

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.
Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita da 63 microgrammi contiene 63 microgrammi di peginterferone beta-1a* in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna siringa preriempita da 94 microgrammi contiene 94 microgrammi di peginterferone beta-1a* in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

La dose indica la quantità della porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a senza considerare la porzione di PEG attaccata.

*Il principio attivo, il peginterferone beta-1a, è un coniugato covalente dell'interferone beta-1a, prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese, con metossi poli(etilenglicole) a 20.000 Dalton (20 kDa), utilizzando un linker di O-2-metilpropionaldeide.

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna siringa contiene 0,13 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida e incolore con pH di 4,5-5,1.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Plegridy è indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

L'efficacia di Plegridy è stata dimostrata rispetto al placebo. Non sono disponibili dati di confronto diretto di Plegridy verso interferone beta non-pegilato o dati sull'efficacia di Plegridy dopo il passaggio da un interferone beta non-pegilato. Questo deve essere preso in considerazione in caso di cambiamento del

trattamento dei pazienti tra interferone pegilato e non pegilato. Si prega di fare riferimento anche al paragrafo 5.1.

Posologia

La dose raccomandata di Plegridy è di 125 microgrammi iniettati per via sottocutanea ogni 2 settimane (14 giorni).

Inizio del trattamento

Si raccomanda in genere che i pazienti inizino il trattamento con 63 microgrammi alla 1^a dose (giorno 0), aumentando a 94 microgrammi alla 2^a dose (giorno 14), raggiungendo la dose piena di 125 microgrammi alla 3^a dose (giorno 28) e continuando con la dose piena (125 microgrammi) ogni 2 settimane (14 giorni) successivamente (vedere Tabella 1). È disponibile una confezione di Inizio trattamento contenente le prime 2 dosi (63 microgrammi e 94 microgrammi).

Tabella 1: Schema di titolazione all'inizio del trattamento

Dose	Tempo*	Quantità (microgrammi)	Etichetta della siringa
1 ^a dose	Giorno 0	63	Arancione
2 ^a dose	Giorno 14	94	Blu
3 ^a dose	Giorno 28	125 (dose piena)	Grigia

*Somministrazione ogni 2 settimane (14 giorni)

La titolazione della dose all'inizio del trattamento potrebbe contribuire a migliorare i sintomi simil-influenzali che possono verificarsi all'inizio del trattamento con gli interferoni. L'uso profilattico e concomitante di trattamenti con medicinali anti-infiammatori, analgesici e/o antipiretici può prevenire o migliorare i sintomi simil-influenzali che insorgono a volte durante il trattamento con l'interferone (vedere paragrafo 4.8).

Se si salta una dose, questa deve essere somministrata al più presto possibile.

- Se mancano 7 o più giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono assumere la dose saltata immediatamente. Il trattamento può poi proseguire con la dose successiva programmata, come previsto.
- Se mancano meno di 7 giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono iniziare un nuovo schema posologico di 2 settimane, a partire dal momento in cui somministrano la dose saltata. Un paziente non deve assumere due dosi di Plegridy entro 7 giorni l'una dall'altra.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state sufficientemente studiate a causa del numero limitato di questi pazienti inclusi negli studi clinici.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale in base ai dati degli studi sulla compromissione renale di grado lieve, moderato e severo e sulla malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Plegridy non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono

state stabilite nella sclerosi multipla. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Plegridy è per uso sottocutaneo.

Si raccomanda l'addestramento dei pazienti da parte di un operatore sanitario riguardo alla corretta tecnica di autosomministrazione delle iniezioni sottocutanee utilizzando la siringa preriempita. I pazienti devono essere avvertiti di ruotare i siti delle iniezioni sottocutanee. I siti abituali per somministrare le iniezioni sottocutanee includono l'addome, il braccio e la coscia.

Ciascuna siringa preriempita di Plegridy è dotata di ago pre-montato. Le siringhe preriempite sono esclusivamente monouso e devono essere gettate dopo l'uso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Una volta tolto dal frigorifero, lasciare che Plegridy si riscaldi a temperatura ambiente (circa 30 minuti) prima di eseguire l'iniezione. Non devono essere usate fonti esterne di calore, come acqua calda, per scaldare Plegridy.

Plegridy in siringa preriempita non deve essere utilizzato se il liquido è colorato, torbido o contiene particelle in sospensione. Il liquido nella siringa deve essere limpido e incolore.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o al peginterferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatico

Livelli elevati di transaminasi epatiche nel siero, epatite, epatite autoimmune e casi rari di insufficienza epatica severa sono stati riferiti con medicinali a base di interferone beta. Aumenti degli enzimi epatici sono stati osservati con l'uso di Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico (vedere paragrafo 4.8).

Depressione

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi pregressi (vedere paragrafo 4.3). La depressione si verifica con maggiore frequenza nella popolazione affetta da sclerosi multipla e in associazione con l'uso di interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al proprio medico curante.

I pazienti che presentano segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riferite come una complicanza rara del trattamento con l'interferone beta, compreso Plegridy. La terapia con il peginterferone beta-1a deve essere interrotta se si verificano gravi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni nel sito d'iniezione

Reazioni nel sito d'iniezione, compresa la necrosi nel sito d'iniezione, sono state riferite con l'uso sottocutaneo di interferone beta. Per ridurre al minimo il rischio di reazioni al sito d'iniezione i pazienti devono essere istruiti all'uso di una tecnica di iniezione asettica. La procedura per l'autosomministrazione da parte del paziente deve essere riverificata periodicamente, specialmente se si sono verificate reazioni nel sito d'iniezione. Se il paziente manifesta una rottura della pelle, che potrebbe essere accompagnata da gonfiore o fuoriuscita di liquido dal sito d'iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il proprio medico. Negli studi clinici, un paziente trattato con Plegridy ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione. La decisione di interrompere la terapia dopo un singolo episodio di necrosi dipende dall'entità della necrosi stessa (vedere paragrafo 4.8).

Riduzione delle conte ematiche periferiche

La riduzione delle conte ematiche periferiche in tutte le linee cellulari, comprendente pancitopenia rara e trombocitopenia severa, è stata riferita nei pazienti che hanno ricevuto interferone beta. Casi di citopenia, compresi rari casi di neutropenia severa e trombocitopenia, sono stati osservati nei pazienti trattati con Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi o i segni della riduzione delle conte ematiche periferiche (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi renali e urinari

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale e segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy.

Compromissione renale severa

È necessario usare cautela quando si somministra Plegridy a pazienti con compromissione renale severa.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati segnalati casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad esempio confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuta a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Plegridy.

Anomalie di laboratorio

Anomalie di laboratorio sono associate all'uso degli interferoni. Oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio dei pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire l'emocromo completo con conta differenziale delle cellule del sangue, le conte piastriniche e le analisi chimiche del sangue, comprendenti i test di funzionalità epatica (ad esempio aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT)), prima dell'inizio della terapia e a intervalli regolari dopo l'introduzione della terapia con Plegridy e poi periodicamente successivamente in assenza di sintomi clinici.

Per i pazienti con mielosoppressione potrebbe essere necessario il monitoraggio più intensivo dell'esame emocromocitometrico completo, con le conte differenziali e piastriniche.

L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo sono stati osservati con l'uso di medicinali a base di interferone beta. Si raccomanda l'effettuazione di esami regolari della funzionalità tiroidea nei pazienti con anamnesi di disfunzione tiroidea o come clinicamente indicato.

Crisi epilettiche

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di crisi epilettiche, in quelli trattati con medicinali anti-epilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata con gli anti-epilettici (vedere paragrafo 4.8).

Patologie cardiache

Il peggioramento delle patologie cardiache è stato riferito nei pazienti trattati con interferone beta. L'incidenza degli eventi cardiovascolari è risultata simile tra i gruppi trattati con Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e con placebo (7% in ciascun gruppo). Non sono stati segnalati eventi cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con Plegridy nello studio ADVANCE. Ciò nonostante, i pazienti con significative patologie cardiache preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, arteriopatia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il peggioramento delle loro condizioni cardiache, in particolare durante l'inizio del trattamento.

Immunogenicità

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso Plegridy. I dati ottenuti da pazienti trattati fino a 2 anni con Plegridy suggeriscono che meno dell'1% (5/715) ha sviluppato anticorpi persistenti-neutralizzanti alla porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a. Gli anticorpi neutralizzanti potenzialmente possono ridurre l'efficacia clinica. Tuttavia, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di interferone del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica, nonostante l'analisi fosse limitata dalla bassa incidenza di immunogenicità.

Il 3% dei pazienti (18/681) ha sviluppato anticorpi persistenti alla frazione di PEG del peginterferone beta-1a. Nello studio clinico condotto, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di PEG del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica (compresi il tasso annualizzato di recidive, le lesioni RMN e la progressione della disabilità).

