

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie (par voie sous-cutanée)
Chaque seringue préremplie contient 63 microgrammes de peginterféron bêta-1a* dans 0,5 mL de solution injectable.

Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie (par voie sous-cutanée)
Chaque seringue préremplie contient 94 microgrammes de peginterféron bêta-1a* dans 0,5 mL de solution injectable.

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie (par voie sous-cutanée)
Chaque seringue préremplie contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a* dans 0,5 mL de solution injectable.

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie (par voie intramusculaire)
Chaque seringue préremplie contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a* dans 0,5 mL de solution injectable.

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli (par voie sous-cutanée)
Chaque stylo prérempli contient 63 microgrammes de peginterféron bêta-1a* dans 0,5 mL de solution injectable.

Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli (par voie sous-cutanée)
Chaque stylo prérempli contient 94 microgrammes de peginterféron bêta-1a* dans 0,5 mL de solution injectable.

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli (par voie sous-cutanée)
Chaque stylo prérempli contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a* dans 0,5 mL de solution injectable.

Le dosage indique la quantité d'interféron bêta-1a dans la fraction peginterféron bêta-1a sans tenir compte de la fraction pégylée.

*La substance active, le peginterféron bêta-1a, est un conjugué covalent de l'interféron bêta-1a, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, avec 20 000 Dalton (20 kDa) de méthoxy poly(éthylèneglycol) par le O-2-méthyl propionaldéhyde.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée appartenant à la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable)

Solution limpide et incolore avec un pH de 4,5-5,1.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Plegridy est indiqué chez l'adulte dans le traitement des formes rémittentes récurrentes de sclérose en plaques (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques.

Plegridy peut être administré par voie sous-cutanée (SC) à l'aide d'un stylo prérempli ou d'une seringue préremplie à usage unique ou par voie intramusculaire (IM) à l'aide d'une seringue préremplie à usage unique.

L'efficacité du peginterféron bêta-1a administré par voie sous-cutanée a été démontrée comparativement à un placebo. Il n'existe pas de données disponibles issues d'études comparatives directes entre le peginterféron bêta-1a et l'interféron bêta non pégylé, ni de données sur l'efficacité de du peginterféron bêta-1a après un traitement par interféron non pégylé. Il convient d'en tenir compte lorsque les patients changent de traitement entre interférons pégylés et non pégylés (voir rubrique 5.1).

Posologie

La posologie recommandée de Plegridy est de 125 microgrammes administrés par injection SC ou IM toutes les 2 semaines (14 jours).

Initiation du traitement

Il est généralement recommandé d'instaurer le traitement SC ou IM avec une première dose (dose 1 au jour 0) de 63 microgrammes, puis d'augmenter la dose 2 (au jour 14) à 94 microgrammes et la dose 3 (au jour 28) à 125 microgrammes (dose complète) et de poursuivre le traitement avec la dose complète (125 microgrammes) administrée toutes les 2 semaines (14 jours) (voir Tableau 1a pour la voie SC ou Tableau 1b pour la voie IM).

Voie sous-cutanée

Un coffret d'initiation est disponible contenant les 2 premières doses (63 microgrammes et 94 microgrammes).

Tableau 1a : Calendrier de titration à l'initiation par la voie SC

Dose	Calendrier*	Qté (microgrammes)	Étiquette seringue
Dose 1	Jour 0	63	Orange
Dose 2	Jour 14	94	Bleue
Dose 3	Jour 28	125 (dose complète)	Grise

*Posologie toutes les 2 semaines (14 jours)

Voie intramusculaire

Un coffret de dose d'administration contient la dose complète de 125 microgrammes dans 1 seringue préremplie.

Les clips de titration Plegridy, conçus pour être utilisés avec la seringue préremplie, sont conçus pour limiter la dose administrée à 63 microgrammes (dose 1 (1/2 dose), clip de titration jaune) et 94 microgrammes (dose 2 (3/4 dose), clip de titration violet), pour le jour 0 et le jour 14, respectivement. Chaque clip de titration Plegridy doit être utilisé une fois, puis éliminé avec tout médicament restant. Les patients doivent utiliser la dose complète de 125 microgrammes (sans clip) à partir du jour 28 (administration tous les 14 jours).

Tableau 1b : Calendrier de titration à l'initiation par la voie IM

Dose	Calendrier*	Qté (microgrammes)	Clip de titration
Dose 1	Jour 0	63	Jaune
Dose 2	Jour 14	94	Violet
Dose 3	Jour 28	125 (dose complète)	Sans clip

*Posologie toutes les 2 semaines (14 jours)

La titration en début de traitement permettra éventuellement d'atténuer les symptômes pseudo-grippaux pouvant survenir en début de traitement avec les interférons. L'utilisation préventive et concomitante de médicaments anti-inflammatoires, analgésiques et/ou antipyrétiques peut prévenir ou atténuer les symptômes pseudo-grippaux survenant parfois au cours du traitement par les interférons (voir rubrique 4.8).

Le passage de la voie d'administration SC à la voie d'administration IM et inversement n'a pas été étudié. D'après la bioéquivalence démontrée entre les deux voies d'administration, aucune titration de la dose ne devrait être nécessaire en cas de passage de la voie SC à la voie IM, ou inversement (voir rubriques 5.1 et 5.2).

En cas d'oubli d'une injection, celle-ci devra être réalisée le plus tôt possible.

- S'il reste 7 jours ou plus avant la dose suivante prévue : la dose oubliée devra être administrée immédiatement. Le traitement pourra ensuite être poursuivi comme prévu avec la dose suivante.
- S'il reste moins de 7 jours avant la dose suivante prévue : la dose oubliée sera administrée puis une fréquence d'administration de toutes les 2 semaines à compter de ce nouveau jour devra être respectée. Deux doses de peginterféron bêta-1a ne doivent pas être administrées chez le patient à moins de 7 jours d'intervalle.

Populations particulières

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de peginterféron bêta-1a chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas encore été suffisamment étudiées en raison du nombre limité de ces patients ayant participé aux essais cliniques.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale selon les données issues des études dans l'insuffisance rénale légère, modérée et sévère et dans l'insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Le peginterféron bêta-1a n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du peginterféron bêta-1a chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies dans la sclérose en plaques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Il est recommandé qu'un professionnel de santé forme les patients à la technique appropriée d'auto-administration des injections SC à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli SC ou des injections IM à l'aide des seringues préremplies IM, selon le cas. Il est conseillé aux patients de changer de site pour les injections SC ou IM toutes les deux semaines. Généralement, les sites d'injection sous-cutanée sont l'abdomen, le bras et la cuisse. Généralement, le site d'injection intramusculaire est la cuisse.

Chaque stylo/seringue prérempli(e) Plegridy pour voie SC est fourni(e) avec l'aiguille préfixée. La seringue préremplie de Plegridy pour voie IM est fournie en seringue préremplie avec une aiguille séparée pour utilisation IM.

Les seringues préremplies IM et SC et les stylos préremplis SC sont à usage unique et doivent donc être jetés après usage.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Après avoir sorti Plegridy du réfrigérateur, laisser le médicament atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant environ 30 minutes avant l'injection. Aucune source de chaleur externe (eau chaude par exemple) ne doit être utilisée pour réchauffer le médicament.

Ne pas utiliser les seringues préremplies Plegridy si le liquide est coloré, trouble ou contient des particules en suspension. Le liquide dans la seringue doit être limpide et incolore.

Ne pas utiliser le stylo prérempli Plegridy si les bandes vertes ne sont pas visibles dans la fenêtre témoin qui indique l'état du stylo prérempli Plegridy. Ne pas utiliser le stylo prérempli Plegridy si le liquide est coloré, trouble ou contient des particules en suspension. Le liquide dans la fenêtre du stylo doit être limpide et incolore.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant ou au peginterféron ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une dépression sévère et/ou des idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Atteinte hépatique

Des cas d'élévation des transaminases hépatiques sériques, d'hépatite, d'hépatite auto-immune et de rares cas d'insuffisance hépatique sévère ont été signalés avec les médicaments à base d'interféron bêta. Une élévation des enzymes hépatiques a été observée après administration du peginterféron bêta-1a. Les patients devront être surveillés afin de déceler tout signe de lésion hépatique éventuelle (voir rubrique 4.8).

Dépression

Le peginterféron bêta-1a doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles dépressifs (voir rubrique 4.3). Il a été observé une augmentation de la fréquence de survenue des dépressions chez les patients atteints de sclérose en plaques et chez les

patients traités par interféron. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires.

Les patients présentant une dépression devront être étroitement surveillés durant le traitement et devront avoir un traitement approprié. L'arrêt du traitement par peginterféron bêta-1a devra alors être considéré (voir rubrique 4.8).

Réactions d'hypersensibilité

De rares cas de réactions graves d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie, ont été rapportés avec l'interféron bêta, y compris avec le peginterféron bêta-1a. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter d'utiliser le traitement par peginterféron bêta-1a et consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes et symptômes d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité sévère. Le traitement par peginterféron bêta-1a ne devra pas être repris (voir rubrique 4.8).

Réactions au site d'injection

Des réactions au point d'injection incluant des nécroses, ont été rapportées après administration sous-cutanée d'interféron bêta. Afin de minimiser les risques de réactions au point d'injection, des instructions seront données au patient pour qu'il utilise une technique d'injection aseptique. Les consignes d'auto-injection par le patient seront vérifiées périodiquement notamment en cas de réactions au site d'injection. En cas de lésion cutanée, éventuellement accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin traitant. Dans les essais cliniques, une nécrose au site d'injection avec le peginterféron bêta-1a SC a été rapportée chez un patient traité par peginterféron bêta-1a. La décision d'interrompre le traitement en cas de nécrose au niveau d'un seul site d'injection dépendra de l'étendue de la nécrose (voir rubrique 4.8).

Diminution des valeurs de la numération sanguine

Une diminution des valeurs de la numération de toutes les lignées cellulaires, incluant de rares cas de pancytopénie ainsi qu'une thrombocytopénie sévère ont été rapportés chez les patients traités par interféron bêta. Des cytopénies, incluant de rares cas de sévères neutropénies et thrombocytopénies ont été observées chez les patients traités par peginterféron bêta-1a. Les patients doivent être surveillés afin que des signes ou symptômes indicateurs d'une diminution des valeurs de la numération sanguine puissent être détectés (voir rubrique 4.8).

Affections rénales et urinaires

Syndrome néphrotique (effet de classe)

Des cas de syndrome néphrotique avec différentes néphropathies sous-jacentes, notamment une hyalinose segmentaire et focale (HSF), des lésions glomérulaires minimes (MCD), une glomérulonéphrite membrano-proliférative (MPGN) et une glomérulopathie extra-membraneuse (GEM), ont été rapportés durant le traitement par des médicaments à base d'interféron-bêta. Les événements ont été rapportés sur des durées variables de traitement et ils peuvent se manifester après plusieurs années de traitement par interféron-bêta. Il est recommandé d'effectuer des contrôles périodiques pour détecter tout signe ou symptôme précoce tel qu'un œdème, une protéinurie ou une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients exposés à un plus grand risque de néphropathie. Un traitement rapide du syndrome néphrotique doit être instauré et une interruption du traitement par peginterféron bêta-1a doit être considérée.

Insuffisance rénale sévère

L'administration du peginterféron bêta-1a doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Microangiopathie thrombotique (MAT) (effet de classe)

Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombocytopénique (TTP) ou de syndrome hémolytique et urémique, y compris des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Des événements indésirables ont été signalés sur des durées variables du traitement et peuvent se produire après plusieurs années de traitement par interféron-bêta. Les aspects cliniques précoces incluent une thrombocytopénie, de l'hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggérant une microangiopathie thrombotique comportent une thrombopénie ainsi qu'une élévation du taux sérique de lactodéshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématie) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de microangiopathie thrombotique, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic d'une microangiopathie thrombotique est posé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et il est recommandé d'interrompre immédiatement le traitement par peginterféron bêta-1a.

Anomalies biologiques

Le traitement par interférons peut perturber le bilan biologique. En plus des analyses habituellement réalisées au cours du suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé de réaliser un bilan sanguin complet avec numération-formule sanguine et plaquettaire, ainsi qu'un bilan biochimique comprenant des tests de la fonction hépatique (par exemple mesure des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT)), avant le traitement puis à intervalles réguliers après l'instauration du traitement par peginterféron bêta-1a, et ensuite périodiquement en l'absence de symptômes cliniques.

Chez les patients présentant une myélosuppression un contrôle plus fréquent et plus poussé de la numération-formule sanguine et plaquettaire peut être nécessaire.

Des hypothyroïdies et des hyperthyroïdies ont été observées chez des patients traités par interféron bêta. Des contrôles réguliers de la fonction thyroïdienne sont recommandés chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance thyroïdienne ou selon les symptômes cliniques.

Crises d'épilepsie

Le peginterféron bêta-1a sera administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de crises d'épilepsie et les patients sous traitement antiépileptique, notamment si les crises ne sont pas contrôlées de façon satisfaisante par traitement antiépileptique (voir rubrique 4.8).

Pathologie cardiaque

Une aggravation de leur pathologie cardiaque a été rapportée chez des patients traités par interféron bêta. L'incidence des événements cardiovasculaires était similaire entre le groupe peginterféron bêta-1a (125 microgrammes toutes les 2 semaines) et le groupe placebo (7 % dans chaque groupe). Aucun effet cardiovasculaire grave n'a été rapporté chez les patients traités par peginterféron bêta-1a dans l'étude ADVANCE. Néanmoins, les patients atteints d'une maladie cardiaque préexistante, telle que insuffisance cardiaque congestive, angor ou arythmie, devront faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler toute aggravation de leur état cardiaque, notamment en début de traitement.

Immunogénicité

Les patients sont susceptibles de développer des anticorps contre le peginterféron bêta-1a. Les données issues de patients traités jusqu'à 2 ans par peginterféron bêta-1a administré par voie SC suggèrent que moins de 1 % (5/715) des patients ont développé des anticorps neutralisants persistants contre la fraction interféron bêta-1a du peginterféron bêta-1a. Les anticorps neutralisants peuvent

potentiellement être associés à une diminution de l'efficacité clinique. Cependant, le développement d'anticorps contre la fraction interféron du peginterféron bêta-1a n'a pas eu d'influence notable sur la tolérance ni sur l'efficacité clinique, bien que l'analyse ait été limitée par la faible incidence de l'immunogénicité.

Trois pour cent des patients (18/681) ont développé des anticorps persistants contre la fraction pégylée du peginterféron bêta-1a. Dans l'étude clinique réalisée, le développement d'anticorps contre la fraction pégylée du peginterféron bêta-1a n'a pas eu d'influence notable sur la tolérance ni sur l'efficacité clinique (notamment taux annualisé de poussées, lésions imagerie par résonance magnétique (IRM) et progression du handicap).

Insuffisance hépatique

Le peginterféron bêta-1a devra être administré sous surveillance étroite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Ces patients devront faire l'objet d'une surveillance particulière afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments connus pour provoquer des atteintes hépatiques (voir les rubriques 4.8 et 5.2).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins d'un mmol (23 mg) de sodium, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent être traités par peginterféron bêta-1a et prendre des corticostéroïdes lors des poussées. Il a été rapporté que les interférons réduisaient l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée de peginterféron bêta-1a avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'élimination dépend largement du cytochrome P450 hépatique, comme par exemple certaines classes d'antiépileptiques et d'antidépresseurs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de la surveillance post-commercialisation, n'a pas mis en évidence un risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine, car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse, et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition durant le deuxième et troisième trimestres de la grossesse sont très limitées.

D'après les données chez l'animal (voir rubrique 5.3) le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque.

Si l'état clinique de la patiente le nécessite, l'utilisation de peginterféron bêta-1a peut être envisagée pendant la grossesse.

Allaitement

Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a/du peginterféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a/de peginterféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet nocif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Le peginterféron bêta-1a peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée sur les effets du peginterféron bêta-1a sur la fertilité humaine n'est disponible. Chez l'animal, des effets anovulatoires ont été observés à très hautes doses (voir rubrique 5.3). Aucune donnée n'est disponible sur les effets du peginterféron bêta-1a sur la fertilité chez l'animal mâle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le peginterféron bêta-1a n'a pas d'effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents (survenant à une fréquence plus élevée que pour le placebo) associés au traitement par peginterféron bêta-1a administré en injection sous-cutanée à raison de 125 microgrammes toutes les 2 semaines ont été un érythème au point d'injection, des symptômes pseudo-grippaux, une pyrexie, des céphalées, une myalgie, des frissons, une douleur au point d'injection, une asthénie, des démangeaisons au point d'injection et une arthralgie.

Les effets indésirables les plus couramment rapportés et ayant entraîné l'interruption du traitement par peginterféron bêta-1a 125 microgrammes administrés par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines ont été les symptômes pseudo-grippaux (< 1 %).

