark Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Danmark

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

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

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
☎ +371 678 93561

United Kingdom
Biogen Idec Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

7. Anvisningar om hur du injicerar Plegridy



INNAN DU BÖRJAR

Läs denna bruksanvisning innan du börjar använda Plegridy och varje gång du får en ny förpackning. Även om du läser denna information måste du ändå tala med din läkare eller sjuksköterska om ditt medicinska tillstånd eller din behandling.

Innan du använder Plegridy injektionspenna första gången, måste läkaren eller sjuksköterskan visa dig (eller din vårdare) hur du förbereder och injicerar Plegridy injektionspenna på rätt sätt.

Doseringsschema

Plegridy injektionspenna är avsedd för engångsbruk. Den kan inte återanvändas. Välj rätt Plegridy injektionspenna från en förpackning. Startförpackningen med Plegridy injektionspenna innehåller dina första två injektioner för att gradvis anpassa dosen.

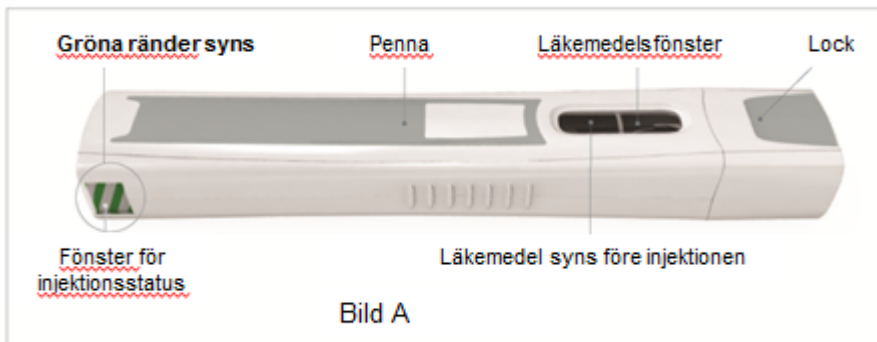
När	Vilken dos	Vilken förpackning
Dag 0 (63 mikrogram)	Första injektionen: 63 mikrogram, välj orange injektionspenna	 STARTFÖRPACKNING
Dag 14 (94 mikrogram)	Andra injektionen: 94 mikrogram, välj blå injektionspenna	
Dag 28 och sedan varannan vecka (125 mikrogram)	Injektion med full dos: 125 mikrogram, välj grå injektionspenna	 125 MIKROGRAM-FÖRPACKNING

Använd inte mer än en förfylld injektionspenna per 14-dagarsperiod (varannan vecka).

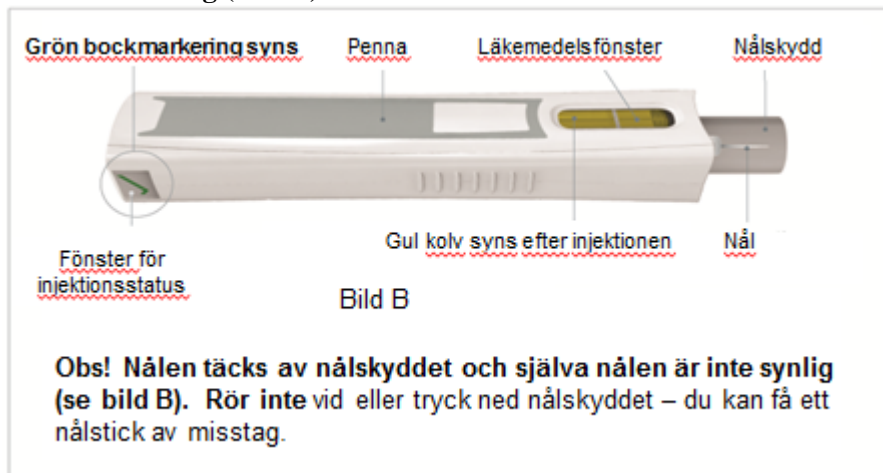
FÖRBEREDA INJEKTION

Lär dig injektionspennans delar

Före användning (bild A)



Efter användning (bild B)



Förbered arbetsytan

Välj en väl upplyst, ren, plan yta, t.ex. ett bord, och samla ihop allt du behöver för att ge dig själv en injektion eller för att få en injektion.