Compromissione epatica

È necessario usare cautela e considerare il monitoraggio stretto quando Plegridy è somministrato a pazienti con compromissione epatica severa. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico ed è necessario usare cautela quando gli interferoni sono utilizzati contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Contenuto di sodio

Ciascuna siringa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, ed è perciò praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono ricevere Plegridy e corticosteroidi durante le recidive. È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. Deve essere usata cautela quando Plegridy viene somministrato in associazione con medicinali che hanno uno stretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di antiepilettici e di antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Le pazienti che iniziano una gravidanza o che programmano una gravidanza durante l'assunzione di Plegridy devono essere informate sui rischi potenziali e l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti con un alto tasso di recidive prima dell'inizio della terapia è necessario valutare il rischio di una recidiva grave in seguito all'interruzione di Plegridy in caso di gravidanza rispetto ad un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

Esistono dati limitati sull'uso di Plegridy in gravidanza. I dati disponibili indicano un possibile aumentato rischio di aborto spontaneo. L'inizio del trattamento è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se il peginterferone beta-1a sia secreto nel latte materno. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o la terapia con Plegridy.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità umana. Negli animali sono stati osservati effetti anovulatori a dosi molto alte (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le reazioni avverse a livello del sistema nervoso centrale associate all'uso di interferone beta potrebbero influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale (ADR) più comuni (con un'incidenza superiore rispetto al placebo) per Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane sono state eritema nel sito d'iniezione, malattia simil-influenzale, piressia, cefalea, mialgia, brividi, dolore nel sito d'iniezione, astenia, prurito nel sito d'iniezione e artralgia.

La reazione avversa con conseguente interruzione della terapia riferita più comunemente nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane è stata la malattia simil-influenzale (<1%).

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici, 1.468 pazienti in totale hanno ricevuto Plegridy per un massimo di 278 settimane, con un'esposizione complessiva equivalente di 4.217 anni-persona. 1.285 pazienti hanno ricevuto almeno 1 anno, 1.124 pazienti hanno ricevuto almeno 2 anni, 947 pazienti hanno ricevuto almeno 3 anni e 658 pazienti hanno ricevuto almeno 4 anni di trattamento con Plegridy. L'esperienza nella fase non controllata randomizzata (2° anno) dello studio ADVANCE e nello studio di estensione ATTAIN (trattamento ricevuto per un periodo fino a 4 anni) è risultata coerente con l'esperienza nella fase controllata con placebo di 1 anno dello studio ADVANCE.

La Tabella riassume le reazioni avverse al medicinale (ADR) (incidenza superiore al placebo e con una possibilità ragionevole di causalità) di 512 pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane e 500 pazienti che hanno ricevuto il placebo per un massimo di 48 settimane.

Le ADR sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non comune
	Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica*	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Crisi convulsiva	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipertensione arteriosa polmonare [†]	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Molto comune
	Artralgia	
Patologie renali e urinarie	Sindrome nefrosica, glomerulosclerosi	Raro
Patologie sistemiche e condizioni	Eritema nel sito d'iniezione	Molto comune

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
	Malattia simil-influenzale	
	Piressia	
	Brividi	
	Dolore nel sito d'iniezione	
	Astenia	
	Prurito nel sito d'iniezione	
	Ipertermia	Comune
	Dolore	
	Edema nel sito d'iniezione	
	Calore nel sito d'iniezione	
	Ematoma nel sito d'iniezione	
	Eruzione cutanea nel sito d'iniezione	
	Tumefazione nel sito d'iniezione	
	Cambiamento di colore in sede di iniezione	
	Infiammazione nel sito d'iniezione	
	Necrosi nel sito d'iniezione	Raro
Esami diagnostici	Aumento della temperatura corporea	Comune
	Aumento dell'alanina aminotransferasi	
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	
	Aumento della gamma-glutamyl-transferasi	
	Riduzione dell'emoglobina	
	Riduzione della conta piastrinica	Non comune
	Riduzioni delle conte leucocitarie	Comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	Comune

* Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Ipertensione arteriosa polmonare*.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Sintomi simil-influenzali

La malattia simil-influenzale ha colpito il 47% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e il 13% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza dei sintomi simil-influenzali (ad esempio malattia simil-influenzale, brividi, iperpiressia, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore, piressia) è risultata più alta all'inizio del trattamento ed è in genere diminuita nel corso dei primi 6 mesi. Dei pazienti che hanno riferito sintomi simil-influenzali, il 90% li ha riferiti di gravità lieve o moderata. Nessun sintomo è stato considerato di natura grave. Meno dell'1% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy durante la fase controllata con placebo dello studio ADVANCE ha interrotto il trattamento a causa dei sintomi simil-influenzali. Uno studio in aperto in pazienti passati dalla terapia con interferone beta a Plegridy ha valutato l'insorgenza e la durata dei sintomi simil-influenzali trattati in via profilattica. Nei pazienti che hanno manifestato sintomi simil-influenzali, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10 ore (intervallo interquartile, da 7 a 16 ore) dopo l'iniezione, mentre la durata mediana è stata di 17 ore (intervallo interquartile, da 12 a 22 ore).

Reazioni nel sito d'iniezione

Le reazioni nel sito d'iniezione (ad esempio eritema, dolore, prurito o edema nel sito d'iniezione) sono state segnalate dal 66% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane rispetto all'11% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'eritema nel sito d'iniezione è risultato la reazione più comunemente segnalata nel sito d'iniezione. Dei pazienti che hanno presentato reazioni nel sito d'iniezione, il 95% le ha riferite di gravità lieve o moderata. Uno dei 1.468 pazienti che hanno ricevuto Plegridy negli studi clinici ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione che si è risolta con il trattamento medico standard.

Anormalità delle transaminasi epatiche

L'incidenza degli aumenti delle transaminasi epatiche è risultata superiore nei pazienti trattati con Plegridy rispetto al placebo. La maggior parte degli aumenti degli enzimi è stata <3 volte il limite superiore al normale (ULN). Aumenti dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi (>5 volte ULN) sono stati segnalati rispettivamente nell'1% e <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 2% e <1% dei pazienti trattati con Plegridy. Aumenti delle transaminasi epatiche nel siero combinati con elevazione della bilirubina sono stati osservati in due pazienti che presentavano anomalie preesistenti degli esami epatici prima di ricevere Plegridy negli studi clinici. Entrambi i casi si sono risolti dopo l'interruzione di Plegridy.

Disturbi ematologici

Riduzioni delle conte leucocitarie di $<3,0 \times 10^9/L$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con Plegridy e nell'1% di quelli trattati con il placebo. Le conte leucocitarie medie sono rimaste entro i limiti normali nei pazienti trattati con Plegridy. Le riduzioni delle conte leucocitarie non sono risultate associate ad un aumento del rischio di infezioni o di infezioni gravi. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative delle conte linfocitarie ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1%), delle conte neutrofile ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1%) e delle conte piastriniche ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto a quelli trattati con il placebo. Due casi gravi sono stati segnalati nei pazienti trattati con Plegridy: un paziente (<1%) ha presentato una trombocitopenia severa (conta piastrinica $<10 \times 10^9/L$), un altro paziente (<1%) ha presentato una neutropenia severa (conta neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). In entrambi i pazienti, le conte cellulari si sono riprese dopo l'interruzione di Plegridy. Leggere riduzioni delle conte eritrocitarie (RBC) medie sono state osservate nei pazienti trattati con Plegridy. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative nelle conte RBC ($<3,3 \times 10^{12}/L$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto ai pazienti trattati con il placebo.

Reazioni di ipersensibilità

Eventi di ipersensibilità sono stati segnalati nel 16% dei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e nel 14% dei pazienti trattati con il placebo. Meno dell'1% dei pazienti trattati con Plegridy ha avuto un evento di ipersensibilità severa (ad esempio angioedema, orticaria) e i pazienti si sono ripresi prontamente dopo il trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi.

Depressione e ideazione suicidaria

L'incidenza complessiva degli eventi avversi correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata pari all'8% sia per i gruppi trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che per quelli trattati con il placebo. L'incidenza degli eventi seri correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata simile e bassa (<1%) sia nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che in quelli trattati con il placebo.

Crisi epilettiche

L'incidenza degli eventi di crisi epilettiche è risultata bassa e paragonabile nei pazienti che hanno ricevuto Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e placebo (<1% in ciascun gruppo).

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti possono essere ospedalizzati per osservazione e deve essere dato un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici ed immunomodulanti; immunostimolanti; interferoni
codice ATC: L03AB13

Plegridy è un interferone beta-1a coniugato con una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole)-O-2-metilpropionaldeide di 20.000 Dalton (mPEG-O-2-metilpropionaldeide di 20 kDa) a un grado di sostituzione di 1 mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è di circa 44 kDa, di cui la frazione proteica costituisce circa 23 kDa.