Liste tabulée des effets indésirables par la voie d'administration sous-cutanée

Dans les études cliniques, 1 468 patients au total ont été traités par peginterféron bêta-1a SC pendant une durée allant jusqu'à 278 semaines, avec une exposition totale équivalente à 4 217 patients-année ; 1 285 patients ont été traités par peginterféron bêta-1a pendant au moins 1 an, 1 124 patients pendant au moins 2 ans, 947 patients pendant au moins 3 ans et 658 patients pendant au moins 4 ans. Les résultats de la phase randomisée non comparative (année 2) de l'étude ADVANCE et de l'étude d'extension ATTAIn portant sur la sécurité (traitement reçu pendant une durée allant jusqu'à 4 ans) étaient cohérents avec les résultats de la phase contrôlée *versus* placebo de l'étude ADVANCE d'1 an.

Le Tableau 2 rassemble les effets indésirables (survenant plus souvent que dans le groupe placebo et avec une probabilité raisonnable d'être liés au médicament) chez 512 patients traités par peginterféron bêta-1a à raison de 125 microgrammes administrés par injection SC toutes les 2 semaines et 500 patients sous placebo pendant une durée allant jusqu'à 48 semaines ainsi que les données après la commercialisation du produit.

Les fréquences ont été définies comme suit : les effets indésirables sont présentés selon les termes préférentiels MedDRA et les principales classes de systèmes d'organes. Les fréquences des effets indésirables ont été définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)
- Très rare ($\leq 1/10\,000$)

- Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Peu fréquent
	Microangiopathie thrombotique y compris les formes de purpura thrombotique thrombocytopénique syndrome hémolytique et urémique*	Rare
Affections du système immunitaire	Angio-œdème	Peu fréquent
	Hypersensibilité	
	Anaphylaxie ¹	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Dépression	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Crises d'épilepsie	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypertension artérielle pulmonaire [†]	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie [§]	Fréquent
	Prurit	
	Urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Très fréquent
	Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal	Très fréquent
	Pyrexie	
	Frissons	
	Érythème au site d'injection	
	Douleur au site d'injection	
	Prurit au site d'injection	
	Asthénie	
	Hyperthermie	Fréquent
	Inflammation au site d'injection	
	Douleur	
	Hématome au site d'injection	
	Gonflement au site d'injection	
	Œdème au site d'injection	
	Éruption au site d'injection	
	Sensation de chaleur au site d'injection	
	Décoloration au site d'injection	
	Nécrose au site d'injection	Rare
Investigations	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	Fréquent
	Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	
	Augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase	
	Diminution du nombre de globules blancs	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
	Diminution du taux d'hémoglobine	
	Augmentation de la température corporelle	
	Diminution du nombre de plaquettes	Peu fréquent

* Effet de classe des produits contenant de l'interféron-bêta (voir rubrique 4.4).

† Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous *Hypertension artérielle pulmonaire*.

§ Effet de classe des produits à base d'interféron.

¹ Effets indésirables rapportés uniquement depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables par la voie d'administration sous-cutanée

Symptômes pseudo-grippaux

Des symptômes pseudo-grippaux ont été rapportés par 47 % des patients sous peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 2 semaines et 13 % des patients sous placebo. L'incidence des symptômes pseudo-grippaux (par exemple : affections pseudo-grippales, frissons, hyperpyrexie, douleur musculo-squelettique, myalgie, douleur, pyrexie) était plus fréquente au début du traitement et a généralement diminué lors des 6 premiers mois. Parmi les patients ayant rapporté des symptômes pseudo-grippaux, 90 % les ont rapportés comme étant peu ou modérément sévères. Aucun n'a été considéré comme grave. Moins de 1 % des patients sous peginterféron bêta-1a durant la phase contrôlée *versus* placebo de l'étude ADVANCE ont arrêté le traitement en raison de symptômes pseudo-grippaux. Une étude en ouvert a été menée chez des patients ayant switché d'un interféron bêta à un peginterféron bêta-1a et traités de façon prophylactique afin d'évaluer le délai d'apparition et la durée de symptômes pseudo-grippaux. Chez les patients présentant des symptômes pseudo-grippaux, le délai médian d'apparition de ces symptômes était de 10 heures (intervalle interquartile, 7 à 16 heures) après l'injection et la durée médiane de ces symptômes était de 17 heures (intervalle interquartile, 12 à 22 heures).

Réactions au site d'injection (RSI)

Des réactions au site d'injection (par exemple érythème, douleur, prurit, ou œdème au site d'injection) ont été rapportées par 66 % des patients sous peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 2 semaines *versus* 11 % des patients du groupe placebo. L'érythème au site d'injection a été la réaction au site d'injection la plus fréquemment rapportée. Parmi les patients ayant rapporté des réactions au site d'injection, 95 % les ont rapportées comme étant peu ou modérément sévères. Un patient parmi 1 468 patients sous peginterféron bêta-1a dans les études cliniques a présenté une nécrose au site d'injection qui a été résolue par des soins médicaux standards.

Élévation des transaminases hépatiques

L'incidence de l'élévation des transaminases hépatiques était plus fréquente chez les patients sous peginterféron bêta-1a que dans le groupe placebo. Dans la plupart des cas, l'augmentation était < 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Une augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase (> 5 fois la LSN), a été rapportée respectivement chez 1 % et < 1 % des patients sous placebo et 2 % et < 1 % des patients traités par peginterféron bêta-1a. Dans les essais cliniques, une élévation du taux des transaminases hépatiques sériques associée à une élévation de la bilirubine sérique a été observée chez deux patients ayant présenté des anomalies hépatiques avant de débiter le traitement par peginterféron bêta-1a. Les deux cas ont été résolus après l'arrêt du médicament.

Affections hématologiques

Une diminution du nombre de globules blancs (GB) de < 3,0 x 10⁹/L a été observée chez 7 % des patients sous peginterféron bêta-1a et chez 1 % des patients sous placebo. Le nombre moyen de GB est

resté dans les limites normales chez les patients traités par peginterféron bêta-1a. La baisse du nombre de GB n'était pas associée à un risque plus élevé d'infections ou d'infections graves. L'incidence d'une baisse potentiellement cliniquement significative du nombre de lymphocytes ($< 0,5 \times 10^9/L$) ($< 1\%$), de neutrophiles ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) ($< 1\%$) et de plaquettes ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) était similaire chez les patients traités par peginterféron bêta-1a et chez les patients sous placebo. Deux cas graves ont été rapportés chez des patients traités par peginterféron bêta-1a : un patient ($< 1\%$) a présenté une thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes $< 10 \times 10^9/L$), un autre patient ($< 1\%$) a présenté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$). Chez les deux patients, le nombre de cellules est revenu à la normale après arrêt du peginterféron bêta-1a. Une légère baisse du taux moyen de globules rouges a été observée chez les patients sous peginterféron bêta-1a. L'incidence d'une diminution du nombre de globules rouges pouvant être cliniquement significative ($< 3,3 \times 10^{12}/L$) était similaire chez les patients sous peginterféron bêta-1a et sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 16 % des patients traités par peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 2 semaines et 14 % des patients sous placebo. Moins de 1 % des patients sous peginterféron bêta-1a ont présenté une hypersensibilité grave (par ex. angio-œdème, urticaire) et la guérison est intervenue rapidement après traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes. Depuis la commercialisation, des événements d'hypersensibilité grave incluant des cas d'anaphylaxie (fréquence indéterminée) ont été rapportés après l'administration de peginterféron bêta-1a.

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais divers allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta.

Voie d'administration intramusculaire

Une étude croisée en ouvert a inclus 136 sujets afin d'évaluer la bioéquivalence de doses uniques de 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a administrées par injection SC et IM à des volontaires sains. Les EI les plus fréquemment rapportés (avec une incidence $> 10\%$ dans chaque bras) au cours des deux périodes de traitement ont été : frissons (35,6 % par voie IM contre 26,9 % par voie SC), douleur (22 % par voie IM contre 14,2 % par voie SC), douleur au site d'injection (11,4 % par voie IM contre 14,9 % par voie SC), érythème au site d'injection (2,3 % par voie IM contre 25,4 % par voie SC) et céphalées (35,6 % par voie IM contre 41 % par voie SC). Les réactions au site d'injection ont été rapportées avec une fréquence plus faible par voie IM (14,4 %) que par voie SC (32,1 %).

Un taux anormal de protéines urinaires a été rapporté selon un rapport de 1/130 (0,8 %) pour le groupe SC et de 4/131 (3,1 %) pour le groupe IM, sans effet indésirable associé.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients seront éventuellement hospitalisés pour observation et un traitement approprié leur sera administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs, immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB13

Le peginterféron bêta-1a est un interféron bêta-1a conjugué à une molécule linéaire unique de méthoxy poly(éthylèneglycol)-O-2-méthylpropionaldéhyde (20 kDa mPEG-O-2-méthylpropionaldéhyde) de 20 000 Da à raison d'un taux de substitution de 1 mole de polymère/mole de protéine. La masse moléculaire moyenne est d'environ 44 kDa dont la fraction protéique constitue environ 23 kDa.

Mécanisme d'action

On ne connaît pas le mécanisme d'action exact du peginterféron bêta-1a dans la sclérose en plaques (SEP). Le peginterféron bêta-1a se lie au récepteur de type I de l'interféron à la surface des cellules et induit une série d'événements intracellulaires menant à la régulation de l'expression du gène sensible à l'action de l'interféron. Les effets biologiques qui peuvent être induits par peginterféron bêta-1a incluent une régulation à la hausse des cytokines anti-inflammatoires (par exemple IL-4, IL-10, IL-27), une régulation à la baisse des cytokines pro-inflammatoires (par exemple IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) et l'inhibition de la migration des cellules T activées à travers la barrière hémato-encéphalique. D'autres mécanismes peuvent cependant être impliqués. Sachant que la physiopathologie de la SEP n'est pas clairement établie, il n'est pas possible de savoir si le mécanisme d'action du peginterféron bêta-1a dans la SEP correspond au même processus que celui des effets biologiques décrits ci-dessus.

Effets pharmacodynamiques

Le peginterféron bêta-1a est un interféron bêta-1a conjugué à une molécule linéaire unique de méthoxy poly(éthylèneglycol) de 20 kDa au niveau du groupe alpha-aminé du résidu d'acides aminés en position N-terminale.

Les interférons sont une famille de protéines synthétisées naturellement par des cellules en réponse à des stimuli biologiques et chimiques et entraînent de nombreuses réactions cellulaires classées selon leur nature (antivirale, antiproliférative, et immunomodulatrice). Les propriétés pharmacologiques du peginterféron bêta-1a concordent avec celles de l'interféron bêta-1a et pourraient être médiées par la partie protéique de la molécule.

Les réponses pharmacodynamiques ont été évaluées en mesurant l'induction des gènes sensibles à l'interféron, y compris les gènes codants pour la 2'-5'-oligo adénylate synthétase (2'-5'-OAS), la protéine résistante au myxovirus A (MxA), et plusieurs chemokines et cytokines, ainsi que la néoptérine (D-érythro-1, 2, 3,-trihydroxypropylptérine), un produit de l'enzyme induite par l'interféron, la GTP-cyclohydrolase I. L'induction de gène chez les sujets humains sains était la plus importante en terme de niveau de pic et d'exposition (aire sous la courbe des effets) pour le peginterféron bêta-1a que pour l'interféron bêta-1a (IM) non pégylé lors de l'administration d'une dose à activité équivalente (6 MIU). La durée de cette réponse était maintenue et prolongée pour le peginterféron bêta-1a, avec des élévations détectées jusqu'à 15 jours *versus* 4 jours pour l'interféron bêta-1a non pégylé. Des hausses de concentration de néoptérine ont été observées chez les sujets sains et les patients atteints de SEP traités par peginterféron bêta-1a, avec une élévation maintenue et prolongée sur 10 jours *versus* 5 jours pour l'interféron bêta-1a non pégylé. Les concentrations de néoptérine reviennent à la valeur initiale après l'intervalle posologique de deux semaines.

Efficacité et sécurité cliniques par la voie sous-cutanée

L'efficacité et la sécurité du peginterféron bêta-1a ont été évaluées *versus* placebo après un an dans l'étude clinique randomisée en double aveugle d'une durée de 2 ans réalisée chez des patients atteints

de sclérose en plaques récurrente-rémittente (étude ADVANCE). 1 512 patients randomisés ont reçu 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a par injection sous-cutanée toutes les 2 (n = 512) ou 4 (n = 500) semaines comparativement à un groupe placebo (n = 500).

Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées sur 1 an.

Le schéma de l'étude et les caractéristiques des patients sont présentés dans le Tableau 3.

Il n'existe pas de données disponibles issues d'études cliniques d'efficacité/sécurité comparant directement l'interféron bêta-1a pégylé et non pégylé ; de même il n'existe pas de données disponibles provenant de patients passant d'un traitement par l'interféron non pégylé à un traitement par l'interféron pégylé.

Tableau 3 : Schéma de l'étude

Schéma de l'étude	
Histoire de la maladie	Patients atteints de SEP récurrente-rémittente ayant présenté au moins 2 poussées au cours des 3 années précédentes, et 1 poussée au cours de l'année précédente, avec un score EDSS de $\leq 5,0$
Suivi	1 an
Population de l'étude	83 % patients naïfs de traitement 47 % ≥ 2 poussées au cours de l'année précédente 38 % au moins 1 lésion Gd+ à l'inclusion 92 % ≥ 9 lésions T2 à l'inclusion 16 % EDSS ≥ 4 17 % traités précédemment
Caractéristiques à l'inclusion	
Âge moyen (ans)	37
Durée moyenne/médiane de la maladie (nb d'années)	3,6/2,0
Nombre moyen de poussées au cours des 3 dernières années	2,5
Score EDSS moyen à l'inclusion	2,5

SEP récurrente-rémittente : sclérose en plaques récurrente-rémittente

EDSS : expanded disability status scale

Gd+ : lésions rehaussées par le gadolinium

Le peginterféron bêta-1a administré toutes les 2 semaines a significativement réduit le taux annualisé de poussées de 36 % par rapport au groupe placebo ($p = 0,0007$) à un an (Tableau 4) avec une réduction similaire du taux annualisé de poussées dans les différents sous-groupes de patients définis selon les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion. Le peginterféron bêta-1a a également réduit significativement le risque de poussées de 39 % ($p = 0,0003$), le risque de progression du handicap confirmé à 12 semaines de 38 % ($p = 0,0383$) et à 24 semaines (analyse post-hoc) de 54 % ($p = 0,0069$), le nombre de nouvelles lésions T2 ou lésions élargies en T2 de 67 % ($p < 0,0001$), le nombre de lésions rehaussées Gd de 86 % ($p < 0,0001$) et le nombre de nouvelles lésions T1 hypointenses de 53 % par rapport au placebo ($p < 0,0001$). Un effet thérapeutique a été observé dès 6 mois avec le peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 2 semaines montrant une réduction de 61 % ($p < 0,0001$) des nouvelles lésions T2 ou lésions élargies en T2 par rapport au placebo. Sur l'ensemble des critères d'évaluation des poussées et des critères IRM, le peginterféron bêta-1a 125 microgrammes administré toutes les deux semaines a eu un effet thérapeutique numériquement plus important à un an que le peginterféron bêta-1a administré toutes les quatre semaines.

Les résultats sur 2 ans ont confirmé que l'efficacité était maintenue au-delà de la première année de l'étude *versus* placebo. Sur deux ans, les patients traités par peginterféron bêta-1a toutes les 2 semaines ont présenté une diminution statistiquement significative par rapport aux patients traités par peginterféron bêta-1a administré toutes les 4 semaines, dans une analyse post-hoc des critères d'évaluation comprenant le taux annualisé de poussées (24 %, $p = 0,0209$), le risque de poussées

(24 %, $p = 0,0212$), le risque de progression du handicap confirmée à 24 semaines (36 %, $p = 0,0459$), et les critères d'évaluation IRM (lésions T2 nouvelles ou élargies en T2 60 %, Gd+ 71 %, et les nouvelles lésions hypointenses T1 53 % ; $p < 0,0001$ pour tous les critères). Dans l'étude d'extension ATTAIn, l'efficacité à long terme du peginterféron bêta-1a a été maintenue avec le traitement continu pendant une durée allant jusqu'à 4 ans, comme le montrent les évaluations cliniques et IRM de l'activité de la SEP. Sur 1 468 patients au total, 658 patients ont poursuivi le traitement par peginterféron bêta-1a pendant au moins 4 ans.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résultats cliniques et IRM

	Placebo	Peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 2 semaines	Peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 4 semaines
Critères d'évaluation clinique			
N	500	512	500
Taux annualisé de poussées	0,397	0,256	0,288
Ratio IC à 95 % <i>Valeur de P</i>		0,64 0,50 – 0,83 $p = 0,0007$	0,72 0,56 – 0,93 $p = 0,0114$
Pourcentage de patients présentant des poussées	0,291	0,187	0,222
Risque relatif IC à 95 % <i>Valeur de P</i>		0,61 0,47 – 0,80 $p = 0,0003$	0,74 0,57 – 0,95 $p = 0,020$
Pourcentage avec une progression du handicap confirmée sur 12 semaines*	0,105	0,068	0,068
Risque relatif IC à 95 % <i>Valeur de P</i>		0,62 0,40 – 0,97 $p = 0,0383$	0,62 0,40 – 0,97 $p = 0,0380$
Pourcentage avec une progression du handicap confirmée sur 24 semaines	0,084	0,040	0,058
Risque relatif IC à 95 % <i>Valeur de P</i>		0,46 (0,26 – 0,81) $p = 0,0069$	0,67 (0,41 – 1,10) $p = 0,1116$
Critères d'évaluation IRM			
N	476	457	462
Nb moyen [médian] de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies en T2 (Intervalle)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
ratio moyen du nombre de lésions (IC à 95 %) <i>Valeur de P</i>		0,33 (0,27 – 0,40) $p \leq 0,0001$	0,72 (0,60 – 0,87) $p = 0,0008$
Nb moyen [médian] de lésions rehaussées (intervalle)	1,4^ [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% de réduction <i>versus</i> placebo <i>Valeur de P</i>		86 $p < 0,0001$	36 $p = 0,0738$
Nb moyen [médian] de nouvelles lésions hypointenses T1 (intervalle)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% de réduction <i>versus</i> placebo <i>Valeur de P</i>		53 $p < 0,0001$	18 0,0815

IC : intervalle de confiance

* La progression confirmée du handicap était définie comme étant une augmentation d'au moins 1 point chez les patients avec un EDSS initial ≥ 1 ou une augmentation de 1,5 chez les patients présentant une valeur initiale EDSS de 0, maintenue sur 12/24 semaines.