Samla ihop tillbehören. Du behöver följande tillbehör för att utföra injektionen:

- Sprintsudd
- Gaskompress
- Plåster
- En punkteringssäker behållare där du kan kasta använda injektionspennor

Ta ut läkemedlet från kylskåpet

Ta ut 1 Plegridy-förpackning ur kylskåpet och välj rätt förfylld injektionspenna från förpackningen. Sätt in förpackningen i kylskåpet igen när du har tagit ut den första injektionspennan. Om du inte har tillgång till kylskåp, se avsnitt 5 "Hur Plegridy ska förvaras".

Kontrollera förpackning och injektionspenna

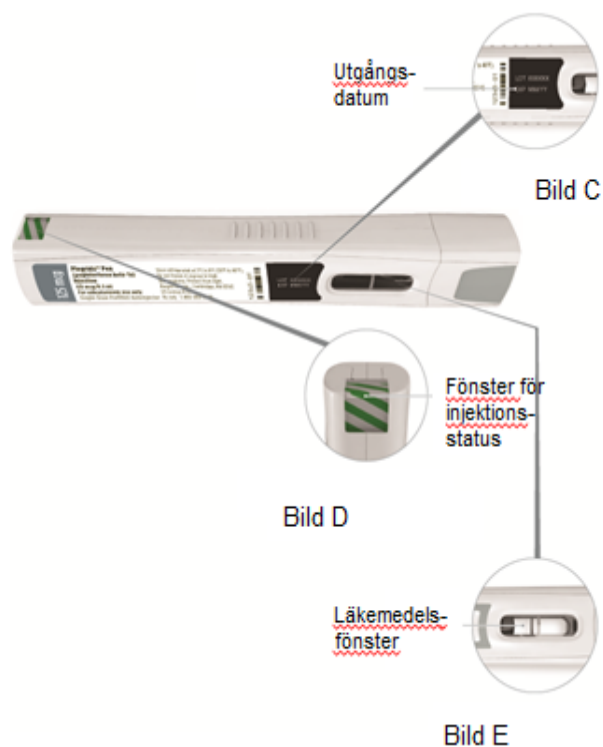
Kontrollera utgångsdatumet som står på injektionspennan (bild C) och på kartongen. Använd inte injektionspennan efter utgångsdatumet.

Låt Plegridy värmas upp till rumstemperatur innan du injicerar. Det tar cirka 30 minuter. Använd inte yttre värmekällor, t.ex. varmt vatten, för att värma Plegridy injektionspenna.

Kontrollera Plegridy injektionspenna

Kontrollera injektionsstatus. De gröna ränderna måste synas (bild D).
Använd inte injektionspennan om du inte ser några gröna ränder i fönstret för injektionsstatus.

Kontrollera att vätskan är klar och färglös i läkemedelsfönstret (bild E).
Använd inte Plegridy injektionspenna om vätskan är färgad, grumlig eller innehåller flytande partiklar.
Det kan hända att du ser en bubbla. Detta är normalt.



SÅ HÄR GER DU INJEKTIONEN

Plegridy injektionspenna är avsedd för injektion under huden (*subkutan injektion*).
Injicera med Plegridy injektionspenna exakt så som läkaren eller sköterskan har visat dig.
Du ska inte injicera i ett område på kroppen där huden är irriterad, röd, har blåmärken, är infekterad eller ärrad på något sätt. Växla ställena som du använder för injektioner. Använd inte samma injektionsställe för påföljande injektioner.

Ta inte bort locket förrän du är klar att injicera.

Tvätta händerna med tvål och vatten.