Meccanismo d'azione

Non è noto un meccanismo d'azione definitivo del peginterferone beta-1a nella sclerosi multipla (SM). Plegridy si lega al recettore dell'interferone di tipo I sulla superficie delle cellule e provoca una cascata di eventi intracellulari con conseguente regolazione dell'espressione dei geni responsivi all'interferone. Gli effetti biologici che potrebbero essere mediati da Plegridy comprendono la up-regolazione delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio IL-4, IL-10, IL-27), la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica; potrebbero essere tuttavia coinvolti meccanismi addizionali. Non è noto se il meccanismo d'azione di Plegridy nella sclerosi multipla sia mediato dallo stesso percorso(i) degli effetti biologici descritti sopra, perché la fisiopatologia della SM è compresa solo parzialmente.

Effetti farmacodinamici

Plegridy è interferone beta-1a coniugato a una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole) di 20 kDa al gruppo alfa-amminico del residuo aminoacidico N-terminale.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali che sono indotte dalle cellule in risposta a stimoli biologici e chimici e che mediano numerose risposte cellulari che sono state classificate come antivirali, antiproliferative e immunomodulanti in natura. Le proprietà farmacologiche di Plegridy sono coerenti con quelle dell'interferone beta-1a e sono ritenute mediate dalla porzione proteica della molecola.

Le risposte farmacodinamiche sono state valutate misurando l'induzione dei geni responsivi all'interferone, compresi quelli che codificano la 2',5'-oligoadenilato sintetasi (2',5'-OAS), la proteina resistente al myxovirus A (MxA), e numerose chemiochine e citochine, oltre alla neopterinina (D-eritro-1, 2, 3,-

triidrossipropilpterina), un prodotto dell'enzima che può essere indotto dall'interferone, la GTP-cicloidrolasi I. L'induzione genica in soggetti umani sani è risultata maggiore in termini di livello massimo e di esposizione (area sotto la curva dell'effetto) per Plegridy rispetto all'interferone beta-1a non pegilato (IM), quando entrambi sono stati somministrati alla stessa dose secondo attività (6 MIU). La durata di questa risposta è stata sostenuta e prolungata per Plegridy, con aumenti rilevati per un massimo di 15 giorni rispetto a 4 giorni per l'interferone beta-1a non pegilato. Aumenti delle concentrazioni di neopterina sono stati osservati sia in soggetti sani che in pazienti con sclerosi multipla trattati con Plegridy, con un'elevazione sostenuta e prolungata per più di 10 giorni rispetto a 5 giorni osservata per l'interferone beta-1a non pegilato. Le concentrazioni di neopterina ritornano al livello basale dopo l'intervallo di somministrazione di due settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Plegridy sono state valutate in base ai dati del primo anno controllato con placebo di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 2 anni, condotto in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (lo studio ADVANCE). 1.512 pazienti sono stati randomizzati e trattati con Plegridy 125 microgrammi iniettato per via sottocutanea ogni 2 (n=512) o 4 (n=500) settimane verso il placebo (n=500).

L'endpoint primario era il tasso di recidiva annualizzato (ARR) in 1 anno. Il disegno dello studio e i dati demografici dei pazienti sono presentati nella Tabella 2.

Non sono disponibili dati provenienti da studi di efficacia/sicurezza clinica con un confronto diretto dell'interferone beta-1a pegilato e non pegilato, o da pazienti il cui trattamento è stato cambiato da interferone non-pegilato a pegilato.

Tabella 2: Disegno dello studio

Disegno dello studio	
Storia della patologia	Pazienti con SMRR, con almeno 2 recidive nei 3 anni precedenti, e 1 recidiva nell'anno precedente, con un punteggio EDSS di $\leq 5,0$
Follow-up	1 anno
Popolazione in studio	83% dei pazienti naïve al trattamento 47% ≥ 2 recidive nell'anno precedente 38% almeno 1 lesione Gd+ al basale 92% ≥ 9 lesioni in T2 al basale 16% EDSS ≥ 4 17% precedentemente trattati
Caratteristiche basali	
Età media (anni)	37
Durata media/mediana della patologia (anni)	3,6/2,0
Numero medio di recidive negli ultimi 3 anni	2,5
Punteggio EDSS medio al basale	2,5

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Captante Gadolinio

Plegridy ogni 2 settimane ha ridotto in modo significativo il tasso di recidiva annualizzato (ARR) del 36% rispetto al placebo ($p=0,0007$) a un anno (Tabella 3), con riduzioni consistenti dell'ARR osservato nei sottogruppi definiti dalle caratteristiche demografiche e basali della patologia. Plegridy ha inoltre ridotto in modo significativo il rischio di recidiva del 39% ($p=0,0003$), il rischio di progressione sostenuta della disabilità confermato a 12 settimane del 38% ($p=0,0383$) e a 24 settimane (analisi post-hoc) del 54% ($p=0,0069$), il numero di lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi del 67% ($p<0,0001$), il numero di lesioni captanti Gadolinio dell'86% ($p<0,0001$) e il numero di nuove lesioni ipointense in T1 rispetto al placebo del 53% ($p<0,0001$). Un effetto del trattamento è stato osservato già a 6 mesi, con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che ha dimostrato una riduzione del 61% ($p<0,0001$) nelle lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi rispetto al placebo. Relativamente agli endpoint di recidiva e di RMN,

Plegridy 125 microgrammi ogni due settimane ha dimostrato un effetto del trattamento numericamente maggiore rispetto al regime di somministrazione di Plegridy ogni quattro settimane a 1 anno.

I risultati a 2 anni hanno confermato che l'efficacia è stata mantenuta oltre il primo anno di studio controllato con placebo. I pazienti esposti a Plegridy ogni 2 settimane hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative rispetto ai pazienti esposti a Plegridy ogni 4 settimane per 2 anni in un'analisi post-hoc per gli endpoint comprendenti l'ARR (24%, $p=0,0209$), il rischio di recidiva (24%, $p=0,0212$), il rischio di progressione della disabilità con conferma a 24 settimane (36%, $p=0,0459$) e gli endpoint di risonanza magnetica (RMN) (lesioni nuove/ingrandite in T2 60%, Gd+ 71% e nuove ipointense in T1 53%; $p<0,0001$ per tutte). Nello studio di estensione ATTAIN, l'efficacia a lungo termine di Plegridy è stata mantenuta con il trattamento continuo per un periodo fino a 4 anni, come mostrato dai risultati clinici e di RMN dell'attività di malattia della SM. Su un totale di 1.468 pazienti, 658 hanno continuato almeno 4 anni di trattamento con Plegridy.

I risultati per questo studio sono illustrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Risultati clinici e di RMN

	Placebo	Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane	Plegridy 125 microgrammi ogni 4 settimane
Endpoint clinici			
N	500	512	500
Tasso di recidiva annualizzato	0,397	0,256	0,288
Rate ratio IC al 95% Valore P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Proporzione di soggetti recidivati	0,291	0,187	0,222
HR IC al 95% Valore P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane*	0,105	0,068	0,068
HR IC al 95% Valore P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane*	0,084	0,040	0,058
HR IC al 95% Valore P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Endpoint di risonanza magnetica (RM)			
N	476	457	462
Numero medio [mediano] di lesioni iperintense in T2 nuove o recentemente ingranditesi (range)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Mean Ratio delle lesioni (IC al 95%) Valore P		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) p=0,0008
Numero medio [mediano] di lesioni captanti Gadolinio (range)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% riduzione vs. placebo Valore P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Numero medio [mediano] di nuove lesioni ipointense in T1 (range)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% riduzione vs. placebo Valore P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Hazard ratio

IC: Intervallo di confidenza

* La progressione sostenuta della disabilità era definita come l'aumento di almeno 1 punto dal punteggio EDSS basale ≥ 1 o l'aumento di 1,5 punti per i pazienti con EDSS basale di 0, sostenuto per 12 / 24 settimane.

[^]n=477

I pazienti che hanno fallito il trattamento precedente per la sclerosi multipla non sono stati inclusi nello studio.

I sottogruppi di pazienti con maggiore attività di malattia sono stati definiti secondo i criteri di recidiva e di risonanza magnetica (RM) come riportato di seguito, con i seguenti risultati di efficacia:

- Per i pazienti con ≥ 1 recidiva nell'anno precedente e ≥ 9 lesioni in T2 o ≥ 1 lesione Gd+ (n=1401), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,39 per il placebo, 0,29 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,25 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati coerenti con quelli della popolazione complessiva.