$n = 477$

Les patients en échec d'un traitement de la SEP précédent n'ont pas été inclus dans l'étude.

Des sous-groupes de patients présentant une maladie plus active ont été définis par le nombre de poussées et les critères IRM, comme décrit ci-dessous, avec les résultats d'efficacité suivants :

- Pour les patients ayant eu ≥ 1 poussée l'année précédente et ≥ 9 lésions T2 ou ≥ 1 lésion Gd+ ($n = 1401$), le taux annualisé de poussées à 1 an était de 0,39 pour le groupe placebo, 0,29 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 4 semaines et 0,25 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 2 semaines.
Les résultats dans ce sous-groupe étaient comparables à ceux de la population générale.
- Pour les patients ayant eu ≥ 2 poussées l'année précédente et au moins 1 lésion Gd+ ($n = 273$), le taux annuel de poussée à 1 an était de 0,47 pour le groupe placebo, 0,35 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 4 semaines et 0,33 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 2 semaines.
Les résultats dans ce sous-groupe étaient numériquement comparables à ceux de la population générale mais n'étaient pas statistiquement différents.

Étude de bioéquivalence IM et SC

Une étude croisée en ouvert a inclu 136 sujets en vue d'évaluer la bioéquivalence de doses uniques de 125 microgrammes de Plegridy administrées par injection SC et IM chez des volontaires sains.

La concentration sérique de néoptérine, un marqueur de l'activité de l'interféron bêta, après l'administration de 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a IM et SC, a été mesurée pour l'analyse pharmacodynamique (PD).

La concentration sérique de néoptérine en fonction du temps après l'administration de doses uniques de 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a SC ou de 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a IM était similaire, les concentrations maximales (E_{pic}) étant atteintes à une E_{Tmax} médiane de 40,1 heures et de 44,0 heures, respectivement. La moyenne géométrique des taux de néoptérine, entre l'administration de la dose et la concentration maximale, a augmenté de manière similaire entre les 2 voies d'injection, passant de 8,0 à 22,6 nmol/L pour la voie SC et de 8,1 à 23,2 nmol/L pour la voie IM. L'exposition systémique totale à la néoptérine ($EASC_{0-336h}$ et $EASC_{0-504h}$) était également similaire entre les 2 voies d'administration.

La bioéquivalence ayant été démontrée entre les voies d'administration IM et SC, un profil d'efficacité similaire est attendu entre le peginterféron bêta-1a IM et SC

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Plegridy dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie plasmatique du peginterféron bêta-1a est prolongée par rapport à celle de l'interféron bêta-1a non pégylé. Les concentrations sériques du peginterféron bêta-1a étaient proportionnelles aux doses comprises dans l'intervalle de 63 à 188 microgrammes comme observé dans une étude à dose unique et une étude à dose multiple chez les sujets sains. Les données pharmacocinétiques observées chez les patients atteints de SEP étaient comparables aux données des sujets sains.

Absorption

Suite à l'administration sous-cutanée de peginterféron bêta-1a chez des patients atteints de SEP, le pic de concentration a été atteint entre 1 et 1,5 jours après l'administration d'une dose. La C_{\max} observée (moyenne \pm ES) était de 280 ± 79 pg/mL suite à une administration répétée de 125 microgrammes toutes les deux semaines.

L'administration sous-cutanée d'une seule dose de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) et 188 (18 MUI) microgrammes respectivement de peginterféron bêta-1a a donné des valeurs d'exposition environ 4, 9, et 13 fois plus élevées (ASC_{168h}) et une concentration maximale environ 2, 3,5 et 5 fois plus élevée, par comparaison à l'administration intramusculaire de 30 (6 MUI) microgrammes d'interféron bêta-1a non pégylé.

Distribution

Après des doses répétées de 125 microgrammes toutes les deux semaines par injection sous-cutanée, le volume de distribution non corrigé pour la biodisponibilité (moyenne \pm ES) était de 481 ± 105 L.

Biotransformation et élimination

La clairance urinaire (rénale) semble être la voie d'excrétion principale du peginterféron bêta-1a. Le procédé de conjugaison covalente d'un groupement PEG à une protéine peut modifier les propriétés *in vivo* de la protéine non modifiée, y compris une baisse de la clairance rénale et de la protéolyse, d'où l'allongement de la demi-vie circulante. Par conséquent, la demi-vie ($t_{1/2}$) du peginterféron bêta-1a est approximativement 2 fois plus longue que celle de l'interféron bêta-1a non pégylé chez les sujets volontaires sains. Chez les patients atteints de sclérose en plaques, la demi-vie $t_{1/2}$ (moyenne \pm ES) du peginterféron bêta-1a était de 78 ± 15 heures à l'état d'équilibre. La clairance moyenne du peginterféron bêta-1a à l'état d'équilibre était de $4,1 \pm 0,4$ L/h.

Populations particulières

Patients âgés

L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Cependant, les résultats issus d'une analyse pharmacocinétique de population (chez des patients jusqu'à 65 ans) suggèrent que l'âge ne modifie pas la clairance du peginterféron bêta-1a.

Insuffisance rénale

Une étude à dose unique réalisée chez des volontaires sains et des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée et sévère ainsi que des sujets atteints de maladie rénale en phase terminale) a montré une hausse fractionnelle de l'aire sous la courbe (ASC 13-62 %) et de la C_{\max} (42-71 %) chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé de $50 \text{ à } \leq 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), modérée (débit de filtration glomérulaire estimé de $30 \text{ à } < 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), et sévère (débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire estimée de $> 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Les sujets présentant une maladie rénale en phase terminale nécessitant une hémodialyse 2 à 3 fois par semaine ont présenté une ASC et une C_{\max} similaires par rapport aux sujets à fonction rénale normale. Chaque hémodialyse a réduit la concentration du peginterféron bêta-1a d'environ 24 %, ce qui suggère que l'hémodialyse élimine partiellement le peginterféron bêta-1a de la circulation systémique.

Fonction hépatique

Le profil pharmacocinétique du peginterféron bêta-1a n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Sexe

Aucun effet du sexe sur le profil pharmacocinétique du peginterféron bêta-1a n'a été mis en évidence dans l'analyse pharmacocinétique de la population.

Race

Aucun effet de la race sur le profil pharmacocinétique du peginterféron bêta-1a n'a été mis en évidence dans une analyse pharmacocinétique de la population.

Étude de bioéquivalence IM et SC

Les profils pharmacocinétiques (PK) après l'administration de doses uniques de 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a IM et de 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a SC chez des volontaires sains étaient similaires, avec des concentrations maximales atteintes 40,0 heures après l'administration de la dose (pour la voie SC et la voie IM), et des valeurs $t_{1/2}$ de 97,1 heures et de 79,1 heures, respectivement. L'analyse statistique de la C_{max} et l' ASC_{∞} , en outre, démontré la bioéquivalence entre 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a IM et SC. Le rapport de la moyenne géométrique (intervalle de confiance à 90 %) entre la voie IM et la voie SC pour la C_{max} était de 1,08 (0,98 à 1,20) et de 1,09 (1,02 à 1,16) pour l' ASC_{∞} . Ces valeurs se situent dans les bornes d'équivalence définies de 0,80 à 1,25.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité

Suite à l'administration sous-cutanée répétée de peginterféron bêta-1a chez les singes rhésus avec des doses atteignant 400 fois (sur la base de l'exposition, l'ASC) la dose thérapeutique recommandée, aucun effet autre que les faibles réactions pharmacologiques à l'interféron bêta-1a connues chez les singes rhésus n'a été observé suite à la première et la deuxième dose hebdomadaire. Des études de toxicologie en administration répétée ont été limitées à 5 semaines du fait que l'exposition était largement réduite à partir de 3 semaines en raison de la formation d'anticorps anti interféron-bêta-1a humain chez les singes rhésus. Par conséquent, la sécurité à long terme de l'administration chronique de peginterféron bêta-1a chez les patients ne peut être évaluée sur la base de ces études.

Mutagenèse

Le peginterféron bêta-1a n'est pas mutagène *in vitro* dans le test des mutations bactériennes inverses (test d'Ames) ni clastogène dans un essai *in vitro* sur lymphocytes humains.

Cancérogenèse

Le peginterféron bêta-1a n'a pas été testé pour vérifier la carcinogénicité chez les animaux. Selon le profil pharmacologique connu de l'interféron bêta-1a et l'expérience clinique avec l'interféron bêta, le potentiel de carcinogénicité serait faible.

Toxicité sur la reproduction

Le peginterféron bêta-1a n'a pas été testé chez les animaux en gestation pour évaluer sa toxicité sur la reproduction. Des études de fertilité et de développement ont été menées chez les singes rhésus avec l'interféron bêta-1a non pégylé. À très hautes doses, des effets anovulatoires et abortifs ont été observés chez l'animal. Aucune information n'est disponible sur les effets potentiels du peginterféron bêta-1a sur la fertilité chez le mâle. Suite à l'administration répétée de peginterféron bêta-1a chez les singes femelles ayant atteint la maturité sexuelle, des effets sur la durée du cycle menstruel et les taux de progestérone ont été observés. La réversibilité des effets sur la durée du cycle menstruel a été démontrée. La validité d'extrapolation de ces données non cliniques chez l'être humain n'est pas connue.

Les données provenant d'études menées sur d'autres produits contenant de l'interféron bêta n'ont pas révélé de potentiel tératogène. Les informations sur les effets de l'interféron bêta-1a durant les périodes péri- et post-natales sont limitées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Arginine chlorhydrate
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Plegridy pour administration SC ou IM peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 30 jours au maximum à condition d'être à l'abri de la lumière. Plegridy laissé à température ambiante pendant un total de 30 jours doit être, soit utilisé, soit détruit. Si on ne sait pas si Plegridy a été laissé à température ambiante pendant 30 jours ou plus, il doit être détruit.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Voir la rubrique 6.3 pour plus d'informations sur les consignes de conservation à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie/stylo prérempli (voie sous-cutanée)

Seringue préremplie en verre (type I) de 1 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et protège-aiguille rigide en thermoplastique et polypropylène, contenant 0,5 mL de solution. La seringue est munie d'une aiguille préfixée de 29 G et de 12,7 mm.

Une seringue préremplie de Plegridy est contenue dans un stylo injecteur à ressort, à usage unique, jetable, et dénommé Stylo Plegridy. La seringue à l'intérieur du stylo est une seringue préremplie en verre (type I) de 1 mL avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et un protège-aiguille rigide en thermoplastique et polypropylène, et contenant 0,5 mL de solution. La seringue est munie d'une aiguille préfixée 29 G de 12,7 mm.

Présentations

Le coffret d'initiation Plegridy contient une seringue préremplie de 63 microgrammes (seringue avec une étiquette orange, 1^{re} dose) et une seringue préremplie de 94 microgrammes (seringue avec une étiquette bleue, 2^e dose) dans des barquettes hermétiques en plastique.

Le coffret d'initiation Stylo Plegridy contient 1 stylo prérempli de 63 microgrammes (stylo portant une étiquette orange, 1^{re} dose) et 1 stylo prérempli de 94 microgrammes (stylo portant une étiquette bleue, 2^e dose) dans une barquette protectrice en plastique.

Boîte de deux ou six seringues préremplies de 125 microgrammes (seringues à étiquette grise) dans des barquettes hermétiques en plastique.

Boîte de deux stylos préremplis de 125 microgrammes (stylos portant une étiquette grise) dans une barquette protectrice en plastique.

Conditionnements multiples de 6 (3 boîtes de 2) stylos préremplis de 125 microgrammes (stylos portant une étiquette grise). L'emballage contient 3 boîtes. Chaque boîte contient 2 stylos dans une barquette protectrice en plastique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Seringue préremplie (voie intramusculaire)

Seringue Luer Lock préremplie en verre (type I) de 1 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle contenant 0,5 mL de solution et fournie avec une aiguille de 23 G et de 31,75 millimètres. Une seringue préremplie seule contient 0,5 mL de solution de Plegridy contenant 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a.

Boîte de deux ou six seringues préremplies de 125 microgrammes dans des barquettes hermétiques en plastique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les seringues (pour administration IM et SC) et le stylo (pour administration SC) préremplis Plegridy sont à usage unique.

Avant utilisation, vérifiez la forme pharmaceutique à utiliser. Elle ne doit présenter aucune fissure ou dommage et la solution doit être limpide, incolore et exempte de particule.

Une fois sorti(e) du réfrigérateur, laissez la seringue ou le stylo prérempli(e) Plegridy à utiliser atteindre la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant environ 30 minutes.

N'utilisez pas de sources de chaleur externes telles que de l'eau chaude pour réchauffer la seringue ou le stylo prérempli(e) Plegridy

La titration des doses de Plegridy pour les patients débutant le traitement est décrite à la rubrique 4.2.

Seringue préremplie/stylo prérempli (voie sous-cutanée)

Les patients débutant un traitement par Plegridy par administration SC doivent utiliser les coffrets d'initiation.

Seringue préremplie (voie intramusculaire)

Les patients débutant un traitement par Plegridy par administration IM doivent utiliser les clips de titration Plegridy qui peuvent être fixés à la seringue pour limiter la dose.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/934/001
EU/1/14/934/002
EU/1/14/934/003
EU/1/14/934/004
EU/1/14/934/005
EU/1/14/934/006
EU/1/14/934/007
EU/1/14/934/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 juillet 2014
Date du dernier renouvellement : 25 mars 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE
ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Morrisville
NC 27560
USA

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

Coffret d'initiation contenant les seringues préremplies

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
peginterféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 seringue préremplie contient 63 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.
1 seringue préremplie contient 94 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Coffret d'initiation
1 seringue préremplie de 63 microgrammes
1 seringue préremplie de 94 microgrammes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.

Tableau à l'intérieur du couvercle
Calendrier d'injection
Jour 0 (63 microgrammes)
Jour 14 (94 microgrammes)
Date
Site d'injection

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

En l'absence de réfrigérateur, les seringues peuvent être conservées à température ambiante (25 °C au maximum) jusqu'à 30 jours au maximum.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/934/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Plegridy 63
Plegridy 94

17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

Coffret d'initiation à double couvercle des seringues préremplies

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
peginterféron bêta-1a

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Coffret d'initiation

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette de la seringue préremplie du coffret d'initiation

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Plegridy 63 microgrammes solution injectable
Plegridy 94 microgrammes solution injectable
peginterféron bêta-1a
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE**

Seringue préremplie de 125 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
peginterféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues préremplies

6 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

En l'absence de réfrigérateur, les seringues peuvent être conservées à température ambiante (25 °C au maximum) jusqu'à 30 jours au maximum.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/934/003

EU/1/14/934/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Plegridy 125

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Seringue préremplie de 125 microgrammes à double couvercle

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
peginterféron bêta-1a

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette de la seringue préremplie de 125 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Plegridy 125 microgrammes solution injectable.
peginterféron bêta-1a
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

Coffret d'initiation des stylos préremplis

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.
peginterféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 stylo prérempli contient 63 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.
1 stylo prérempli contient 94 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Coffret d'initiation
1 stylo prérempli de 63 microgrammes
1 stylo prérempli de 94 microgrammes

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.