1. Välj injektionsställe (bild F)

Plegridy injektionspenna ska injiceras i låret, buken eller överarmens baksida.
Välj ett injektionsställe och torka huden med en spritsudd.
Låt injektionsstället torka innan du injicerar dosen.
Undvik att vidröra området igen förrän du ger injektionen.



Bild F

2. Ta av locket (bild G)

Dra av locket och kasta den.
Sätt inte tillbaka locket på Plegridy injektionspenna.

Nålen täcks av nålskyddet och är inte synlig.
Rör inte vid nålskyddet eller tryck det nedåt – det kan hända att du får ett stick av misstag.
Plegridy injektionspenna är klar att användas när locket har tagits av.






Bild G

3. Sätt injektionspennan i rätt läge och kontrollera (bild H)

Placera Plegridy injektionspenna på den plats där du vill ge injektionen.
Placera Plegridy injektionspenna i 90° vinkel mot injektionsstället så att du ser de gröna ränderna i fönstret för injektionsstatus.
Använd inte Plegridy injektionspenna om det inte syns några gröna ränder i fönstret för injektionsstatus.




Bild H

<p>4. Injicera läkemedel (bild I)</p> <p>Tryck injektionspennan mot injektionsstället och håll kvar. När du trycker ned injektionspennan förs nålen in och injektionen startar automatiskt.</p> <p>Lyft inte injektionspennan. Håll dig stilla tills injektionen är klar. Fortsätt att trycka stadigt och håll dig stilla under injektionsprocessen.</p> <p>Vänta tills klickandet upphör och den gröna bockmarkeringen visas.</p>	 <p>Bild I</p>
<p>Under injektionsprocessen (bild J):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plegridy injektionspenna ”klickar” flera gånger. - De gröna ränderna rör sig i injektionsstatusfönstret. <p>Injektionspennans klickljud upphör när injektionen är klar. Detta tar ungefär 5 sekunder.</p> <p>Kontrollera att den gröna bockmarkeringen visas i fönstret för injektionsstatus.</p>	 <p>Bild J</p>
<p>5. Ta bort injektionspennar från injektionsstället (bild K)</p>	
<p>Lyft upp Plegridy injektionspenna från injektionsstället. Nålskyddet sticker ut och täcker nålen helt.</p>	 <p>Bild K</p>

EFTER INJEKTIONEN

Vård av injektionsstället

Tryck mot injektionsstället i några sekunder med en steril kompress.
Om det kommer blod torkar du bort det.
Sätt på ett plåster om det behövs.

Kontrollera att dosen har avgetts	
<p>Titta i fönstret för injektionsstatus. Du ska se gröna bockmarkeringar i fönstret för injektionsstatus (bild L).</p> <p>Titta i läkemedelsfönstret. Du ska se en gul kolv i läkemedelsfönstret (bild M)</p> <p>En utdragen kolv visar att hela dosen har avgetts korrekt.</p> <p>Återanvänd inte injektionspennan.</p>	 <p>The diagram illustrates the visual checks for the injection pen. A hand is shown holding the pen against a person's arm. Two circular callouts provide close-up views: 'Bild L' shows a window with a green checkmark, indicating the injection status. 'Bild M' shows a window with a yellow plunger, labeled 'Gul kolv', indicating the medication level.</p>

Kassera injektionspennan

Kasta använd Plegridy injektionspenna i en säker specialbehållare, t.ex. en behållare för stickande och skärande material.

Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du ska kassera behållaren på rätt sätt.

Skriv upp datum och injektionsställe

Skriv upp datum och ställe för varje injektion.

För injektionerna i startförpackningen kan du använda listan som står tryckt på insidan av locket till startförpackningen.

Kontrollera injektionsstället

Kontrollera injektionsstället efter 2 timmar för att se om huden är röd, svullen eller öm.

Om du har en hudreaktion och den inte går över på några dagar, bör du kontakta läkare eller sjuksköterska.

Allmänna varningar

Återanvänd inte Plegridy injektionspenna.

Dela inte Plegridy injektionspenna med någon annan.