- Per i pazienti con ≥ 2 recidive nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+(n=273), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,47 per il placebo, 0,35 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,33 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati numericamente coerenti con quelli della popolazione complessiva ma non statisticamente significativi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Plegridy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita sierica del peginterferone beta-1a è prolungata rispetto all'interferone beta-1a non pegilato. La concentrazione del peginterferone beta-1a nel siero è risultata proporzionale alla dose nel range da 63 a 188 microgrammi, come osservato in uno studio a dose singola e a dosi multiple in soggetti sani. La farmacocinetica osservata nei pazienti con sclerosi multipla è risultata coerente con quella osservata nei soggetti sani.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea del peginterferone beta-1a nei pazienti con sclerosi multipla, la concentrazione massima è stata raggiunta tra 1 e 1,5 giorni dopo la dose. La C_{max} (media \pm SE) osservata è stata pari a 280 ± 79 pg/ml dopo la somministrazione ripetuta di 125 microgrammi ogni due settimane. Il peginterferone beta-1a somministrato per via sottocutanea ha prodotto un'esposizione di valori di circa 4-, 9-, e 13-volte superiori (AUC_{168h}) e una C_{max} di circa 2-, 3,5- e 5-volte superiore, dopo singole dosi di 63 (6MIU), 125 (12MIU) e 188 (18 MIU) microgrammi rispettivamente, rispetto alla somministrazione intramuscolare di 30 (6MIU) microgrammi di interferone beta-1a non-pegilato.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di dosi ripetute di 125 microgrammi ogni due settimane per via sottocutanea, il volume di distribuzione non corretto per biodisponibilità (media \pm SE) è stato pari a 481 ± 105 L.

Biotrasformazione e eliminazione

Si ipotizza che l'eliminazione urinaria (renale) sia una via importante di escrezione per Plegridy. Il processo di coniugazione in modo covalente di una frazione PEG a una proteina può alterare le proprietà *in vivo* della proteina non modificata, incluse l'eliminazione renale ridotta e la proteolisi ridotta, con conseguente estensione dell'emivita circolante. Di conseguenza, l'emivita ($t_{1/2}$) del peginterferone beta-1a è circa 2 volte più lunga di quella dell'interferone beta-1a non pegilato nei volontari sani. Nei pazienti con sclerosi multipla, la $t_{1/2}$ (media \pm SE) del peginterferone beta-1a è risultata pari a 78 ± 15 ore in stato stazionario. L'eliminazione media in stato stazionario del peginterferone beta-1a è risultata pari a $4,1 \pm 0,4$ L/ora.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Uno studio a dose singola condotto in soggetti sani e soggetti con vari gradi di compromissione renale (compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, nonché soggetti con malattia renale allo stadio terminale) ha dimostrato un aumento frazionale dell'AUC (13-62%) e della C_{max} (42-71%) nei soggetti con compromissione renale di grado lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 50 a ≤ 80 ml/min/1,73m²), moderato (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a < 50 ml/min/1,73m²) e severo (velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 ml/min/1,73m²), rispetto a soggetti con funzione renale normale (velocità di filtrazione glomerulare stimata > 80 ml/min/1,73m²). I soggetti con malattia renale allo stadio terminale che necessitavano di emodialisi 2-3 volte alla settimana hanno mostrato AUC e C_{max} simili rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Ciascuna emodialisi ha ridotto la concentrazione di peginterferone beta-1a del 24% circa, ciò suggerisce che l'emodialisi ha rimosso parzialmente il peginterferone beta-1a dal circolo sistemico.

Funzione epatica

La farmacocinetica del peginterferone beta-1a non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti di età superiore ai 65 anni è limitata. Tuttavia, i risultati ottenuti da un'analisi farmacocinetica della popolazione (in pazienti fino ai 65 anni di età) suggeriscono che l'età non ha un impatto sull'eliminazione del peginterferone beta-1a.

Sesso

Non è stato rilevato un effetto del sesso sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi della farmacocinetica sulla popolazione.

Razza

La razza non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi farmacocinetica sulla popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

In seguito alla somministrazione sottocutanea ripetuta del peginterferone beta-1a nelle scimmie Rhesus a dosi fino a 400 volte (in base all'esposizione, AUC (area sotto la curva)) la dose terapeutica raccomandata, non sono stati osservati effetti ad eccezione delle risposte farmacologiche lievi conosciute da parte delle scimmie Rhesus all'interferone beta-1a dopo la prima e la seconda dose settimanale. Gli studi di tossicologia con dose ripetuta erano limitati a 5 settimane, perché l'esposizione è stata considerevolmente ridotta a partire dalla 3^a settimana, a causa della formazione degli anticorpi contro l'interferone beta-1a umano da parte delle scimmie Rhesus. Non è perciò possibile valutare la sicurezza a lungo termine della somministrazione cronica di Plegridy nei pazienti in base a questi studi.

Mutagenesi

Il peginterferone beta-1a non ha mostrato attività mutagena in un test di mutazione inversa batterica *in vitro* (test di Ames) né alcuna attività clastogena in un test *in vitro* nei linfociti umani.

Carcinogenesi

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la carcinogenicità negli animali. In base alla farmacologia nota dell'interferone beta-1a e dell'esperienza clinica con l'interferone beta, si prevede che il potenziale carcinogeno sia basso.

Tossicità riproduttiva

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la tossicità riproduttiva negli animali gravidi. Gli studi della fertilità e dello sviluppo nelle scimmie Rhesus sono stati condotti con l'interferone beta-1a non pegilato. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali. Non sono disponibili informazioni sugli effetti potenziali del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile. In seguito a somministrazione ripetuta con peginterferone beta-1a nelle femmine di scimmia sessualmente mature, sono stati osservati effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale e sui livelli di progesterone. È stata dimostrata la reversibilità degli effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale. Non si conosce la validità dell'estrapolazione di questi dati non clinici per l'uomo.

I dati forniti dagli studi con altri composti di interferone beta non hanno dimostrato un potenziale teratogeno. Le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nel periodo peri- e postnatale sono limitate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
L-arginina cloridrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Plegridy può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni, purché sia conservato lontano dalla luce. Se Plegridy si trova a temperatura ambiente per un totale di 30 giorni, deve essere utilizzato o gettato via. In caso di dubbio se Plegridy sia stato conservato a temperatura ambiente per 30 giorni o più a lungo, deve essere gettato via.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Vedere paragrafo 6.3 per altre informazioni sulla conservazione a temperatura ambiente (fino a 25°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita da 1 ml di vetro (Tipo I), dotata di tappo di gomma bromobutilica e copriago rigido in materiale termoplastico e polipropilene, contenente 0,5 ml di soluzione.

La confezione di inizio trattamento di Plegridy contiene 1 siringa preriempita da 63 microgrammi (siringa con etichetta arancione, 1^a dose) e 1 siringa preriempita da 94 microgrammi (siringa con etichetta blu, 2^a dose) in vassoi di plastica sigillati.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita da 125 microgrammi contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a* in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

La dose indica la quantità della porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a senza considerare la porzione di PEG attaccata.

*Il principio attivo, il peginterferone beta-1a, è un coniugato covalente dell'interferone beta-1a, prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese, con metossi poli(etilenglicole) a 20.000 Dalton (20 kDa), utilizzando un linker di O-2-metilpropionaldeide.

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna siringa contiene 0,13 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida e incolore con pH di 4,5-5,1.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Plegridy è indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

L'efficacia di Plegridy è stata dimostrata rispetto al placebo. Non sono disponibili dati di confronto diretto di Plegridy verso interferone beta non-pegilato o dati sull'efficacia di Plegridy dopo il passaggio da un interferone beta non pegilato. Questo deve essere preso in considerazione in caso di cambiamento del trattamento dei pazienti tra interferone pegilato e non pegilato. Si prega di fare riferimento anche al paragrafo 5.1.

Posologia

La dose raccomandata di Plegridy è di 125 microgrammi iniettati per via sottocutanea ogni 2 settimane (14 giorni).

Inizio del trattamento

Si raccomanda in genere che i pazienti inizino il trattamento con 63 microgrammi alla 1^a dose (giorno 0), aumentando a 94 microgrammi alla 2^a dose (giorno 14), raggiungendo la dose piena di 125 microgrammi alla 3^a dose (giorno 28) e continuando con la dose piena (125 microgrammi) ogni 2 settimane (14 giorni) successivamente (vedere Tabella 1). È disponibile una confezione di Inizio trattamento contenente le prime 2 dosi (63 microgrammi e 94 microgrammi).

Tabella 1: Schema di titolazione all'inizio del trattamento

Dose	Tempo*	Quantità (microgrammi)	Etichetta della siringa
1 ^a dose	Giorno 0	63	Arancione
2 ^a dose	Giorno 14	94	Blu
3 ^a dose	Giorno 28	125 (dose piena)	Grigia

*Somministrazione ogni 2 settimane (14 giorni)

La titolazione della dose all'inizio del trattamento potrebbe contribuire a migliorare i sintomi simil-influenzali che possono verificarsi all'inizio del trattamento con gli interferoni. L'uso profilattico e concomitante di trattamenti con medicinali anti-infiammatori, analgesici e/o antipiretici può prevenire o migliorare i sintomi simil-influenzali che insorgono a volte durante il trattamento con l'interferone (vedere paragrafo 4.8).

Se si salta una dose, questa deve essere somministrata al più presto possibile.