Tableau à l'intérieur du couvercle
Calendrier d'injection
Jour 0 (63 microgrammes)
Jour 14 (94 microgrammes)
Date
Site d'injection

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE
--

8. DATE DE PÉREPTION

EXP

En l'absence de réfrigérateur, les stylos peuvent être conservés à température ambiante (25 °C au maximum) jusqu'à 30 jours au maximum.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/934/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Plegridy 63
Plegridy 94

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette du stylo prérempli du coffret d'initiation

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable
peginterféron bêta-1a
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE**

Stylo prérempli de 125 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.
peginterféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

En l'absence de réfrigérateur, les stylos peuvent être conservés à température ambiante (25 °C au maximum) jusqu'à 30 jours au maximum.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/934/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Plegridy 125

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE**

Conditionnement multiple de stylos préremplis de 125 microgrammes (avec la blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.
peginterféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 6 (3 boîtes de 2) stylos préremplis de 125 microgrammes.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

En l'absence de réfrigérateur, les stylos peuvent être conservés à température ambiante (25 °C au maximum) jusqu'à 30 jours au maximum.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/934/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Plegridy 125

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE**BOÎTE INTÉRIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE**

Conditionnement multiple de stylos préremplis de 125 microgrammes (sans la blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.
peginterféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 stylos préremplis. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

En l'absence de réfrigérateur, les stylos peuvent être conservés à température ambiante (25 °C au maximum) jusqu'à 30 jours au maximum.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/934/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Plegridy 125

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Étiquette du stylo prérempli de 125 microgrammes

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable
peginterféron bêta-1a
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE**

Seringue préremplie de 125 microgrammes pour voie intramusculaire

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
peginterféron bêta-1a

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorhydrate, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

2 seringues préremplies

6 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intramusculaire

À usage unique.

En cas d'utilisation de Plegridy pour la première fois, une augmentation progressive de la dose peut s'avérer nécessaire.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

En l'absence de réfrigérateur, les seringues peuvent être conservées à température ambiante (25 °C au maximum) jusqu'à 30 jours au maximum.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Plegridy 125

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Seringue préremplie de 125 microgrammes à double couvercle pour injection intramusculaire

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
peginterféron bêta-1a

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Biogen Netherlands B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Voie intramusculaire

Lire la notice avant utilisation.

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette de la seringue préremplie de 125 microgrammes pour injection intramusculaire

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable
peginterféron bêta-1a
IM

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie
peginterféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

- 1. Qu'est-ce que Plegridy et dans quels cas est-il utilisé**
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Plegridy**
- 3. Comment utiliser Plegridy**
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**
- 5. Comment conserver Plegridy**
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations**
- 7. Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie**

1. Qu'est-ce que Plegridy et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Plegridy ?

La substance active de Plegridy est le peginterféron bêta-1a. Le peginterféron bêta-1a est une forme modifiée d'interféron à action prolongée. Les interférons sont des substances produites naturellement par le corps pour contribuer à se protéger des infections et des maladies.

Dans quels cas Plegridy est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé pour traiter la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP) chez les adultes de plus de 18 ans.

La sclérose en plaques est une maladie au long cours qui touche le système nerveux central (SNC), y compris le cerveau et la moelle épinière, dans laquelle le système immunitaire (les défenses naturelles) endommage la gaine protectrice (appelée myéline) qui enveloppe les nerfs au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Il en résulte une interruption des messages entre le cerveau et les autres parties du corps, ce qui cause les symptômes de la sclérose en plaques. Les patients présentant une SEP ont des périodes au cours desquelles la maladie n'est pas active (phase de rémission) entrecoupées d'aggravation des symptômes (poussées).

Les symptômes de la SEP sont différents pour chaque personne affectée par la maladie. Ces symptômes peuvent comprendre :

- Sensation de déséquilibre ou d'étourdissement, difficulté à la marche, raideur et spasmes musculaires, fatigue, engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes.
- Douleurs aiguës ou chroniques, troubles urinaires et intestinaux, problèmes sexuels et troubles de la vue.
- Difficultés à penser et à se concentrer, dépression.

Comment agit Plegridy ?

Plegridy agirait en empêchant votre système immunitaire d'endommager votre cerveau et votre moelle épinière. Ceci peut contribuer à réduire le nombre de poussées et à ralentir les effets invalidants de la SEP. Le traitement par Plegridy peut empêcher la maladie de s'aggraver mais ne peut pas guérir la SEP.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Plegridy

N'utilisez jamais Plegridy

- **Si vous êtes allergique** au peginterféron bêta-1a, à l'interféron bêta-1a ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Voir la rubrique 4 pour les symptômes de réaction allergique.
- **Si vous souffrez de dépression sévère** ou si vous avez des idées suicidaires.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous avez déjà eu :

- **Une dépression** ou des troubles de l'humeur
- **Des idées suicidaires**
 - Il est possible que votre médecin vous prescrive quand même Plegridy. Il est néanmoins important de lui dire si vous avez déjà souffert d'une dépression ou de troubles similaires affectant l'humeur.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Plegridy si vous présentez l'un des troubles suivants. Ils risquent de s'aggraver durant le traitement par Plegridy :

- **Problèmes hépatiques ou rénaux graves**
- **Irritation au site d'injection**, qui peut mener à des lésions cutanées ou tissulaires (*nécrose au site d'injection*). Quand vous êtes prêt(e) à vous injecter, respectez soigneusement les instructions mentionnées en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie* » à la fin de cette notice. Ceci pour réduire le risque de réactions au site d'injection.
- **Épilepsie** ou autres types de crises convulsives non contrôlées par des médicaments.
- **Problèmes cardiaques** pouvant provoquer des symptômes tels que des douleurs thoraciques (*angine de poitrine*), en particulier après tout type d'effort, gonflement des chevilles, essoufflement (*insuffisance cardiaque congestive*); ou des battements du cœur irréguliers (*arythmie*).
- **Problèmes thyroïdiens**
- **Un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes**, ce qui peut augmenter les risques d'infection ou de saignement.

Autres informations lors du traitement par Plegridy

- Vous devrez faire des analyses de sang pour déterminer le nombre de vos cellules sanguines, votre bilan sanguin et le taux de vos enzymes hépatiques. Ces analyses seront réalisées avant que vous commenciez le traitement par Plegridy, régulièrement après l'initiation du traitement par Plegridy puis périodiquement pendant le traitement, même si vous ne présentez pas de symptômes particuliers. Ces analyses de sang seront faites en complément des tests normalement réalisés pour le suivi de votre SEP.
- Le fonctionnement de votre glande thyroïde sera contrôlé régulièrement ou dès que cela semblera nécessaire à votre médecin.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Plegridy. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Si vous vous piquez ou piquez accidentellement une autre personne avec l'aiguille de Plegridy, vous devez laver la zone affectée **immédiatement** avec de l'eau et du savon et **consulter le plus rapidement possible un médecin ou un(e) infirmier/ère**.

Enfants et adolescents

Plegridy ne doit jamais être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La tolérance et l'efficacité de Plegridy dans cette tranche d'âge ne sont pas connues.

Autres médicaments et Plegridy

Plegridy sera utilisé avec prudence avec les médicaments métabolisés dans le corps par un groupe de protéines nommées « cytochrome P450 » (par exemple certains antiépileptiques ou antidépresseurs).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment ceux qui sont utilisés pour traiter l'épilepsie ou la dépression. Ceci concerne aussi les médicaments obtenus sans ordonnance.

Il peut être nécessaire que vous rappeliez aux professionnels de santé que vous êtes traité(e) par Plegridy. Par exemple, si on vous prescrit d'autres médicaments ou si on vous fait une analyse de sang. Plegridy risque d'interagir avec d'autres médicaments ou de modifier le résultat de l'analyse.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet nocif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Plegridy peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Plegridy n'a pas d'influence, ou une influence négligeable sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Plegridy contient du sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Plegridy

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

Une injection de Plegridy 125 microgrammes tous les 14 jours (toutes les deux semaines). Si possible, injectez-vous à chaque fois Plegridy à la même heure et le même jour.

Initiation de Plegridy

Si vous n'avez jamais utilisé Plegridy, votre médecin pourra vous conseiller d'augmenter progressivement la dose pour vous habituer aux effets de Plegridy avant de prendre la dose complète. On vous délivrera un coffret d'initiation contenant les 2 premières injections : une seringue orange de Plegridy 63 microgrammes (pour le jour 0) et une seringue bleue de Plegridy 94 microgrammes (pour le jour 14).

Ensuite, on vous délivrera des conditionnements contenant des seringues grises de Plegridy 125 microgrammes pour la suite du traitement (pour le jour 28 puis pour l'injection toutes les 2 semaines).

Avant de commencer à utiliser Plegridy, lisez les instructions en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie* » à la fin de cette notice. Utilisez le tableau imprimé sur le couvercle intérieur du coffret d'initiation pour noter vos dates d'injection.

Comment faire vos injections

Plegridy doit être injecté directement sous la peau (*injection sous-cutanée*). Alternez les sites d'injection. N'utilisez pas le même site d'injection pour les injections consécutives.

Vous pouvez réaliser vous-même l'injection de Plegridy sans l'aide de votre médecin, si vous avez été formé à le faire.

- Avant de commencer, lisez et respectez les conseils donnés dans les instructions en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie* ».
- **Si vous avez des difficultés avec la seringue**, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère qui vous conseillera.

Combien de temps dure le traitement par Plegridy ?

Votre médecin vous dira combien de temps vous devrez continuer à utiliser Plegridy. Il est important de continuer à utiliser Plegridy régulièrement. Ne changez rien sauf avis contraire de votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Plegridy que vous n'auriez dû

Vous devez injecter Plegridy seulement une fois toutes les 2 semaines.

- **Si vous avez utilisé plus d'une injection de Plegridy au cours d'une période de 7 jours**, consultez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Plegridy

Vous devez injecter Plegridy une fois toutes les 2 semaines. Ce rythme d'administration régulier permet de délivrer le traitement le plus uniformément possible.

Si vous manquez votre injection le jour habituel, injectez-vous le plus tôt possible et continuez comme d'habitude. Cependant, ne vous injectez pas plus d'une fois au cours d'une période de 7 jours. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

- Problèmes hépatiques

(fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (*jaunisse*)
- Démangeaisons sur tout le corps
- Sensation de malaise, malaise (*nausées et vomissements*)
- Bleus fréquents

- **Contactez immédiatement un médecin. Ce sont des signes d'un possible problème hépatique.**

- Dépression

(fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

Si :

- vous présentez un sentiment inhabituel de tristesse, d'angoisse ou d'inutilité, ou
- vous avez des idées suicidaires
- **Contactez immédiatement un médecin.**

- **Réactions allergiques graves**

(peu fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 100)

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Difficulté à respirer
- Gonflement au niveau du visage (lèvres, langue ou gorge)
- Démangeaisons ou rougeurs cutanées

- **Contactez immédiatement un médecin.**

- **Crises convulsives**

(peu fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 100)

Si vous avez une crise convulsive ou une crise épileptique

- **Contactez immédiatement un médecin.**

- **Lésion au site d'injection**

(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Toute lésion cutanée accompagnée d'un gonflement, d'une inflammation ou d'un suintement autour du site d'injection

- **Contactez un médecin pour des conseils.**

- **Problèmes rénaux y compris la cicatrisation du tissu qui peuvent réduire votre fonction rénale**

(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

Si vous présentez certains ou tous les symptômes suivants :

- Urine mousseuse
- Fatigue
- Gonflement, notamment au niveau des chevilles et des paupières, et prise de poids corporel

- **Contactez un médecin car ces symptômes peuvent être les signes d'un problème rénal.**

- **Problèmes sanguins**

(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)

Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.

Si vous présentez certains ou tous les symptômes suivants :

- Augmentation du nombre de bleus ou de saignements
- Faiblesse extrême
- Céphalées, vertiges ou étourdissements

- **Contactez immédiatement un médecin.**

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- Symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ne sont pas réellement dus à une grippe, voir ci-après. Vous ne pouvez pas les transmettre à une autre personne.
- Céphalées
- Douleurs musculaires (*myalgies*)
- Douleurs dans les articulations, les bras, les jambes ou le cou (*arthralgies*)
- Frissons
- Fièvre
- Sensation de faiblesse et de fatigue (*asthénie*)
- Rougeurs, démangeaisons ou douleur autour du site d'injection

- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Symptômes pseudo-grippaux

Les symptômes pseudo-grippaux sont plus fréquents au début du traitement par Plegridy. Ils s'atténuent progressivement à mesure des injections. Voir ci-après les mesures simples à adopter en cas de symptômes pseudo-grippaux.

Il existe trois moyens simples pour réduire les symptômes pseudo-grippaux :

1. Choisissez le meilleur moment d'injection de Plegridy qui vous corresponde. En effet, les moments d'apparition et de disparition des symptômes pseudo-grippaux sont différents pour chaque patient. En moyenne, les symptômes pseudo-grippaux apparaissent environ 10 heures après l'injection et durent de 12 à 24 heures.
2. Prenez du paracétamol ou de l'ibuprofène une demi-heure avant votre injection de Plegridy et continuez à le prendre tant que les symptômes pseudo-grippaux persistent. Demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous indiquer la dose que vous devez prendre et la durée du traitement.
3. Si vous avez de la fièvre, buvez beaucoup d'eau pour rester hydraté(e).

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Sensation de malaise, malaise (*nausées ou vomissements*)
- Perte de cheveux (alopécie)
- Démangeaison cutanée (*prurit*).
- Hausse de la température corporelle
- Aspect différent de la peau au niveau du site d'injection (gonflement, inflammation, bleu, chaleur, éruption ou couleur différente).
- Bilan sanguin anormal ce qui peut provoquer une fatigue ou réduire votre aptitude à lutter contre les infections
- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang (sera détectée lors des analyses de sang)
- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Effets indésirables peu fréquents

(peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Urticaire
- Anomalies du bilan sanguin pouvant être à l'origine de bleus ou de saignements inexplicables.
- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Fréquence indéterminée

(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Hypertension artérielle pulmonaire : une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par des produits à base d'interféron bêta.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, le nom et le numéro de lot du produit qui vous a été donné doivent être enregistrés par votre médecin ou pharmacien dans votre dossier médical. Vous pouvez également noter et conserver ces informations au cas où elles vous seraient demandées ultérieurement.

5. Comment conserver Plegridy

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ouvrez uniquement la boîte quand vous avez besoin d'une nouvelle seringue.
- **Conservez au réfrigérateur** (frigo) entre 2 °C et 8 °C.
 - Ne pas congeler. Jetez tout Plegridy qui aurait été congelé accidentellement.
- Plegridy peut également être conservé en dehors du réfrigérateur, à température ambiante (25 °C au maximum) pendant 30 jours au maximum, mais toujours **à l'abri de la lumière**.
 - Les boîtes peuvent être sorties puis remises au réfrigérateur plus d'une fois si nécessaire
 - Assurez-vous que les seringues ne passent **jamais plus de 30 jours au total hors du réfrigérateur**.
 - Jetez toutes les seringues qui ont passé plus de 30 jours hors du réfrigérateur.
 - Si vous ne savez pas exactement le nombre de jours que les seringues ont passé hors du réfrigérateur, jetez les seringues.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que :
 - La seringue est cassée.
 - La solution est colorée ou opaque ou elle contient des particules en suspension.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Plegridy

La substance active est le peginterféron bêta-1a

Chaque seringue préremplie de 63 microgrammes contient 63 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution injectable.

Chaque seringue préremplie de 94 microgrammes contient 94 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution injectable.

Chaque seringue préremplie de 125 microgrammes contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution injectable.

Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorydrate, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Plegridy contient du sodium »).

Comment se présente Plegridy et contenu de l'emballage extérieur

Plegridy est une solution injectable limpide et incolore contenue dans une seringue en verre préremplie munie d'une aiguille préfixée.

Présentations :

- Le coffret d'initiation Plegridy contient une seringue orange préremplie de 63 microgrammes et une seringue bleue préremplie de 94 microgrammes.
- Les seringues grises de Plegridy 125 microgrammes sont fournies en conditionnements de deux ou six seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Fabricant

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 9595

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie**Comment injecter Plegridy**



Lisez ces instructions avant d'utiliser Plegridy et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Elles peuvent contenir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas une consultation avec votre médecin ou votre infirmier/ère pour discuter de votre état de santé ou de votre traitement.

Remarque :

- **Avant que vous n'utilisiez pour la première fois Plegridy en seringue préremplie**, votre médecin ou votre infirmier/ère doit vous montrer ou montrer à votre aidant comment préparer et injecter Plegridy en seringue préremplie.
- La seringue préremplie de Plegridy est utilisée pour injecter le médicament sous la peau uniquement (voie sous-cutanée).
- **Chaque seringue préremplie de Plegridy ne doit être utilisée qu'une fois.**
- **Ne prêtez pas** votre seringue préremplie de Plegridy à d'autres personnes pour éviter la transmission d'une infection à vous-même ou aux autres personnes.
- **N'utilisez pas** plus d'une seringue préremplie tous les 14 jours (toutes les deux semaines).
- **N'utilisez pas** votre seringue si elle est tombée ou si elle est visiblement endommagée.

Rythme d'administration

Le coffret d'initiation Plegridy contient vos deux premières seringues et permet l'augmentation progressive de la dose. Sélectionnez la seringue appropriée dans la boîte.

Quand	Quelle dose	Quelle boîte
Jour 0 (63 microgrammes)	Première injection 63 microgrammes, prenez la seringue orange	 COFFRET D'INITIATION
Jour 14 (94 microgrammes)	Deuxième injection 94 microgrammes, prenez la seringue bleue	
Jour 28 puis toutes les deux semaines par la suite (125 microgrammes)	Dose complète 125 microgrammes, prenez une seringue grise	 BOITE DE 125 MICROGRAMMES

- **N'utilisez jamais** plus d'une seringue préremplie au cours d'une période de 14 jours (toutes les 2 semaines).