- Se mancano 7 o più giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono assumere la dose saltata immediatamente. Il trattamento può poi proseguire con la dose successiva programmata come previsto.
- Se mancano meno di 7 giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono iniziare un nuovo schema posologico di 2 settimane, a partire dal momento in cui somministrano la dose saltata. Un paziente non deve assumere due dosi di Plegridy entro 7 giorni l'una dall'altra.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state sufficientemente studiate a causa del numero limitato di questi pazienti inclusi negli studi clinici.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale in base ai dati degli studi sulla compromissione renale di grado lieve, moderato e severo e sulla malattia renale allo stadio

terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Plegridy non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite nella sclerosi multipla. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Plegridy è per uso sottocutaneo.

Si raccomanda l'addestramento dei pazienti da parte di un operatore sanitario riguardo alla corretta tecnica di autosomministrazione delle iniezioni sottocutanee utilizzando la siringa preriempita. I pazienti devono essere avvertiti di ruotare i siti delle iniezioni sottocutanee. I siti abituali per somministrare le iniezioni sottocutanee includono l'addome, il braccio e la coscia.

Ciascuna siringa preriempita di Plegridy è dotata di ago pre-montato. Le siringhe preriempite sono esclusivamente monouso e devono essere gettate dopo l'uso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Una volta tolto dal frigorifero, lasciare che Plegridy si riscaldi a temperatura ambiente (circa 30 minuti) prima di eseguire l'iniezione. Non devono essere usate fonti esterne di calore, come acqua calda, per scaldare Plegridy.

Plegridy in siringa preriempita non deve essere utilizzato se il liquido è colorato, torbido o contiene particelle in sospensione. Il liquido nella siringa deve essere limpido e incolore.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o al peginterferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatico

Livelli elevati di transaminasi epatiche nel siero, epatite, epatite autoimmune e casi rari di insufficienza epatica severa sono stati riferiti con medicinali a base di interferone beta. Aumenti degli enzimi epatici sono stati osservati con l'uso di Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico (vedere paragrafo 4.8).

Depressione

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi pregressi (vedere paragrafo 4.3). La depressione si verifica con maggiore frequenza nella popolazione affetta da sclerosi multipla e in associazione con l'uso di interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al proprio medico curante.

I pazienti che presentano segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riferite come una complicanza rara del trattamento con l'interferone beta, compreso Plegridy. La terapia con il peginterferone beta-1a deve essere interrotta se si verificano gravi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni nel sito d'iniezione

Reazioni nel sito d'iniezione, compresa la necrosi nel sito d'iniezione, sono state riferite con l'uso sottocutaneo di interferone beta. Per ridurre al minimo il rischio di reazioni al sito d'iniezione i pazienti devono essere istruiti all'uso di una tecnica di iniezione asettica. La procedura per l'autosomministrazione da parte del paziente deve essere riverificata periodicamente, specialmente se si sono verificate reazioni nel sito d'iniezione. Se il paziente manifesta una rottura della pelle, che potrebbe essere accompagnata da gonfiore o fuoriuscita di liquido dal sito d'iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il proprio medico. Negli studi clinici, un paziente trattato con Plegridy ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione. La decisione di interrompere la terapia dopo un singolo episodio di necrosi dipende dall'entità della necrosi stessa (vedere paragrafo 4.8).

Riduzione delle conte ematiche periferiche

La riduzione delle conte ematiche periferiche in tutte le linee cellulari, comprendente pancitopenia rara e trombocitopenia severa, è stata riferita nei pazienti che hanno ricevuto interferone beta. Casi di citopenia, compresi rari casi di neutropenia severa e trombocitopenia, sono stati osservati nei pazienti trattati con Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi o i segni della riduzione delle conte ematiche periferiche (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi renali e urinari

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale e segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membranosa-proliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy.

Compromissione renale severa

È necessario esercitare cautela quando si somministra Plegridy a pazienti con compromissione renale severa.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati segnalati casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema

nervoso centrale (ad esempio confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuta a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Plegridy.

Anomalie di laboratorio

Anomalie di laboratorio sono associate all'uso degli interferoni. Oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio dei pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire l'emocromo completo e differenziale delle cellule del sangue, le conte piastriniche e analisi chimiche del sangue, comprendenti i test di funzionalità epatica (ad esempio aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT)), prima dell'inizio della terapia e a intervalli regolari dopo l'introduzione della terapia con Plegridy e poi periodicamente successivamente in assenza di sintomi clinici.

Per i pazienti con mielosoppressione potrebbe essere necessario il monitoraggio più intensivo dell'esame emocromocitometrico completo, con le conte differenziali e piastriniche.

L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo sono stati osservati con l'uso di medicinali a base di interferone beta. Si raccomanda l'effettuazione di esami regolari della funzionalità tiroidea nei pazienti con anamnesi di disfunzione tiroidea o come clinicamente indicato.

Crisi epilettiche

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di crisi epilettiche, in quelli trattati con medicinali anti-epilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata con gli anti-epilettici (vedere paragrafo 4.8).

Patologie cardiache

Il peggioramento delle patologie cardiache è stato riferito nei pazienti trattati con interferone beta. L'incidenza degli eventi cardiovascolari è risultata simile tra i gruppi trattati con Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e con placebo (7% in ciascun gruppo). Non sono stati segnalati eventi cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con Plegridy nello studio ADVANCE. Ciò nonostante, i pazienti con significative patologie cardiache preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, arteriopatia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il peggioramento delle loro condizioni cardiache, in particolare durante l'inizio del trattamento.

Immunogenicità

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso Plegridy. I dati ottenuti da pazienti trattati fino a 2 anni con Plegridy suggeriscono che meno dell'1% (5/715) ha sviluppato anticorpi persistenti-neutralizzanti alla porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a. Gli anticorpi neutralizzanti potenzialmente possono ridurre l'efficacia clinica. Tuttavia, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di interferone del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica, nonostante l'analisi fosse limitata dalla bassa incidenza di immunogenicità.

Il 3% dei pazienti (18/681) ha sviluppato anticorpi persistenti alla frazione di PEG del peginterferone beta-1a. Nello studio clinico condotto, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di PEG del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica (compresi il tasso annualizzato di recidive, le lesioni RMN e la progressione della disabilità).

Compromissione epatica

È necessario usare cautela e considerare il monitoraggio stretto quando Plegridy è somministrato a pazienti con compromissione epatica severa. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico ed è necessario usare cautela quando gli interferoni sono utilizzati contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Contenuto di sodio

Ciascuna siringa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, ed è perciò praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono ricevere Plegridy e corticosteroidi durante le recidive. È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. Deve essere usata cautela quando Plegridy viene somministrato in associazione con medicinali che hanno uno stretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di antiepilettici e di antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Le pazienti che iniziano una gravidanza o che programmano una gravidanza durante l'assunzione di Plegridy devono essere informate sui rischi potenziali e l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti con un alto tasso di recidive prima dell'inizio della terapia è necessario valutare il rischio di una recidiva grave in seguito all'interruzione di Plegridy in caso di gravidanza rispetto ad un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

Esistono dati limitati sull'uso di Plegridy in gravidanza. I dati disponibili indicano un possibile aumentato rischio di aborto spontaneo. L'inizio del trattamento è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se il peginterferone beta-1a sia secreto nel latte materno. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o la terapia con Plegridy.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità umana. Negli animali sono stati osservati effetti anovulatori a dosi molto alte (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le reazioni avverse a livello del sistema nervoso centrale associate all'uso di interferone beta potrebbero influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale (ADR) più comuni (con un'incidenza superiore rispetto al placebo) per Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane sono state eritema nel sito d'iniezione, malattia simil-influenzale, piressia, cefalea, mialgia, brividi, dolore nel sito d'iniezione, astenia, prurito nel sito d'iniezione e artralgia.

La reazione avversa con conseguente interruzione della terapia riferita più comunemente nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane è stata la malattia simil-influenzale (<1%).

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici, 1.468 pazienti in totale hanno ricevuto Plegridy per un massimo di 278 settimane, con un'esposizione complessiva equivalente di 4.217 anni-persona. 1.285 pazienti hanno ricevuto almeno 1 anno, 1.124 pazienti hanno ricevuto almeno 2 anni, 947 pazienti hanno ricevuto almeno 3 anni e 658 pazienti hanno ricevuto almeno 4 anni di trattamento con Plegridy. L'esperienza nella fase non controllata randomizzata (2° anno) dello studio ADVANCE e nello studio di estensione ATTAIN (trattamento ricevuto per un periodo fino a 4 anni) è risultata coerente con l'esperienza nella fase controllata con placebo di 1 anno dello studio ADVANCE.

La Tabella riassume le reazioni avverse al medicinale (ADR) (incidenza superiore al placebo e con una possibilità ragionevole di causalità) di 512 pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane e 500 pazienti che hanno ricevuto il placebo per un massimo di 48 settimane.

Le ADR sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non comune
	Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica*	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Crisi convulsiva	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipertensione arteriosa polmonare [†]	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Molto comune
	Artralgia	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie renali e urinarie	Sindrome nefrosica, glomerulosclerosi	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema nel sito d'iniezione	Molto comune
	Malattia simil-influenzale	
	Piressia	
	Brividi	
	Dolore nel sito d'iniezione	
	Astenia	
	Prurito nel sito d'iniezione	
	Ipertermia	Comune
	Dolore	
	Edema nel sito d'iniezione	
	Calore nel sito d'iniezione	
	Ematoma nel sito d'iniezione	
	Eruzione cutanea nel sito d'iniezione	
	Tumefazione nel sito d'iniezione	
	Cambiamento di colore in sede di iniezione	
	Infiemmazione nel sito d'iniezione	Raro
Necrosi nel sito d'iniezione		
Esami diagnostici	Aumento della temperatura corporea	Comune
	Aumento dell'alanina aminotransferasi	
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	
	Aumento della gamma-glutamyl-transferasi	
	Riduzione dell'emoglobina	
	Riduzione della conta piastrinica	Non comune
	Riduzioni delle conte leucocitarie	Comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	Comune

* Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Iperensione arteriosa polmonare*.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Sintomi simil-influenzali

La malattia simil-influenzale ha colpito il 47% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e il 13% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza dei sintomi simil-influenzali (ad esempio malattia simil-influenzale, brividi, iperpiressia, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore, piressia) è risultata più alta all'inizio del trattamento ed è in genere diminuita nel corso dei primi 6 mesi. Dei pazienti che hanno riferito sintomi simil-influenzali, il 90% li ha riferiti di gravità lieve o moderata. Nessun sintomo è stato considerato di natura grave. Meno dell'1% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy durante la fase controllata con placebo dello studio ADVANCE ha interrotto il trattamento a causa dei sintomi simil-influenzali. Uno studio in aperto in pazienti passati dalla terapia con interferone beta a Plegridy ha valutato l'insorgenza e la durata dei sintomi simil-influenzali trattati in via profilattica. Nei pazienti che hanno manifestato sintomi simil-influenzali, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10 ore (intervallo interquartile, da 7 a 16 ore) dopo l'iniezione, mentre la durata mediana è stata di 17 ore (intervallo

interquartile, da 12 a 22 ore).

Reazioni nel sito d'iniezione

Le reazioni nel sito d'iniezione (ad esempio eritema, dolore, prurito o edema nel sito d'iniezione) sono state segnalate dal 66% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane rispetto all'11% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'eritema nel sito d'iniezione è risultato la reazione più comunemente segnalata nel sito d'iniezione. Dei pazienti che hanno presentato reazioni nel sito d'iniezione, il 95% le ha riferite di gravità lieve o moderata. Uno dei 1.468 pazienti che hanno ricevuto Plegridy negli studi clinici ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione che si è risolta con il trattamento medico standard.

Anormalità delle transaminasi epatiche

L'incidenza degli aumenti delle transaminasi epatiche è risultata superiore nei pazienti trattati con Plegridy rispetto al placebo. La maggior parte degli aumenti degli enzimi è stata <3 volte il limite superiore al normale (ULN). Aumenti dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi (>5 volte ULN) sono stati segnalati rispettivamente nell'1% e <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 2% e <1% dei pazienti trattati con Plegridy. Aumenti delle transaminasi epatiche nel siero combinati con elevazione della bilirubina sono stati osservati in due pazienti che presentavano anomalie preesistenti degli esami epatici prima di ricevere Plegridy negli studi clinici. Entrambi i casi si sono risolti dopo l'interruzione di Plegridy.

Disturbi ematologici

Riduzioni delle conte leucocitarie di $<3,0 \times 10^9/L$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con Plegridy e nell'1% di quelli trattati con il placebo. Le conte leucocitarie medie sono rimaste entro i limiti normali nei pazienti trattati con Plegridy. Le riduzioni delle conte leucocitarie non sono risultate associate ad un aumento del rischio di infezioni o di infezioni gravi. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative delle conte linfocitarie ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1%), delle conte neutrofile ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1%) e delle conte piastriniche ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto a quelli trattati con il placebo. Due casi gravi sono stati segnalati nei pazienti trattati con Plegridy: un paziente (<1%) ha presentato una trombocitopenia severa (conta piastrinica $<10 \times 10^9/L$), un altro paziente (<1%) ha presentato una neutropenia severa (conta neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). In entrambi i pazienti, le conte cellulari si sono riprese dopo l'interruzione di Plegridy. Leggere riduzioni delle conte eritrocitarie (RBC) medie sono state osservate nei pazienti trattati con Plegridy. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative nelle conte RBC ($<3,3 \times 10^{12}/L$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto ai pazienti trattati con il placebo.

Reazioni di ipersensibilità

Eventi di ipersensibilità sono stati segnalati nel 16% dei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e nel 14% dei pazienti trattati con il placebo. Meno dell'1% dei pazienti trattati con Plegridy ha avuto un evento di ipersensibilità severa (ad esempio angioedema, orticaria) e i pazienti si sono ripresi prontamente dopo il trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi.

Depressione e ideazione suicidaria

L'incidenza complessiva degli eventi avversi correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata pari all'8% sia per i gruppi trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che per quelli trattati con il placebo. L'incidenza degli eventi seri correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata simile e bassa (<1%) sia nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che in quelli trattati con il placebo.

Crisi epilettiche

L'incidenza degli eventi di crisi epilettiche è risultata bassa e paragonabile nei pazienti che hanno ricevuto Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e placebo (<1% in ciascun gruppo).

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti possono essere ospedalizzati per osservazione e deve essere dato un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici ed immunomodulanti; immunostimolanti; interferoni
codice ATC: L03AB13

Plegridy è un interferone beta-1a coniugato con una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole)-O-2-metilpropionaldeide di 20.000 Dalton (mPEG-O-2-metilpropionaldeide di 20 kDa) a un grado di sostituzione di 1 mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è di circa 44 kDa, di cui la frazione proteica costituisce circa 23 kDa.

Meccanismo d'azione

Non è noto un meccanismo d'azione definitivo del peginterferone beta-1a nella sclerosi multipla (SM). Plegridy si lega al recettore dell'interferone di tipo I sulla superficie delle cellule e provoca una cascata di eventi intracellulari con conseguente regolazione dell'espressione dei geni responsivi all'interferone. Gli effetti biologici che potrebbero essere mediati da Plegridy comprendono la up-regolazione delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio IL-4, IL-10, IL-27), la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica; potrebbero essere tuttavia coinvolti meccanismi addizionali. Non è noto se il meccanismo d'azione di Plegridy nella sclerosi multipla sia mediato dallo stesso percorso(i) degli effetti biologici descritti sopra, perché la fisiopatologia della SM è compresa solo parzialmente.

Effetti farmacodinamici

Plegridy è interferone beta-1a coniugato a una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole) di 20 kDa al gruppo alfa-amminico del residuo aminoacidico N-terminale.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali che sono indotte dalle cellule in risposta a stimoli biologici e chimici e che mediano numerose risposte cellulari che sono state classificate come antivirali, antiproliferative e immunomodulanti in natura. Le proprietà farmacologiche di Plegridy sono coerenti con quelle dell'interferone beta-1a e sono ritenute mediate dalla porzione proteica della molecola.

Le risposte farmacodinamiche sono state valutate misurando l'induzione dei geni responsivi all'interferone, compresi quelli che codificano la 2',5'-oligoadenilato sintetasi (2',5'-OAS), la proteina resistente al myxovirus A (MxA), e numerose chemiochine e citochine, oltre alla neopterina (D-eritro-1, 2, 3,-triidrossipropilpterina), un prodotto dell'enzima che può essere indotto dall'interferone, la GTP-cicloidrolasi

I. L'induzione genica in soggetti umani sani è risultata maggiore in termini di livello massimo e di esposizione (area sotto la curva dell'effetto) per Plegridy rispetto all'interferone beta-1a non pegilato (IM), quando entrambi sono stati somministrati alla stessa dose secondo attività (6 MIU). La durata di questa risposta è stata sostenuta e prolungata per Plegridy, con aumenti rilevati per un massimo di 15 giorni rispetto a 4 giorni per l'interferone beta-1a non pegilato. Aumenti delle concentrazioni di neopterina sono stati osservati sia in soggetti sani che in pazienti con sclerosi multipla trattati con Plegridy, con un'elevazione sostenuta e prolungata per più di 10 giorni rispetto a 5 giorni osservata per l'interferone beta-1a non pegilato. Le concentrazioni di neopterina ritornano al livello basale dopo l'intervallo di somministrazione di due settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Plegridy sono state valutate in base ai dati del primo anno controllato con placebo di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 2 anni, condotto in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (lo studio ADVANCE). 1.512 pazienti sono stati randomizzati e trattati con Plegridy 125 microgrammi iniettato per via sottocutanea ogni 2 (n=512) o 4 (n=500) settimane verso il placebo (n=500).

L'endpoint primario era il tasso di recidiva annualizzato (ARR) in 1 anno. Il disegno dello studio e i dati demografici dei pazienti sono presentati nella Tabella 2.