Fournitures nécessaires pour votre injection de Plegridy

Seringue préremplie de Plegridy (voir figure A)

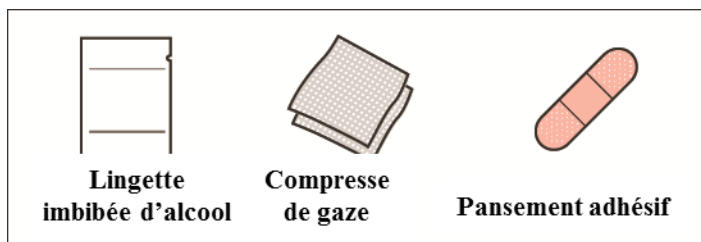
Avant utilisation – Composants de votre seringue préremplie de Plegridy (figure A)

Figure A

Fournitures supplémentaires qui ne sont pas comprises dans la boîte (voir figure B) :

- Lingette imbibée d'alcool.
- Compresse de gaze.
- Pansement adhésif.

Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer les seringues usagées.



Préparation de votre injection

Étape 1 : Sortez votre seringue préremplie du réfrigérateur

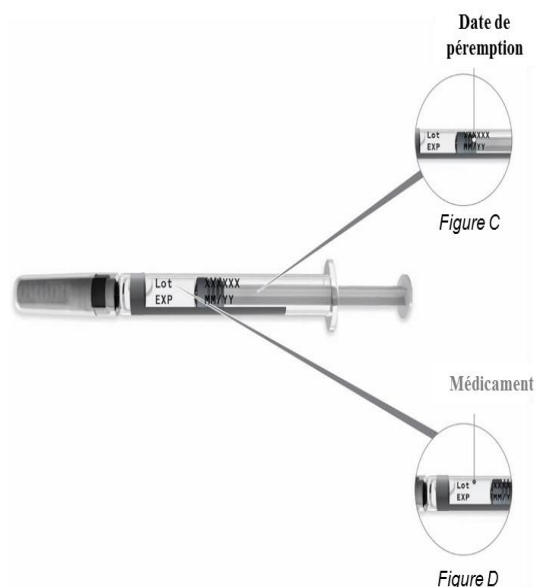
- Sortez une boîte de Plegridy du réfrigérateur et choisissez la seringue préremplie appropriée dans la boîte.
- Après avoir sorti une seringue préremplie, fermez la boîte et remettez-la au réfrigérateur.
- **Laissez la seringue préremplie de Plegridy se réchauffer à température ambiante pendant au moins 30 minutes.**
 - N'utilisez pas de source de chaleur externe, par exemple de l'eau chaude, pour réchauffer la seringue préremplie de Plegridy.

Étape 2 : Rassemblez vos fournitures et lavez-vous les mains

- Choisissez une surface propre et plane bien éclairée, par exemple une table. Rassemblez toutes les fournitures dont vous aurez besoin pour vous administrer l'injection ou pour la recevoir.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

Étape 3 : Vérifiez la seringue préremplie de Plegridy

- Vérifiez la date de péremption sur la seringue préremplie de Plegridy (voir figure C).
 - **N'utilisez pas** la seringue préremplie de Plegridy après la date de péremption.
- Vérifiez que votre médicament Plegridy est limpide et incolore (voir figure D).
 - **N'utilisez pas** la seringue préremplie de Plegridy si le liquide est coloré, trouble ou s'il contient des particules en suspension.
 - Vous pourriez voir des bulles d'air dans la solution de Plegridy. C'est normal et il n'est pas nécessaire de les expulser avant l'injection.



Administration de l'injection

Étape 4 : Choisissez et nettoyez votre site d'injection

- Plegridy en seringue préremplie est administré en injection sous-cutanée (injection sous la peau).
- Plegridy en seringue préremplie doit être injecté dans l'abdomen, la cuisse ou la face arrière du bras (voir figure E).
- **N'injectez pas** directement dans le nombril.
- **N'injectez pas** dans une zone du corps où la peau est irritée, sensible, rouge, meurtrie, tatouée, infectée ou portant une cicatrice.
- Choisissez un site d'injection et nettoyez la peau avec une lingette imbibée d'alcool.
- Laissez le site d'injection sécher avant d'injecter la dose.
- **Ne touchez pas** à nouveau cette zone ou **ne soufflez pas** dessus avant d'administrer l'injection.

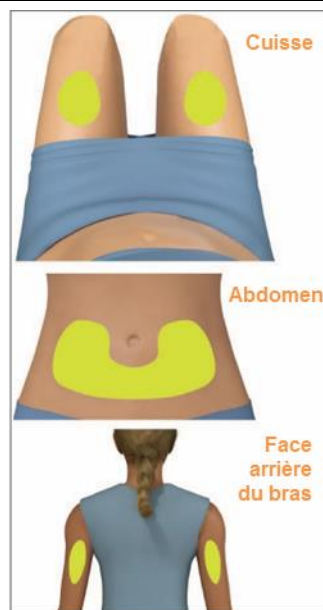



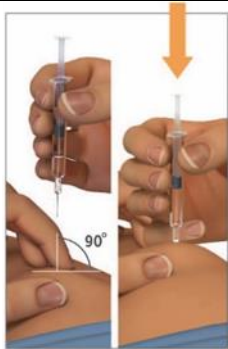


Figure E

Étape 5 : Retirez fermement le capuchon de l'aiguille

- Tenez la seringue par le corps en verre avec une main. Avec l'autre main, saisissez fermement le capuchon de l'aiguille et retirez-le en tirant vers le haut (voir figure F).
- **Faites attention** lorsque vous retirez le capuchon de l'aiguille pour éviter de vous piquer avec l'aiguille.
- **Ne touchez pas** l'aiguille.
- **Attention - Ne remplacez pas** le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie de Plegridy. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.



Figure F

Étape 6 : Pincez doucement la peau autour du site d'injection	
<ul style="list-style-type: none"> Avec le pouce et l'index, pincez doucement la peau autour du site d'injection nettoyé de façon à créer un petit bourrelet (voir figure G). 	 <p>Figure G</p>
Étape 7 : Injectez le médicament	
<ul style="list-style-type: none"> Tenez la seringue préremplie de Plegridy à un angle de 90° par rapport au site d'injection. D'un mouvement rapide, insérez l'aiguille verticalement dans le pli cutané jusqu'à ce que l'aiguille ait pénétré complètement sous la peau (voir figure H). Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau. <ul style="list-style-type: none"> Ne tirez pas sur le piston. 	 <p>Figure H</p>
<ul style="list-style-type: none"> Poussez lentement le piston jusqu'au bout jusqu'à ce que la seringue soit vide (voir figure I). <ul style="list-style-type: none"> Ne retirez pas la seringue préremplie de Plegridy du site d'injection tant que vous n'avez pas poussé le piston jusqu'au bout. 	 <p>Figure I</p>
<ul style="list-style-type: none"> Laissez l'aiguille dans la peau pendant 5 secondes (voir figure J). 	 <p>Figure J</p>

Étape 8 : Retirez la seringue préremplie du site d'injection

- Retirez la seringue d'un seul coup (voir figure K).
 - Attention - Ne remplacez pas le capuchon de l'aiguille sur la seringue préremplie de Plegridy. Vous pourriez vous piquer avec l'aiguille.
 - **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de Plegridy.



Figure K

Après votre injection

Étape 9 : Élimination de la seringue préremplie de Plegridy

- Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer correctement la seringue usagée.

Étape 10 : Soins du site d'injection

- Si nécessaire, posez une compresse de gaze ou un pansement adhésif sur le site d'injection.

Étape 11 : Vérifiez le site d'injection

- Après 2 heures, vérifiez le site d'injection pour voir si la peau est rouge, enflée ou sensible.
- Si vous avez une réaction cutanée qui ne disparaît pas en quelques jours, contactez votre médecin ou votre infirmier/ère.

Notez la date et le site d'injection

- Notez la date et le site de chaque injection.
- Pour les premières injections, vous pouvez utiliser le tableau imprimé sur la face intérieure du couvercle du coffret d'initiation.

Mises en garde générales

- **Ne réutilisez pas** la seringue préremplie de Plegridy.
- **Ne prêtez pas** la seringue préremplie de Plegridy.
- **Tenez la seringue préremplie de Plegridy et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Conservation

- Il est recommandé de conserver Plegridy au réfrigérateur à une température contrôlée comprise entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine fermé, à l'abri de la lumière.
- Si nécessaire, Plegridy peut être conservé dans l'emballage d'origine fermé sans réfrigération à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 30 jours.
- **Plegridy peut être sorti du réfrigérateur puis remis au réfrigérateur si nécessaire. La durée totale hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25 °C ne doit pas excéder 30 jours.**
- **Ne pas congeler ni exposer** à des températures élevées.

Notice : Information de l'utilisateur

Plegridy 63 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
Plegridy 94 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli
peginterféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

- 1. Qu'est-ce que Plegridy et dans quels cas est-il utilisé**
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Plegridy**
- 3. Comment utiliser Plegridy**
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**
- 5. Comment conserver Plegridy**
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations**
- 7. Instructions pour l'injection de Plegridy en stylo prérempli**

1. Qu'est-ce que Plegridy et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Plegridy ?

Le principe actif de Plegridy est le peginterféron bêta-1a. Le peginterféron bêta-1a est une forme modifiée d'interféron à action prolongée. Les interférons sont des substances produites naturellement par le corps pour contribuer à se protéger des infections et des maladies.

Dans quels cas Plegridy est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé pour traiter la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP) chez les adultes de plus de 18 ans.

La sclérose en plaques est une maladie au long cours qui touche le système nerveux central (SNC), y compris le cerveau et la moelle épinière, dans laquelle le système immunitaire (les défenses naturelles) endommage la gaine protectrice (appelée myéline) qui enveloppe les nerfs au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Il en résulte une interruption des messages entre le cerveau et les autres parties du corps, ce qui cause les symptômes de la sclérose en plaques. Les patients présentant une SEP ont des périodes au cours desquelles la maladie n'est pas active (phase de rémission) entrecoupées d'aggravation des symptômes (poussées).

Les symptômes de la SEP sont différents pour chaque personne affectée par la maladie. Ces symptômes peuvent comprendre :

- Sensation de déséquilibre ou d'étourdissement, difficulté à la marche, raideur et spasmes musculaires, fatigue, engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes.
- Douleurs aiguës ou chroniques, troubles urinaires et intestinaux, problèmes sexuels et troubles de la vue.
- Difficultés à penser et à se concentrer, dépression.

Comment agit Plegridy ?

Plegridy agirait en empêchant votre système immunitaire d'endommager votre cerveau et votre moelle épinière. Ceci peut contribuer à réduire le nombre de poussées et à ralentir les effets invalidants de la SEP. Le traitement par Plegridy peut empêcher la maladie de s'aggraver mais ne peut pas guérir la SEP.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Plegridy

N'utilisez jamais Plegridy

- **Si vous êtes allergique** au peginterféron bêta-1a, à l'interféron bêta-1a ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Voir la rubrique 4 pour les symptômes de réaction allergique.
- **Si vous souffrez de dépression sévère** ou si vous avez des idées suicidaires.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous avez déjà eu :

- **Une dépression** ou des troubles de l'humeur
- **Des idées suicidaires**
 - Il est possible que votre médecin vous prescrive quand même Plegridy. Il est néanmoins important de lui dire si vous avez déjà souffert d'une dépression ou de troubles similaires affectant l'humeur.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un des troubles suivants. Ils risquent de s'aggraver durant le traitement par Plegridy :

- **Problèmes hépatiques ou rénaux graves**
- **Irritation au site d'injection**, qui peut mener à des lésions cutanées ou tissulaires (*nécrose au site d'injection*). Quand vous êtes prêt(e) à vous injecter, respectez soigneusement les instructions mentionnées en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en stylo prérempli* » à la fin de cette notice. Ceci pour réduire le risque de réactions au site d'injection.
- **Épilepsie** ou autres types de crises convulsives non contrôlées par des médicaments
- **Problèmes cardiaques** pouvant provoquer des symptômes tels que des douleurs thoraciques (*angine de poitrine*), en particulier après tout type d'effort, gonflement des chevilles, essoufflement (*insuffisance cardiaque congestive*); ou des battements du cœur irréguliers (*arythmie*).
- **Problèmes thyroïdiens**
- **Un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes**, ce qui peut augmenter les risques d'infection ou de saignement.

Autres informations lors du traitement par Plegridy

- Vous devrez faire des analyses de sang pour déterminer le nombre de vos cellules sanguines, votre bilan sanguin et le taux de vos enzymes hépatiques. Ces analyses seront réalisées avant que vous commenciez le traitement par Plegridy, régulièrement après l'initiation du traitement par Plegridy puis périodiquement pendant le traitement, même si vous ne présentez pas de symptômes particuliers. Ces analyses de sang seront faites en complément des tests normalement réalisés pour le suivi de votre SEP.
- Le fonctionnement de votre glande thyroïde sera contrôlé régulièrement ou dès que cela semblera nécessaire à votre médecin.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Plegridy. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Si vous vous piquez ou piquez accidentellement une autre personne avec l'aiguille de Plegridy, vous devez laver la zone affectée **immédiatement** avec de l'eau et du savon et **consulter le plus rapidement possible un médecin ou un(e) infirmier/ère.**

Enfants et adolescents

Plegridy ne doit jamais être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La tolérance et l'efficacité de Plegridy dans cette tranche d'âge ne sont pas connues.

Autres médicaments et Plegridy

Plegridy sera utilisé avec prudence avec les médicaments métabolisés dans le corps par un groupe de protéines nommées « cytochrome P450 » (par exemple certains antiépileptiques ou antidépresseurs).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment ceux qui sont utilisés pour traiter l'épilepsie ou la dépression. Ceci concerne aussi les médicaments obtenus sans ordonnance.

Il peut être nécessaire que vous rappeliez aux professionnels de santé que vous êtes traité(e) par Plegridy. Par exemple, si on vous prescrit d'autres médicaments ou si on vous fait une analyse de sang. Plegridy risque d'interagir avec d'autres médicaments ou de modifier le résultat de l'analyse.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet nocif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Plegridy peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Plegridy n'a pas d'influence, ou une influence négligeable sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Plegridy contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Plegridy

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

Une injection de Plegridy 125 microgrammes tous les 14 jours (toutes les deux semaines). Si possible, injectez-vous à chaque fois Plegridy à la même heure et le même jour.

Initiation de Plegridy

Si vous n'avez jamais utilisé Plegridy, votre médecin pourra vous conseiller d'augmenter progressivement la dose pour vous habituer aux effets de Plegridy avant de prendre la dose complète. On vous délivrera un coffret d'initiation contenant les 2 premières injections : un stylo orange de Plegridy 63 microgrammes (pour le jour 0) et un stylo bleu de Plegridy 94 microgrammes (pour le jour 14).

Ensuite, on vous délivrera des conditionnements contenant des stylos gris de Plegridy 125 microgrammes pour la suite du traitement (pour le jour 28 puis pour l'injection toutes les 2 semaines).

Avant de commencer à utiliser Plegridy, lisez les instructions en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en stylo prérempli* » à la fin de cette notice. Utilisez le tableau imprimé sur le couvercle intérieur du coffret d'initiation pour noter vos dates d'injection.

Comment faire vos injections

Plegridy doit être injecté directement sous la peau (*injection sous-cutanée*). Alternez les sites d'injection. N'utilisez pas le même site d'injection pour les injections consécutives.

Vous pouvez réaliser vous-même l'injection de Plegridy sans l'aide de votre médecin, si vous avez été formé à le faire.

- Avant de commencer, lisez et respectez les conseils donnés dans les instructions en rubrique 7 « Instructions pour l'injection de Plegridy en stylo prérempli ».
- **Si vous avez des difficultés avec le stylo**, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère qui vous conseillera.

Combien de temps dure le traitement par Plegridy ?

Votre médecin vous dira combien de temps vous devrez continuer à utiliser Plegridy. Il est important de continuer à utiliser Plegridy régulièrement. Ne changez rien sauf avis contraire de votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Plegridy que vous n'auriez dû

Vous devez injecter Plegridy seulement une fois toutes les 2 semaines.

- **Si vous avez utilisé plus d'une injection de Plegridy au cours d'une période de 7 jours**, consultez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez d'utiliser Plegridy

Vous devez injecter Plegridy une fois toutes les 2 semaines. Ce rythme d'administration régulier permet de délivrer le traitement le plus uniformément possible.

Si vous manquez votre injection le jour habituel, injectez-vous le plus tôt possible et continuez comme d'habitude. Cependant, ne vous injectez pas plus d'une fois au cours d'une période de 7 jours. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

- Problèmes hépatiques

(fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (*jaunisse*)
- Démangeaisons sur tout le corps
- Sensation de malaise, malaise (*nausées et vomissements*)
- Bleus fréquents

- **Contactez immédiatement un médecin. Ce sont des signes d'un possible problème hépatique.**

- Dépression

(fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

Si :

- vous présentez un sentiment inhabituel de tristesse, d'anxiété ou d'inutilité, ou
- vous avez des idées suicidaires

- **Contactez immédiatement un médecin.**

- Réactions allergiques graves

(peu fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 100)

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Difficulté à respirer

- Gonflement au niveau du visage (lèvres, langue ou gorge)
- Démangeaisons ou rougeurs cutanées
 - **Contactez immédiatement un médecin**
- **Crises convulsives**
(peu fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 100)
Si vous avez une crise convulsive ou une crise épileptique
 - **Contactez immédiatement un médecin**
- **Lésion au site d'injection**
(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
 Si vous présentez l'un des symptômes suivants :
 - Toute lésion cutanée accompagnée d'un gonflement, d'une inflammation ou d'un suintement autour du site d'injection
 - **Contactez un médecin pour des conseils.**
- **Problèmes rénaux y compris formation de tissu fibreux qui peuvent réduire votre fonction rénale**
(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
 Si vous présentez certains ou tous les symptômes suivants :
 - Urine mousseuse
 - Fatigue
 - Gonflement, notamment au niveau des chevilles et des paupières, et prise de poids corporel.
 - **Contactez un médecin car ces symptômes peuvent être les signes d'un problème rénal.**
- **Problèmes sanguins**
(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
 Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.

 Si vous présentez certains ou tous les symptômes suivants :
 - Augmentation du nombre de bleus ou de saignements
 - Faiblesse extrême
 - Céphalées, vertiges ou étourdissements
 - **Contactez immédiatement un médecin.**

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- Symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ne sont pas réellement dus à une grippe, voir ci-après. Vous ne pouvez pas les transmettre à une autre personne.
- Céphalées
- Douleurs musculaires (*myalgies*)
- Douleurs dans les articulations, les bras, les jambes ou le cou (*arthralgies*)
- Frissons
- Fièvre
- Sensation de faiblesse et de fatigue (*asthénie*)
- Rougeurs, démangeaisons ou douleur autour du site d'injection
 - **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Symptômes pseudo-grippaux

Les symptômes pseudo-grippaux sont plus fréquents au début du traitement par Plegridy. Ils s'atténuent progressivement à mesure des injections. Voir ci-après les mesures simples à adopter en cas de symptômes pseudo-grippaux.

Il existe trois moyens simples pour réduire les symptômes pseudo-grippaux :

1. Choisissez le meilleur moment d'injection de Plegridy qui vous corresponde. Les moments d'apparition et de disparition des symptômes pseudo-grippaux sont différents pour chaque patient. En moyenne, les symptômes pseudo-grippaux apparaissent environ 10 heures après l'injection et durent de 12 à 24 heures.
2. Prenez du paracétamol ou de l'ibuprofène une demi-heure avant votre injection de Plegridy et continuez à le prendre tant que les symptômes pseudo-grippaux persistent. Demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous indiquer la dose que vous devez prendre et la durée du traitement.
3. Si vous avez de la fièvre, buvez beaucoup d'eau pour rester hydraté(e).

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Sensation de malaise, malaise (*nausées ou vomissements*)
- Perte de cheveux (*alopécie*)
- Démangeaison cutanée (*prurit*).
- Hausse de la température corporelle
- Aspect différent de la peau au niveau du site d'injection (gonflement, inflammation, bleu, chaleur, éruption ou couleur différente).
- Bilan sanguin anormal ce qui peut provoquer une fatigue ou réduire votre aptitude à lutter contre les infections
- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang (sera détectée lors des analyses de sang)
- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Effets indésirables peu fréquents

(peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Urticaire
- Anomalies du bilan sanguin pouvant être à l'origine de bleus ou de saignements inexplicables.
- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Fréquence indéterminée

(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Hypertension artérielle pulmonaire : une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par des produits à base d'interféron bêta.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, le nom et le numéro de lot du produit qui vous a été donné doivent être enregistrés par votre médecin ou pharmacien dans votre dossier médical. Vous pouvez également noter et conserver ces informations au cas où elles vous seraient demandées ultérieurement.

5. Comment conserver Plegridy

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- À conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Ouvrez uniquement la boîte quand vous avez besoin d'un nouveau stylo.
- **Conservez au réfrigérateur** (frigo) entre 2 °C et 8 °C.
 - Ne pas congeler. Jetez tout Plegridy qui aurait été congelé accidentellement.
- Plegridy peut également être conservé en dehors du réfrigérateur, à température ambiante (25 °C au maximum) pendant 30 jours au maximum, mais toujours **à l'abri de la lumière**.
 - Les boîtes peuvent être sorties puis remises au réfrigérateur plus d'une fois si nécessaire
 - Assurez-vous que les stylos ne passent **jamais plus de 30 jours au total hors du réfrigérateur**.
 - Jetez tous les stylos qui ont passé plus de 30 jours hors du réfrigérateur.
 - Si vous ne savez pas exactement le nombre de jours que les stylos ont passé hors du réfrigérateur, jetez les stylos.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que :
 - Le stylo est cassé.
 - La solution est colorée ou opaque ou elle contient des particules en suspension.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Plegridy

La substance active est le peginterféron bêta-1a

Chaque stylo prérempli de 63 microgrammes contient 63 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution injectable.

Chaque stylo prérempli de 94 microgrammes contient 94 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution injectable.

Chaque stylo prérempli de 125 microgrammes contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution injectable.

Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorydrate, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Plegridy contient du sodium »).

Comment se présente Plegridy et contenu de l'emballage extérieur

Plegridy est une solution injectable limpide et incolore contenue dans un stylo en verre prérempli muni d'une aiguille préfixée.

Présentations :

- Le coffret d'initiation Plegridy contient un stylo orange prérempli de 63 microgrammes et un stylo bleu prérempli de 94 microgrammes.
- Les stylos gris de Plegridy 125 microgrammes sont fournis en conditionnements de deux ou six stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Fabricant

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél : +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél +33 (0)1 41 37 9595

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ +357 22 76 57 15

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instructions pour l'injection de Plegridy en stylo prérempli

- **Attention ! Ne retirez pas le capuchon** tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le médicament.

Comment injecter Plegridy

Lisez ces instructions avant d'utiliser Plegridy et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Elles peuvent contenir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas une consultation avec votre médecin ou votre infirmier/ère pour discuter de votre état de santé ou de votre traitement.

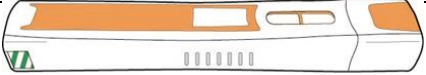
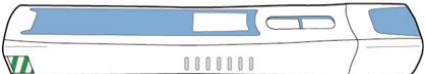

Remarque :

- **Avant que vous n'utilisiez le stylo pour la première fois**, votre médecin ou votre infirmier/ère doit vous montrer ou montrer à votre aidant comment préparer le stylo et injecter le médicament.
- Le stylo est utilisé pour injecter le médicament sous la peau uniquement (voie sous-cutanée).
- Chaque stylo ne doit être utilisé qu'une fois.
- **Ne prêtez pas** le stylo à d'autres personnes pour éviter la transmission d'une infection à vous-même ou aux autres personnes.
- **N'utilisez pas** plus d'un stylo tous les 14 jours (toutes les deux semaines).

- **N'utilisez pas** le stylo s'il est **tombé ou s'il est visiblement endommagé**.

Rythme d'administration

Le coffret d'initiation Plegridy contient vos deux premières injections et permet l'augmentation progressive de la dose. Sélectionnez le stylo approprié dans la boîte.

Quand	Quelle dose	Quelle boîte
Jour 0 (63 microgrammes)	Première injection 63 microgrammes, prenez le stylo orange	 COFFRET D'INITIATION
Jour 14 (94 microgrammes)	Deuxième injection 94 microgrammes, prenez le stylo bleu	 BOITE DE 125 MICROGRAMMES
Jour 28 puis toutes les deux semaines par la suite (125 microgrammes)	Dose complète 125 microgrammes, prenez un stylo gris	

- **N'utilisez jamais** plus d'un stylo prérempli au cours d'une période de 14 jours (toutes les 2 semaines).

Fournitures nécessaires pour votre injection de Plegridy en stylo prérempli :

- 1 stylo Plegridy (voir figure A)

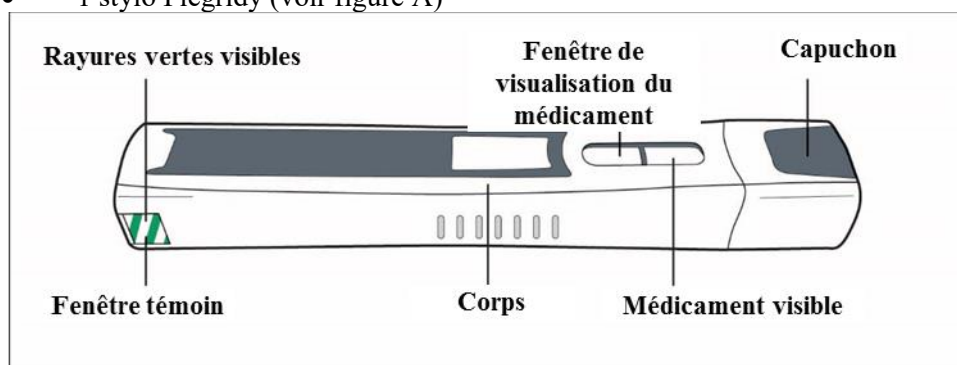


Figure A

Avant utilisation – Composants du stylo Plegridy (Figure A)

Required parameters are missing or incorrect.

- **Attention !** Ne retirez pas le capuchon tant que vous n'êtes pas prêt(e) à injecter le médicament. Si vous retirez le capuchon, ne le remplacez pas sur le stylo, car cela pourrait provoquer le verrouillage du stylo.

Fournitures supplémentaires qui ne sont pas comprises dans le conditionnement (voir figure B) :

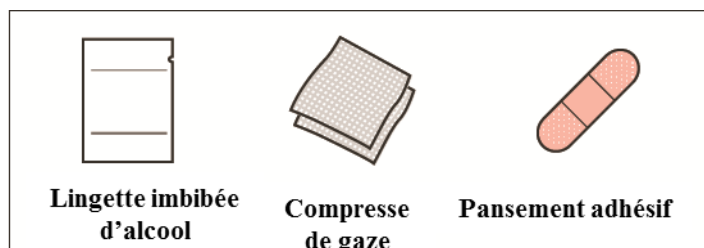


Figure B

Préparation de l'injection

Étape 1. Sortez le stylo du réfrigérateur

- Sortez la boîte de Plegridy du réfrigérateur et choisissez le stylo prérempli approprié (dosage approprié) dans la boîte.
- Après avoir sorti un stylo prérempli, fermez la boîte et remettez-la au réfrigérateur.
- Laissez le stylo se réchauffer à température ambiante pendant au moins 30 minutes.**
 - N'utilisez pas de source de chaleur externe, par exemple de l'eau chaude, pour réchauffer votre stylo.

Étape 2 : Rassemblez vos fournitures et lavez-vous les mains

- Choisissez une surface propre et plane bien éclairée, par exemple une table. Rassemblez toutes les fournitures dont vous aurez besoin pour vous administrer l'injection ou pour la recevoir.
- Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

Étape 3 : Vérifiez votre stylo Plegridy (voir figure C)

- Vérifiez la fenêtre témoin. Vous devez voir des rayures vertes.
- Vérifiez la date de péremption.
- Vérifiez dans la fenêtre de visualisation du médicament que la solution de Plegridy est limpide et incolore.
 - N'utilisez pas le stylo si :
 - Vous ne voyez pas les rayures vertes** dans la fenêtre témoin.
 - La date de péremption est dépassée.**
 - Le liquide est coloré, trouble ou s'il contient des particules en suspension.**

Remarque : vous pourriez voir des bulles d'air dans la fenêtre de visualisation du médicament. Cela est normal et n'affectera pas votre dose.

- N'utilisez pas le stylo s'il est tombé ou s'il est visiblement endommagé.**

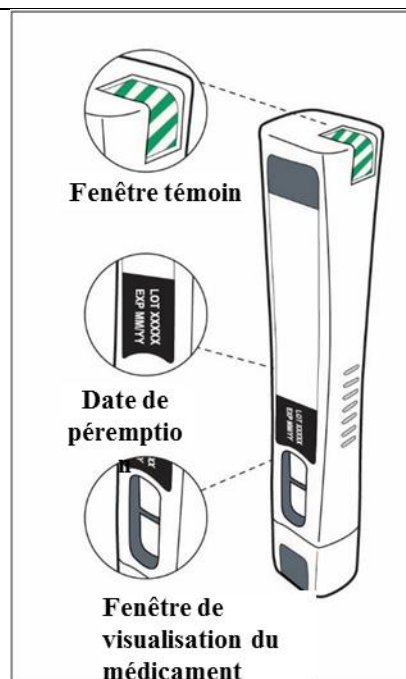


Figure C

Étape 4 : Choisissez et nettoyez votre site d'injection

- a. Choisissez un site d'injection sur la cuisse, l'abdomen ou la face arrière du bras (voir les zones colorées sur la figure D).
- Si vous avez du mal à atteindre certaines zones, demandez à un aidant qui a été formé de vous aider.
 - **N'injectez pas** dans une zone du corps où la peau est irritée, rouge, meurtrie, tatouée, infectée ou porte une cicatrice.
 - **N'injectez pas** directement dans le nombril.
- b. Nettoyez la peau avec une lingette imbibée d'alcool.
- **Remarque : ne touchez pas** à nouveau cette zone ou **ne soufflez pas** dessus avant d'administrer l'injection.
- c. Laissez le site d'injection sécher de lui-même avant d'injecter votre dose.

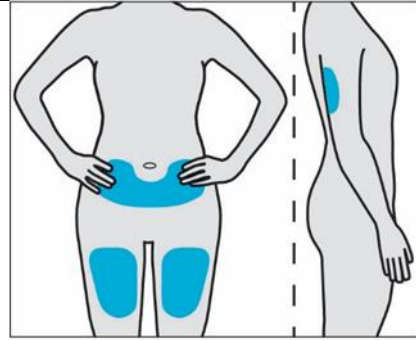


Figure D

Administration de l'injection

Étape 5 : Retirez le capuchon du stylo Plegridy

- a. Retirez le capuchon du stylo en tirant vers le haut et mettez-le de côté (voir figure E). Votre stylo est maintenant prêt pour l'injection.
- **Mise en garde ! Vous ne devez pas** toucher, nettoyer ou manipuler le protège-aiguille. Vous pourriez vous piquer ou cela pourrait provoquer le verrouillage du stylo.
 - **Attention ! Ne remplacez pas** le capuchon du stylo, cela pourrait provoquer le verrouillage du stylo.

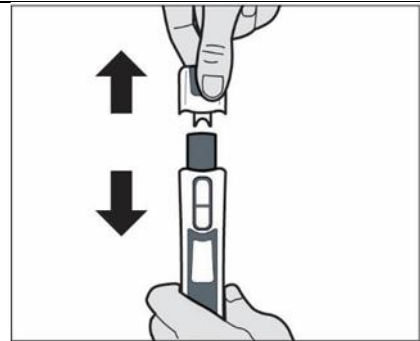


Figure E

Étape 6 : Administration de l'injection

- a. Placez le stylo au-dessus du site d'injection. Vérifiez que vous pouvez voir les rayures vertes dans la fenêtre témoin (voir figure F).
- Vous devez tenir le stylo à un angle de 90° au-dessus du site d'injection.
 - **Mise en garde !** Ne posez pas le stylo sur le site d'injection avant d'être prêt(e) à injecter le médicament. Cela pourrait provoquer le verrouillage accidentel du stylo.