Non sono disponibili dati provenienti da studi di efficacia/sicurezza clinica con un confronto diretto dell'interferone beta-1a pegilato e non pegilato, o da pazienti il cui trattamento è stato cambiato da interferone non-pegilato a pegilato.

Tabella 2: Disegno dello studio

Disegno dello studio	
Storia della patologia	Pazienti con SMRR, con almeno 2 recidive nei 3 anni precedenti, e 1 recidiva nell'anno precedente, con un punteggio EDSS di $\leq 5,0$
Follow-up	1 anno
Popolazione in studio	83% dei pazienti naïve al trattamento 47% ≥ 2 recidive nell'anno precedente 38% almeno 1 lesione Gd+ al basale 92% ≥ 9 lesioni in T2 al basale 16% EDSS ≥ 4 17% precedentemente trattati
Caratteristiche basali	
Età media (anni)	37
Durata media/mediana della patologia (anni)	3,6/2,0
Numero medio di recidive negli ultimi 3 anni	2,5
Punteggio EDSS medio al basale	2,5

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Captante Gadolinio

Plegridy ogni 2 settimane ha ridotto in modo significativo il tasso di recidiva annualizzato (ARR) del 36% rispetto al placebo ($p=0,0007$) a un anno (Tabella 3), con riduzioni consistenti dell'ARR osservato nei sottogruppi definiti dalle caratteristiche demografiche e basali della patologia. Plegridy ha inoltre ridotto in modo significativo il rischio di recidiva del 39% ($p=0,0003$), il rischio di progressione sostenuta della disabilità confermato a 12 settimane del 38% ($p=0,0383$) e a 24 settimane (analisi post-hoc) del 54% ($p=0,0069$), il numero di lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi del 67% ($p<0,0001$), il numero di lesioni captanti Gadolinio dell'86% ($p<0,0001$) e il numero di nuove lesioni ipointense in T1 rispetto al placebo del 53% ($p<0,0001$). Un effetto del trattamento è stato osservato già a 6 mesi, con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che ha dimostrato una riduzione del 61% ($p<0,0001$) nelle lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi rispetto al placebo. Relativamente agli endpoint di recidiva e di RMN, Plegridy 125 microgrammi ogni due settimane ha dimostrato un effetto del trattamento numericamente maggiore rispetto al regime di somministrazione di Plegridy ogni quattro settimane a 1 anno.

I risultati a 2 anni hanno confermato che l'efficacia è stata mantenuta oltre il primo anno di studio controllato con placebo. I pazienti esposti a Plegridy ogni 2 settimane hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative rispetto ai pazienti esposti a Plegridy ogni 4 settimane per 2 anni in un'analisi post-hoc per gli endpoint comprendenti l'ARR (24%, $p=0,0209$), il rischio di recidiva (24%, $p=0,0212$), il rischio di progressione della disabilità con conferma a 24 settimane (36%, $p=0,0459$), e gli endpoint di risonanza magnetica (RMN) (lesioni nuove/ingrandite in T2 60%, Gd+ 71% e nuove ipointense in T1 53%; $p<0,0001$ per tutte). Nello studio di estensione ATTAIN, l'efficacia a lungo termine di Plegridy è stata mantenuta con il trattamento continuo per un periodo fino a 4 anni, come mostrato dai risultati clinici e di RMN dell'attività di malattia della SM. Su un totale di 1.468 pazienti, 658 hanno continuato almeno 4 anni di trattamento con Plegridy.

I risultati per questo studio sono illustrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Risultati clinici e di RMN

	Placebo	Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane	Plegridy 125 microgrammi ogni 4 settimane
Endpoint clinici			
N	500	512	500
Tasso di recidiva annualizzato	0,397	0,256	0,288
Rate ratio IC al 95% Valore P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Proporzione di soggetti recidivati	0,291	0,187	0,222
HR IC al 95% Valore P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane*	0,105	0,068	0,068
HR IC al 95% Valore P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane*	0,084	0,040	0,058
HR IC al 95% Valore P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Endpoint di risonanza magnetica (RM)			
N	476	457	462
Numero medio [mediano] di lesioni iperintense in T2 nuove o recentemente ingranditesi (range)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Mean Ratio delle lesioni (IC al 95%) Valore P		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) p=0,0008
Numero medio [mediano] di lesioni captanti Gadolinio (range)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% riduzione vs. placebo Valore P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Numero medio [mediano] di nuove lesioni ipointense in T1 (range)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% riduzione vs. placebo Valore P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Hazard ratio

IC: Intervallo di confidenza

* La progressione sostenuta della disabilità era definita come l'aumento di almeno 1 punto dal punteggio EDSS basale ≥ 1 o l'aumento di 1,5 punti per i pazienti con EDSS basale di 0, sostenuto per 12 / 24 settimane.

[^]n=477

I pazienti che hanno fallito il trattamento precedente per la sclerosi multipla non sono stati inclusi nello studio.

I sottogruppi di pazienti con maggiore attività di malattia sono stati definiti secondo i criteri di recidiva e di risonanza magnetica (RM) come riportato di seguito, con i seguenti risultati di efficacia:

- Per i pazienti con ≥ 1 recidiva nell'anno precedente e ≥ 9 lesioni in T2 o ≥ 1 lesione Gd+ (n=1401), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,39 per il placebo, 0,29 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,25 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati coerenti con quelli della popolazione complessiva.

- Per i pazienti con ≥ 2 recidive nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+(n=273), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,47 per il placebo, 0,35 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,33 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati numericamente coerenti con quelli della popolazione complessiva ma non statisticamente significativi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Plegridy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita sierica del peginterferone beta-1a è prolungata rispetto all'interferone beta-1a non pegilato. La concentrazione del peginterferone beta-1a nel siero è risultata proporzionale alla dose nel range da 63 a 188 microgrammi, come osservato in uno studio a dose singola e a dosi multiple in soggetti sani. La farmacocinetica osservata nei pazienti con sclerosi multipla è risultata coerente con quella osservata nei soggetti sani.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea del peginterferone beta-1a nei pazienti con sclerosi multipla, la concentrazione massima è stata raggiunta tra 1 e 1,5 giorni dopo la dose. La C_{max} (media \pm SE) osservata è stata pari a 280 ± 79 pg/ml dopo la somministrazione ripetuta di 125 microgrammi ogni due settimane. Il peginterferone beta-1a somministrato per via sottocutanea ha prodotto un'esposizione di valori di circa 4-, 9-, e 13-volte superiori (AUC_{168h}) e una C_{max} di circa 2-, 3,5- e 5-volte superiore, dopo singole dosi di 63 (6MIU), 125 (12MIU) e 188 (18 MIU) microgrammi rispettivamente, rispetto alla somministrazione intramuscolare di 30 (6MIU) microgrammi di interferone beta-1a non-pegilato.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di dosi ripetute di 125 microgrammi ogni due settimane per via sottocutanea, il volume di distribuzione non corretto per biodisponibilità (media \pm SE) è stato pari a 481 ± 105 L.

Biotrasformazione e eliminazione

Si ipotizza che l'eliminazione urinaria (renale) sia una via importante di escrezione per Plegridy. Il processo di coniugazione in modo covalente di una frazione PEG a una proteina può alterare le proprietà *in vivo* della proteina non modificata, incluse l'eliminazione renale ridotta e la proteolisi ridotta, con conseguente estensione dell'emivita circolante. Di conseguenza, l'emivita ($t_{1/2}$) del peginterferone beta-1a è circa 2 volte più lunga di quella dell'interferone beta-1a non pegilato nei volontari sani. Nei pazienti con sclerosi multipla, la $t_{1/2}$ (media \pm SE) del peginterferone beta-1a è risultata pari a 78 ± 15 ore in stato stazionario. L'eliminazione media in stato stazionario del peginterferone beta-1a è risultata pari a $4,1 \pm 0,4$ L/ora.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Uno studio a dose singola condotto in soggetti sani e soggetti con vari gradi di compromissione renale (compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, nonché soggetti con malattia renale allo stadio terminale) ha dimostrato un aumento frazionale dell'AUC (13-62%) e della C_{max} (42-71%) nei soggetti con compromissione renale di grado lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 50 a ≤ 80 ml/min/1,73m²), moderato (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a < 50 ml/min/1,73m²) e severo (velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 ml/min/1,73m²), rispetto a soggetti con funzione renale normale (velocità di filtrazione glomerulare stimata > 80 ml/min/1,73m²). I soggetti con malattia renale allo stadio terminale che necessitavano di emodialisi 2-3 volte alla settimana hanno mostrato AUC e C_{max} simili rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Ciascuna emodialisi ha ridotto la concentrazione di peginterferone beta-1a del 24% circa, ciò suggerisce che l'emodialisi ha rimosso parzialmente il peginterferone beta-1a dal circolo sistemico.

Funzione epatica

La farmacocinetica del peginterferone beta-1a non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti di età superiore ai 65 anni è limitata. Tuttavia, i risultati ottenuti da un'analisi farmacocinetica della popolazione (in pazienti fino ai 65 anni di età) suggeriscono che l'età non ha un impatto sull'eliminazione del peginterferone beta-1a.