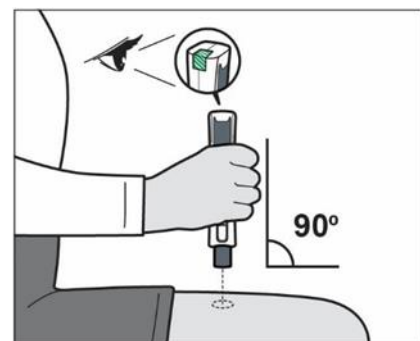
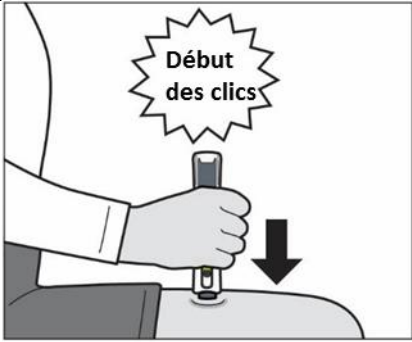
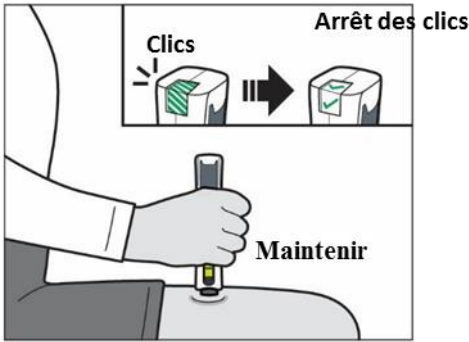
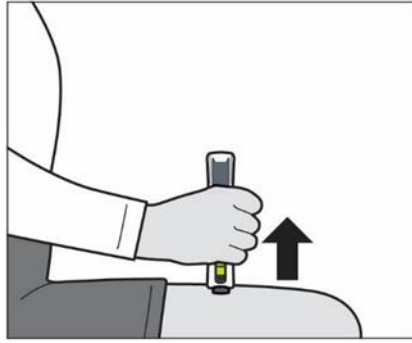


Figure F

<p>b. Appuyez fermement et maintenez le stylo pressé contre votre site d'injection. Vous entendrez une série de « clics » débuter. Il vous indique que le médicament est en train d'être injecté (voir figure G).</p>	 <p>Figure G</p>
<p>c. Continuez à maintenir le stylo appuyé fermement contre le site d'injection jusqu'à ce que les clics s'arrêtent (voir figure H).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne retirez pas le stylo du site d'injection avant que les clics s'arrêtent et que vous puissiez voir les coches vertes dans la fenêtre témoin. • Mise en garde ! Si vous n'entendez pas les clics ou si vous ne voyez pas les coches vertes dans la fenêtre témoin après avoir essayé d'injecter, il est possible que le stylo se soit verrouillé et que vous n'ayez pas reçu votre injection. Vous devez alors contacter votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. 	 <p>Figure H</p>
<p>Étape 7 : Retirez le stylo Plegridy du site d'injection</p>	
<p>a. Lorsque les clics se sont arrêtés, retirez le stylo du site d'injection. Le protège-aiguille se déploiera pour couvrir l'aiguille et se verrouillera (voir figure I).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si du sang est visible au site d'injection, essuyez-le avec la compresse de gaze et appliquez un pansement adhésif. 	 <p>Figure I</p>

Étape 8 : Vérifiez que vous avez reçu votre dose complète de Plegridy (voir figure J)

- Vérifiez la fenêtre témoin. Vous devez voir les coches vertes.
- Vérifiez la fenêtre de visualisation du médicament. Vous devez voir un piston jaune.

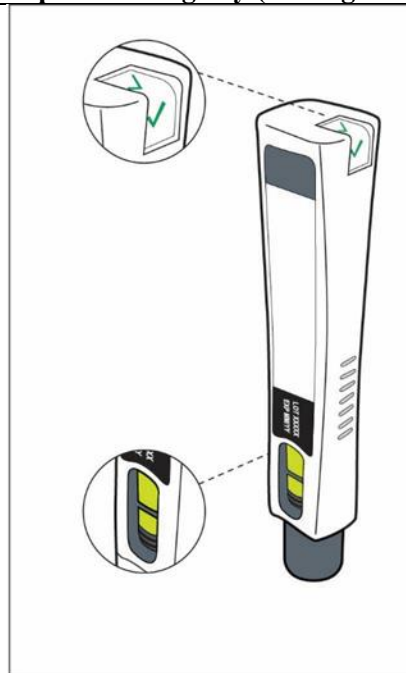


Figure J

Après l'injection

Après utilisation – Composants du stylo Plegridy (voir figure K) :

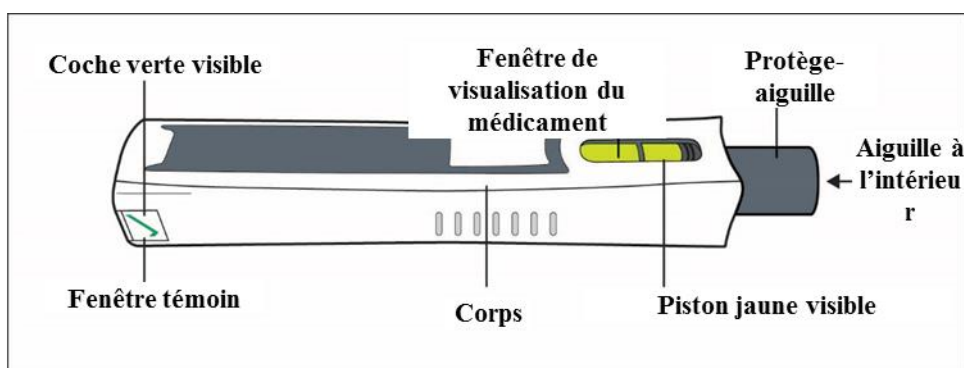


Figure K

Remarque : une fois le stylo retiré du site d'injection, la protection de l'aiguille se verrouille afin d'empêcher une piqûre d'aiguille. **Ne remplacez pas le capuchon sur le stylo.**

Étape 9 : Élimination du stylo Plegridy usagé

- Demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère comment éliminer correctement le stylo usagé.
- **Ne remplacez pas le capuchon sur le stylo.**

Étape 10 : Soins du site d'injection

- Si nécessaire, posez une compresse de gaze ou un pansement adhésif sur le site d'injection.

Étape 11 : Vérifiez le site d'injection

- Après 2 heures, vérifiez le site d'injection pour voir si la peau est rouge, enflée ou sensible.

- Si vous avez une réaction cutanée qui ne disparaît pas en quelques jours, contactez votre médecin ou votre infirmier/ère.

Notez la date et le site d'injection

- Notez la date et le site de chaque injection.
- Pour les premières injections, vous pouvez utiliser le tableau imprimé sur la face intérieure du couvercle du coffret d'initiation.

Mises en garde générales

- Ne réutilisez pas votre stylo Plegridy.
- Ne prêtez pas votre stylo Plegridy.
- **Tenez le stylo Plegridy et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Conservation

- Il est recommandé de conserver Plegridy au réfrigérateur à une température contrôlée comprise entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine fermé, à l'abri de la lumière.
- Si nécessaire, Plegridy peut être conservé dans l'emballage d'origine fermé sans réfrigération à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 30 jours.
- **Plegridy peut être sorti du réfrigérateur puis remis au réfrigérateur si nécessaire. La durée totale hors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25 °C ne doit pas excéder 30 jours.**
- **Ne pas congeler ni exposer à des températures élevées.**

Notice : Information de l'utilisateur

Plegridy 125 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie peginterféron bêta-1a

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

- 1. Qu'est-ce que Plegridy et dans quels cas est-il utilisé**
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Plegridy**
- 3. Comment utiliser Plegridy**
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**
- 5. Comment conserver Plegridy**
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations**
- 7. Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie**

1. Qu'est-ce que Plegridy et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Plegridy ?

Le principe actif de Plegridy est le peginterféron bêta-1a. Le peginterféron bêta-1a est une forme modifiée d'interféron à action prolongée. Les interférons sont des substances produites naturellement par le corps pour contribuer à se protéger des infections et des maladies.

Dans quels cas Plegridy est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé pour traiter la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP) chez les adultes de plus de 18 ans.

La sclérose en plaques est une maladie au long cours qui touche le système nerveux central (SNC), y compris le cerveau et la moelle épinière, dans laquelle le système immunitaire (les défenses naturelles) endommage la gaine protectrice (appelée myéline) qui enveloppe les nerfs au niveau du cerveau et de la moelle épinière. Il en résulte une interruption des messages entre le cerveau et les autres parties du corps, ce qui cause les symptômes de la sclérose en plaques. Les patients présentant une SEP ont des périodes au cours desquelles la maladie n'est pas active (phase de rémission) entrecoupées d'aggravation des symptômes (poussées).

Les symptômes de la SEP sont différents pour chaque personne affectée par la maladie. Ces symptômes peuvent comprendre :

- Sensation de déséquilibre ou d'étourdissement, difficulté à la marche, raideur et spasmes musculaires, fatigue, engourdissement au niveau du visage, des bras ou des jambes.
- Douleurs aiguës ou chroniques, troubles urinaires et intestinaux, problèmes sexuels et troubles de la vue.
- Difficultés à penser et à se concentrer, dépression.

Comment agit Plegridy ?

Plegridy agirait en empêchant votre système immunitaire d'endommager votre cerveau et votre moelle épinière. Ceci peut contribuer à réduire le nombre de poussées et à ralentir les effets

invalidants de la SEP. Le traitement par Plegridy peut empêcher la maladie de s'aggraver mais ne peut pas guérir la SEP.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Plegridy

N'utilisez jamais Plegridy

- **Si vous êtes allergique** au peginterféron bêta-1a, à l'interféron bêta-1a ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Voir la rubrique 4 pour les symptômes de réaction allergique.
- **Si vous souffrez de dépression sévère** ou si vous avez des idées suicidaires.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous avez déjà eu :

- **Une dépression** ou des troubles de l'humeur
- **Des idées suicidaires**
 - Il est possible que votre médecin vous prescrive quand même Plegridy. Il est néanmoins important de lui dire si vous avez déjà souffert d'une dépression ou de troubles similaires affectant l'humeur.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous présentez l'un des troubles suivants. Ils risquent de s'aggraver durant le traitement par Plegridy :

- **Problèmes hépatiques ou rénaux graves**
- **Irritation au site d'injection**, qui peut mener à des lésions cutanées ou tissulaires (*nécrose au site d'injection*). Quand vous êtes prêt(e) à vous injecter, respectez soigneusement les instructions mentionnées en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie* » à la fin de cette notice. Ceci pour réduire le risque de réactions au site d'injection.
- **Épilepsie** ou autres types de crises convulsives non contrôlées par des médicaments
- **Problèmes cardiaques** pouvant provoquer des symptômes tels que des douleurs thoraciques (*angine de poitrine*), en particulier après tout type d'effort, gonflement des chevilles, essoufflement (*insuffisance cardiaque congestive*); ou des battements du cœur irréguliers (*arythmie*).
- **Problèmes thyroïdiens**
- **Un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes**, ce qui peut augmenter les risques d'infection ou de saignement.

Autres informations lors du traitement par Plegridy

- Vous devrez faire des analyses de sang pour déterminer le nombre de vos cellules sanguines, votre bilan sanguin et le taux de vos enzymes hépatiques. Ces analyses seront réalisées avant que vous commenciez le traitement par Plegridy, régulièrement après l'initiation du traitement par Plegridy puis périodiquement pendant le traitement, même si vous ne présentez pas de symptômes particuliers. Ces analyses de sang seront faites en complément des tests normalement réalisés pour le suivi de votre SEP.
- Le fonctionnement de votre glande thyroïde sera contrôlé régulièrement ou dès que cela semblera nécessaire à votre médecin.
- Des caillots de sang pourraient se former dans les petits vaisseaux sanguins durant votre traitement. Ces caillots de sang pourraient atteindre vos reins. Cela pourrait se manifester après plusieurs semaines, voire plusieurs années, de traitement par Plegridy. Votre médecin pourrait décider de surveiller votre tension artérielle, votre bilan sanguin (nombre de plaquettes) et votre fonction rénale.

Si vous vous piquez ou piquez accidentellement une autre personne avec l'aiguille de Plegridy, vous devez laver la zone affectée **immédiatement** avec de l'eau et du savon et **consulter le plus rapidement possible un médecin ou un(e) infirmier/ère**.

Enfants et adolescents

Plegridy ne doit jamais être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La tolérance et l'efficacité de Plegridy dans cette tranche d'âge ne sont pas connues.

Autres médicaments et Plegridy

Plegridy sera utilisé avec prudence avec les médicaments métabolisés dans le corps par un groupe de protéines nommées « cytochrome P450 » (par exemple certains antiépileptiques ou antidépresseurs).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment ceux qui sont utilisés pour traiter l'épilepsie ou la dépression. Ceci concerne aussi les médicaments obtenus sans ordonnance.

Il peut être nécessaire que vous rappeliez aux professionnels de santé que vous êtes traité(e) par Plegridy. Par exemple, si on vous prescrit d'autres médicaments ou si on vous fait une analyse de sang. Plegridy risque d'interagir avec d'autres médicaments ou de modifier le résultat de l'analyse.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Aucun effet nocif n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Plegridy peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Plegridy n'a pas d'influence, ou une influence négligeable sur votre aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Plegridy contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Plegridy

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de :

Une injection de Plegridy 125 microgrammes tous les 14 jours (toutes les deux semaines). Si possible, injectez-vous à chaque fois Plegridy à la même heure et le même jour.

Initiation de Plegridy pour voie intramusculaire

Si vous n'avez jamais utilisé Plegridy, votre médecin **pourra vous conseiller d'augmenter progressivement la dose** au cours du premier mois de traitement. Cela signifie que votre corps peut s'habituer aux effets de Plegridy avant de recevoir la dose complète.

La dose complète de la seringue préremplie intramusculaire de Plegridy est de 125 microgrammes. Les clips de titration Plegridy peuvent être fixés à la seringue afin que vous puissiez augmenter progressivement votre dose :

Dose 1 le jour 0 :

1/2 dose (63 microgrammes) avec le clip de titration JAUNE

Dose 2 le jour 14 :

3/4 dose (94 microgrammes) avec le clip de titration VIOLET

Dose 3 le jour 28 puis toutes les 2 semaines :
dose complète (125 microgrammes) — SANS clip de titration

Plegridy fourni dans ce pack est destiné à être injecté dans le muscle de votre cuisse.

Avant de commencer à utiliser Plegridy, lisez les instructions en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie* » à la fin de cette notice.

Si vous n'êtes pas sûr de la manière dont vous devez vous injecter votre médicament, consultez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

Intramusculaire est abrégé IM sur l'étiquette de la seringue.

Comment faire vos injections

Plegridy doit être injecté directement dans le muscle de la cuisse (*injection intramusculaire*). Alternez les sites d'injection. N'utilisez pas le même site d'injection pour les injections consécutives.

Vous pouvez réaliser vous-même l'injection de Plegridy sans l'aide de votre médecin, si vous avez été formé à le faire.

- Avant de commencer, lisez et respectez les conseils donnés dans les instructions en rubrique 7 « *Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie* ».
- **Si vous avez des difficultés avec** la seringue, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère qui vous conseillera.

Combien de temps dure le traitement par Plegridy ?

Votre médecin vous dira combien de temps vous devrez continuer à utiliser Plegridy. Il est important de continuer à utiliser Plegridy régulièrement. Ne changez rien sauf avis contraire de votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Plegridy que vous n'auriez dû

Vous devez injecter Plegridy seulement une fois toutes les 2 semaines.

- Si vous avez utilisé plus d'une injection de Plegridy au cours d'une période de 7 jours, **consultez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère.**

Si vous oubliez d'utiliser Plegridy

Vous devez injecter Plegridy une fois toutes les 2 semaines. Ce rythme d'administration régulier permet de délivrer le traitement le plus uniformément possible.

Si vous manquez votre injection le jour habituel, injectez-vous le plus tôt possible et continuez comme d'habitude. Cependant, ne vous injectez pas plus d'une fois au cours d'une période de 7 jours. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

- Problèmes hépatiques

(fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)

Si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (*jaunisse*)
- Démangeaisons sur tout le corps
- Sensation de malaise, malaise (*nausées et vomissements*)
- Bleus fréquents

- **Contactez immédiatement un médecin. Ce sont des signes d'un possible problème hépatique.**

- **Dépression**
(fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 10)
 Si :
 - vous présentez un sentiment inhabituel de tristesse, d'angoisse ou d'inutilité, ou
 - vous avez des idées suicidaires
 - **Contactez immédiatement un médecin.**

- **Réactions allergiques graves**
(peu fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 100)
 Si vous présentez l'un des symptômes suivants :
 - Difficulté à respirer
 - Gonflement au niveau du visage (lèvres, langue ou gorge)
 - Démangeaisons ou rougeurs cutanées
 - **Contactez immédiatement un médecin**

- **Crises convulsives**
(peu fréquent : peut affecter jusqu'à une personne sur 100)
 Si vous avez une crise convulsive ou une crise épileptique
 - **Contactez immédiatement un médecin**

- **Lésion au site d'injection**
(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
 Si vous présentez l'un des symptômes suivants :
 - Toute lésion cutanée accompagnée d'un gonflement, d'une inflammation ou d'un suintement autour du site d'injection
 - **Contactez un médecin pour des conseils.**

- **Problèmes rénaux y compris formation de tissu fibreux qui peuvent réduire votre fonction rénale**
(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
 Si vous présentez certains ou tous les symptômes suivants :
 - Urine mousseuse
 - Fatigue
 - Gonflement, notamment au niveau des chevilles et des paupières, et prise de poids corporel.
 - **Contactez un médecin car ces symptômes peuvent être les signes d'un problème rénal.**

- **Problèmes sanguins**
(rare : peut affecter jusqu'à une personne sur 1 000)
 Des caillots de sang dans les petits vaisseaux sanguins pourraient atteindre vos reins (purpura thrombotique thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique). Les symptômes peuvent inclure une facilité à faire des bleus, des saignements, de la fièvre, une extrême faiblesse, des maux de tête, des vertiges ou des étourdissements. Votre médecin pourrait trouver des modifications de votre bilan sanguin et de votre fonction rénale.
 Si vous présentez certains ou tous les symptômes suivants :
 - Augmentation du nombre de bleus ou de saignements
 - Faiblesse extrême
 - Céphalées, vertiges ou étourdissements
 - **Contactez immédiatement un médecin.**

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents

(peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- Symptômes pseudo-grippaux. Ces symptômes ne sont pas réellement dus à une grippe, voir ci-après. Vous ne pouvez pas les transmettre à une autre personne.
- Céphalées
- Douleurs musculaires (*myalgies*)
- Douleurs dans les articulations, les bras, les jambes ou le cou (*arthralgies*)
- Frissons
- Fièvre
- Sensation de faiblesse et de fatigue (*asthénie*)
- Rougeurs, démangeaisons ou douleur autour du site d'injection
- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Symptômes pseudo-grippaux

Les symptômes pseudo-grippaux sont plus fréquents au début du traitement par Plegridy. Ils s'atténuent progressivement à mesure des injections. Voir ci-après les mesures simples à adopter en cas de symptômes pseudo-grippaux.

Il existe trois moyens simples pour réduire les symptômes pseudo-grippaux :

1. Choisissez le meilleur moment d'injection de Plegridy qui vous corresponde. Les moments d'apparition et de disparition des symptômes pseudo-grippaux sont différents pour chaque patient. En moyenne, les symptômes pseudo-grippaux apparaissent environ 10 heures après l'injection et durent de 12 à 24 heures.
2. Prenez du paracétamol ou de l'ibuprofène une demi-heure avant votre injection de Plegridy et continuez à le prendre tant que les symptômes pseudo-grippaux persistent. Demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous indiquer la dose que vous devez prendre et la durée du traitement.
3. Si vous avez de la fièvre, buvez beaucoup d'eau pour rester hydraté(e).

Effets indésirables fréquents

(peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10)

- Sensation de malaise, malaise (*nausées ou vomissements*)
- Perte de cheveux (*alopécie*)
- Démangeaison cutanée (*prurit*).
- Hausse de la température corporelle
- Aspect différent de la peau au niveau du site d'injection (gonflement, inflammation, bleu, chaleur, éruption ou couleur différente).
- Bilan sanguin anormal ce qui peut provoquer une fatigue ou réduire votre aptitude à lutter contre les infections
- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang (sera détectée lors des analyses de sang)
- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Effets indésirables peu fréquents

(peuvent affecter jusqu'à une personne sur 100)

- Urticaire
- Anomalies du bilan sanguin pouvant être à l'origine de bleus ou de saignements inexplicables.
- **Si vous ressentez un de ces effets indésirables, contactez un médecin.**

Fréquence indéterminée

(la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Hypertension artérielle pulmonaire : une maladie caractérisée par un rétrécissement important des vaisseaux sanguins dans les poumons, entraînant une augmentation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur aux poumons. L'hypertension artérielle pulmonaire a été observée à des périodes diverses du traitement, allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par des produits à base d'interféron bêta.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Afin d'améliorer la traçabilité de ce médicament, le nom et le numéro de lot du produit qui vous a été donné doivent être enregistrés par votre médecin ou pharmacien dans votre dossier médical. Vous pouvez également noter et conserver ces informations au cas où elles vous seraient demandées ultérieurement.

5. Comment conserver Plegridy

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton et l'étiquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- À conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Ouvrez uniquement la boîte quand vous avez besoin d'une nouvelle seringue.
- **Conservez au réfrigérateur** (frigo) entre 2 °C et 8 °C.
 - Ne pas congeler. Jetez tout Plegridy qui aurait été congelé accidentellement.
- Plegridy peut également être conservé en dehors du réfrigérateur, à température ambiante (25 °C au maximum) pendant 30 jours au maximum, mais toujours **à l'abri de la lumière**.
 - Les boîtes peuvent être sorties puis remises au réfrigérateur plus d'une fois si nécessaire
 - Assurez-vous que les seringues ne passent **jamais plus de 30 jours au total hors du réfrigérateur**.
 - Jetez toutes les seringues qui ont passé plus de 30 jours hors du réfrigérateur.
 - Si vous ne savez pas exactement le nombre de jours que les seringues ont passé hors du réfrigérateur, jetez les seringues.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que :
 - La seringue est cassée.
 - La solution est colorée ou opaque ou elle contient des particules en suspension.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Plegridy

La substance active est le peginterféron bêta-1a

Chaque seringue préremplie de 125 microgrammes contient 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a dans 0,5 mL de solution injectable.

Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, arginine chlorydrate, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Plegridy contient du sodium »).

Comment se présente Plegridy et contenu de l’emballage extérieur

Plegridy est une solution injectable limpide et incolore contenue dans une seringue en verre préremplie munie d’une aiguille.

Présentations :

- Les seringues sont fournies en conditionnements de deux ou six seringues préremplies avec aiguilles stériles de 23 G, de 31,75 millimètres de long.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Fabricant

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Danemark

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tél: +36 1 899 9880

Danmark

Biogen Denmark A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma. MT Ltd..
Tel: +356 21337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 9595

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 775 73 22

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 323 34008

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Instructions pour l'injection de Plegridy en seringue préremplie**Comment injecter Plegridy**

Lisez ces instructions avant d'utiliser la seringue préremplie de Plegridy. Elles peuvent contenir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas une consultation avec votre médecin pour discuter de votre état de santé ou de votre traitement.

Fournitures nécessaires pour l'injection de Plegridy :

- 1 coffret d'administration Plegridy qui contient :
 - 1 seringue préremplie de Plegridy

- une aiguille stérile de 23 G, de 31,75 millimètres de long
- un collecteur résistant aux perforations pour y jeter les aiguilles et les seringues usagées
- **Fournitures supplémentaires qui ne sont pas comprises dans le coffret :**
 - Lingette imbibée d'alcool
 - Compresse de gaze
 - Pansement adhésif

Si vous n'avez jamais utilisé Plegridy, votre dose pourra être titrée en 2 injections en utilisant la seringue avec le kit de titration Plegridy.

o Dose 1 :

$\frac{1}{2}$ dose (clip de titration jaune) (**non fourni dans le coffret**)

o Dose 2 :

$\frac{3}{4}$ dose (clip de titration violet) (**non fourni dans le coffret**)

o Dose 3 :

dose complète (sans clip)

• Les clips de titration Plegridy sont à usage unique et ne doivent être utilisés qu'avec la seringue préremplie de Plegridy. Ne réutilisez pas la seringue ou les clips de titration.

• Vous devez préparer la seringue préremplie de Plegridy et l'aiguille avant de la placer dans le clip de titration Plegridy

Préparation de la dose de Plegridy :

- Choisissez une surface de travail plane, propre et bien éclairée, par exemple une table, et réunissez tout le matériel dont vous aurez besoin pour vous administrer une injection ou la recevoir.
- Sortez 1 seringue préremplie de Plegridy du réfrigérateur une trentaine de minutes avant l'injection proprement dite afin que la solution soit à la température ambiante. **N'utilisez pas** de sources de chaleur externes telles que de l'eau chaude pour réchauffer la seringue préremplie de Plegridy.
- Vérifiez la date de péremption imprimée sur l'étiquette de la seringue, le couvercle et la boîte extérieure. **N'utilisez pas** la seringue préremplie de Plegridy après sa date de péremption.
- Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau.

Préparation de l'injection de Plegridy :

Étape 1 : vérifiez la seringue (voir figure A) :

- La seringue ne doit être ni fissurée ni endommagée.
- Vérifiez que le capuchon est intact et n'a pas été retiré.
- Plegridy doit être limpide, incolore, et ne doit contenir aucune particule.
- **N'utilisez pas** la seringue préremplie de Plegridy si :
la seringue est fissurée ou endommagée
 - la solution est trouble, colorée, ou contient des corps étrangers ou des particules
 - le capuchon a été retiré ou n'est pas correctement fixé

N'utilisez pas la seringue dans les situations susmentionnées. Utilisez une nouvelle seringue.

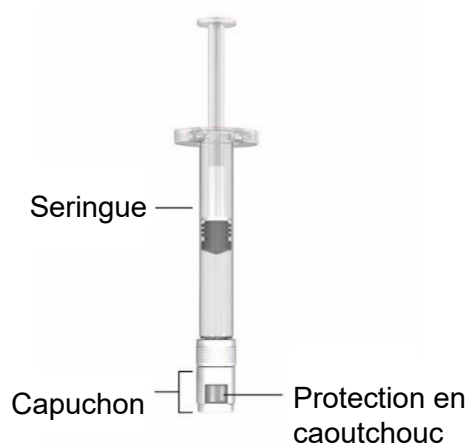


Figure A

Étape 2 : d'une main, tenez la seringue à la verticale, avec le capuchon orienté vers le haut (voir figure B).

- Veillez à tenir la seringue par la partie striée, directement sous le capuchon.

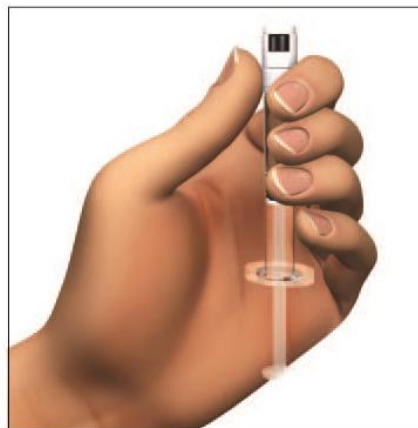


Figure B

Étape 3 : de l'autre main, saisissez le capuchon et pliez-le à un angle de 90° jusqu'à ce qu'il se détache (voir figure C).

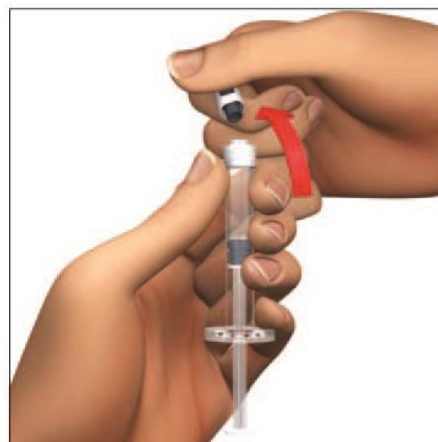


Figure C

L'extrémité en verre de la seringue sera ainsi visible (voir figure D).

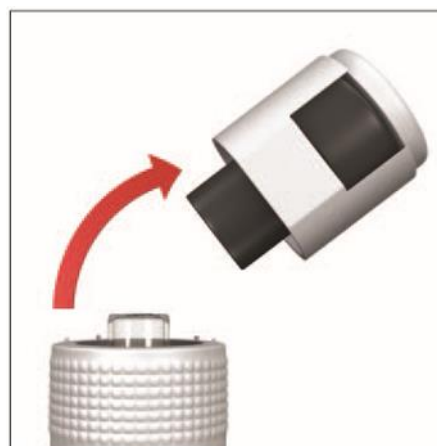


Figure D

Étape 4 : ouvrez l’emballage de l’aiguille stérile à usage unique et retirez-en l’aiguille couverte. Tenez la seringue avec l’extrémité en verre de la seringue orientée vers le haut. Poussez l’aiguille contre l’extrémité en verre de la seringue (voir figure E).

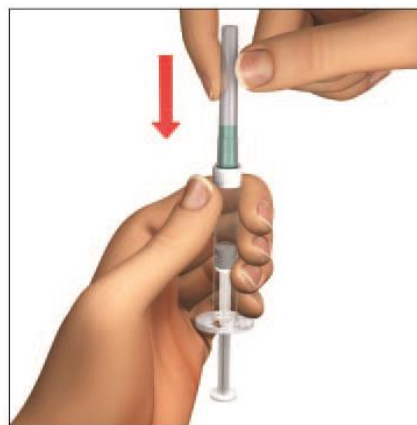


Figure E

Étape 5 : tournez doucement l’aiguille dans le sens des aiguilles d’une montre jusqu’à ce qu’elle soit fermement fixée (voir figure F).

- Si l’aiguille n’est pas fermement fixée, la seringue pourrait fuir et vous pourriez ne pas recevoir la dose complète de Plegridy.
- **Ne retirez pas** le capuchon de protection en plastique de l’aiguille.

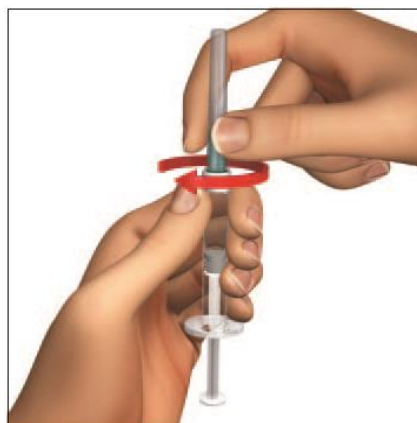


Figure F

Administration de l’injection de Plegridy :

- Votre médecin ou un soignant doit vous montrer comment préparer et injecter la dose de Plegridy avant la première utilisation d’une seringue. Votre médecin ou votre infirmier/ère doit vous observer injecter la dose de Plegridy lors de la première utilisation de la seringue.
- Effectuez l’injection de Plegridy exactement comme votre médecin vous l’a montré.
- Plegridy est injecté dans le muscle (par voie intramusculaire).
- Plegridy doit être injecté dans la cuisse (voir figure G).
- Vous devez changer de site d’injection à chaque dose. **N’utilisez pas** le même site d’injection pour chaque injection.
- **N’effectuez pas** l’injection dans une zone du corps où la peau est irritée, rougie, infectée ou si elle présente des hématomes ou des cicatrices.

Étape 6 : choisissez votre cuisse gauche ou droite et essuyez la peau avec une lingette imbibée d’alcool (voir figure G). Laissez sécher le site d’injection avant d’injecter la dose.

- **Ne touchez pas, ne soufflez pas ou n’essuyez pas** à nouveau cette zone avant de faire l’injection.

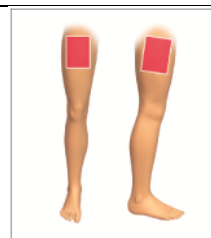
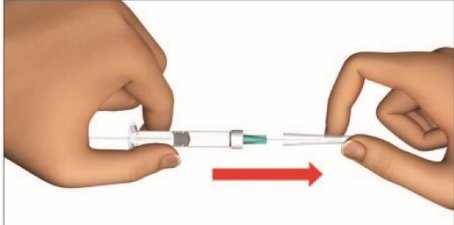

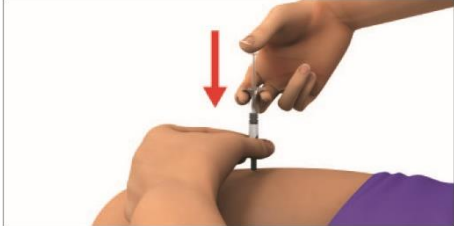
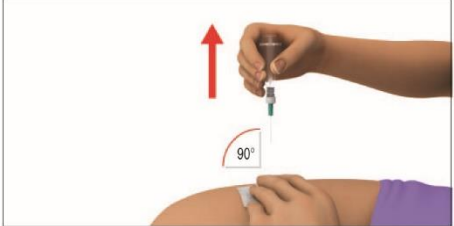


Figure G

<p>Étape 7 : retirez le capuchon de protection de l'aiguille en le tirant (voir figure H). Ne dévissez pas le capuchon pour le retirer.</p>	 <p>Figure H</p>
<p>Étape 8 : d'une main, tendez bien la peau autour du site d'injection. De l'autre main, tenez la seringue comme si c'était un crayon. Enfoncez l'aiguille d'un geste rapide sous un angle de 90 degrés, à travers la peau jusqu'au muscle (voir figure I). Une fois l'aiguille enfoncée, relâchez la peau.</p>	 <p>Figure I</p>
<p>Étape 9 : appuyez lentement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide (voir figure J).</p>	 <p>Figure J</p>
<p>Étape 10 : retirez l'aiguille de la peau (voir figure K). À l'aide de la compresse de gaze, exercez une pression durant quelques secondes au site d'injection ou frottez doucement en effectuant un mouvement circulaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si vous continuez à saigner après avoir appuyé sur le site d'injection pendant quelques secondes, essuyez le sang avec une compresse de gaze • et mettez un pansement adhésif. 	 <p>Figure K</p>

Après l'injection de Plegridy :

- **Ne remettez pas le capuchon de protection en place** sur l'aiguille. La remise en place du capuchon de protection sur l'aiguille peut entraîner une blessure par piqûre d'aiguille.
- Jetez les seringues et aiguilles usagées dans un récipient pour objets tranchants ou dans un récipient en plastique dur ou en métal muni d'un bouchon à vis, comme une bouteille de détergent ou une boîte à café. Consultez votre médecin pour connaître la méthode appropriée de mise au rebut du contenant. Il peut exister des législations locales ou nationales sur la manière de jeter les seringues et aiguilles usagées. **Ne jetez pas** les seringues et les aiguilles usagées avec les déchets ménagers ou dans les poubelles de recyclage.
- Plegridy peut fréquemment provoquer une rougeur, une douleur ou un gonflement de la peau au site d'injection.
- Appelez immédiatement votre médecin si le site d'injection devient gonflé et douloureux ou si la zone semble infectée et ne guérit pas en quelques jours.

Informations générales sur l'utilisation sûre et efficace de Plegridy

- Utilisez toujours une seringue et une aiguille neuves pour chaque injection. **Ne réutilisez pas** votre seringue Plegridy ou vos aiguilles.
- **Ne partagez pas** votre seringue ou vos aiguilles.