Sesso

Non è stato rilevato un effetto del sesso sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi della farmacocinetica sulla popolazione.

Razza

La razza non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi farmacocinetica sulla popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

In seguito alla somministrazione sottocutanea ripetuta del peginterferone beta-1a nelle scimmie Rhesus a dosi fino a 400 volte (in base all'esposizione, AUC (area sotto la curva)) la dose terapeutica raccomandata, non sono stati osservati effetti ad eccezione delle risposte farmacologiche lievi conosciute da parte delle scimmie Rhesus all'interferone beta-1a dopo la prima e la seconda dose settimanale. Gli studi di tossicologia con dose ripetuta erano limitati a 5 settimane, perché l'esposizione è stata considerevolmente ridotta a partire dalla 3^a settimana, a causa della formazione degli anticorpi contro l'interferone beta-1a umano da parte delle scimmie Rhesus. Non è perciò possibile valutare la sicurezza a lungo termine della somministrazione cronica di Plegridy nei pazienti in base a questi studi.

Mutagenesi

Il peginterferone beta-1a non ha mostrato attività mutagena in un test di mutazione inversa batterica *in vitro* (test di Ames) né alcuna attività clastogena in un test *in vitro* nei linfociti umani.

Carcinogenesi

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la carcinogenicità negli animali. In base alla farmacologia nota dell'interferone beta-1a e dell'esperienza clinica con l'interferone beta, si prevede che il potenziale carcinogeno sia basso.

Tossicità riproduttiva

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la tossicità riproduttiva negli animali gravidi. Gli studi della fertilità e dello sviluppo nelle scimmie Rhesus sono stati condotti con l'interferone beta-1a non pegilato. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali. Non sono disponibili informazioni sugli effetti potenziali del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile. In seguito a somministrazione ripetuta con peginterferone beta-1a nelle femmine di scimmia sessualmente mature, sono stati osservati effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale e sui livelli di progesterone. È stata dimostrata la reversibilità degli effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale. Non si conosce la validità dell'estrapolazione di questi dati non clinici per l'uomo.

I dati forniti dagli studi con altri composti di interferone beta non hanno dimostrato un potenziale teratogeno. Le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nel periodo peri- e postnatale sono limitate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
L-arginina cloridrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Plegridy può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni, purché sia conservato lontano dalla luce. Se Plegridy si trova a temperatura ambiente per un totale di 30 giorni, deve essere utilizzato o gettato via. In caso di dubbio se Plegridy sia stato conservato a temperatura ambiente per 30 giorni o più a lungo, deve essere gettato via.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Vedere paragrafo 6.3 per altre informazioni sulla conservazione a temperatura ambiente (fino a 25°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita da 1 ml di vetro (Tipo I), dotata di tappo di gomma bromobutilica e copriago rigido in materiale termoplastico e polipropilene, contenente 0,5 ml di soluzione.

Dimensioni della confezione: scatola di due o sei siringhe preriempite da 125 microgrammi (siringhe con etichetta grigia) in vassoi di plastica sigillati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.
Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna preriempita da 63 microgrammi contiene 63 microgrammi di peginterferone beta-1a* in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna penna preriempita da 94 microgrammi contiene 94 microgrammi di peginterferone beta-1a* in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

La dose indica la quantità della porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a senza considerare la porzione di PEG attaccata.

*Il principio attivo, il peginterferone beta-1a, è un coniugato covalente dell'interferone beta-1a, prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese, con metossi poli(etilenglicole) a 20.000 Dalton (20 kDa), utilizzando un linker di O-2-metilpropionaldeide.

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna penna contiene 0,13 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida e incolore con pH di 4,5-5,1.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Plegridy è indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

L'efficacia di Plegridy è stata dimostrata rispetto al placebo. Non sono disponibili dati di confronto diretto di Plegridy verso interferone beta non-pegilato o dati sull'efficacia di Plegridy dopo il passaggio da un interferone beta non pegilato. Questo deve essere preso in considerazione in caso di cambiamento del

trattamento dei pazienti tra interferone pegilato e non pegilato. Si prega di fare riferimento anche al paragrafo 5.1.

Posologia

La dose raccomandata di Plegridy è di 125 microgrammi iniettati per via sottocutanea ogni 2 settimane (14 giorni).

Inizio del trattamento

Si raccomanda in genere che i pazienti inizino il trattamento con 63 microgrammi alla 1^a dose (giorno 0), aumentando a 94 microgrammi alla 2^a dose (giorno 14), raggiungendo la dose piena di 125 microgrammi alla 3^a dose (giorno 28) e continuando con la dose piena (125 microgrammi) ogni 2 settimane (14 giorni) successivamente (vedere Tabella 1). È disponibile una confezione di Inizio trattamento contenente le prime 2 dosi (63 microgrammi e 94 microgrammi).

Tabella 1: Schema di titolazione all'inizio del trattamento

Dose	Tempo*	Quantità (microgrammi)	Etichetta della penna
1 ^a dose	Giorno 0	63	Arancione
2 ^a dose	Giorno 14	94	Blu
3 ^a dose	Giorno 28	125 (dose piena)	Grigia

*Somministrazione ogni 2 settimane (14 giorni)

La titolazione della dose all'inizio del trattamento potrebbe contribuire a migliorare i sintomi simil-influenzali che possono verificarsi all'inizio del trattamento con gli interferoni. L'uso profilattico e concomitante di trattamenti con medicinali anti-infiammatori, analgesici e/o antipiretici può prevenire o migliorare i sintomi simil-influenzali che insorgono a volte durante il trattamento con l'interferone (vedere paragrafo 4.8).

Se si salta una dose, questa deve essere somministrata al più presto possibile.

- Se mancano 7 o più giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono assumere la dose saltata immediatamente. Il trattamento può poi proseguire con la dose successiva programmata come previsto.
- Se mancano meno di 7 giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono iniziare un nuovo schema posologico di 2 settimane, a partire dal momento in cui somministrano la dose saltata. Un paziente non deve assumere due dosi di Plegridy entro 7 giorni l'una dall'altra.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state sufficientemente studiate a causa del numero limitato di questi pazienti inclusi negli studi clinici.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale in base ai dati degli studi sulla compromissione renale di grado lieve, moderato e severo e sulla malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Plegridy non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono

state stabilite nella sclerosi multipla. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Plegridy è per uso sottocutaneo.

Si raccomanda l'addestramento dei pazienti da parte di un operatore sanitario riguardo alla corretta tecnica di autosomministrazione delle iniezioni sottocutanee utilizzando la penna preriempita. I pazienti devono essere avvertiti di ruotare i siti delle iniezioni sottocutanee. I siti abituali per somministrare le iniezioni sottocutanee includono l'addome, il braccio e la coscia.

Ciascuna penna preriempita di Plegridy è dotata di ago pre-montato. Le penne preriempite sono esclusivamente monouso e devono essere gettate dopo l'uso.

Precauzioni che devono essere adottate prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Una volta tolto dal frigorifero, lasciare che Plegridy si riscaldi a temperatura ambiente (circa 30 minuti) prima di eseguire l'iniezione. Non devono essere usate fonti esterne di calore, come acqua calda, per scaldare Plegridy.

Plegridy in penna preriempita non deve essere utilizzato a meno che le strisce verdi siano visibili nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione della penna preriempita. Plegridy in penna preriempita non deve essere utilizzato se il liquido è colorato, torbido o contiene particelle in sospensione. Il liquido nella finestra di medicazione deve essere limpido e incolore.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o al peginterferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatico

Livelli elevati di transaminasi epatiche nel siero, epatite, epatite autoimmune e casi rari di insufficienza epatica severa sono stati riferiti con medicinali a base di interferone beta. Aumenti degli enzimi epatici sono stati osservati con l'uso di Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico (vedere paragrafo 4.8).

Depressione

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi pregressi (vedere paragrafo 4.3). La depressione si verifica con maggiore frequenza nella popolazione affetta da sclerosi multipla e in associazione con l'uso di interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al proprio medico curante.

I pazienti che presentano segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riferite come una complicanza rara del trattamento con l'interferone beta, compreso Plegridy. La terapia con il peginterferone beta-1a deve essere interrotta se si

verificano gravi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni nel sito d'iniezione

Reazioni nel sito d'iniezione, compresa la necrosi nel sito d'iniezione, sono state riferite con l'uso sottocutaneo di interferone beta. Per ridurre al minimo il rischio di reazioni al sito d'iniezione i pazienti devono essere istruiti all'uso di una tecnica di iniezione asettica. La procedura per l'autosomministrazione da parte del paziente deve essere riverificata periodicamente, specialmente se si sono verificate reazioni nel sito d'iniezione. Se il paziente manifesta una rottura della pelle, che potrebbe essere accompagnata da gonfiore o fuoriuscita di liquido dal sito d'iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il proprio medico. Negli studi clinici, un paziente trattato con Plegridy ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione. La decisione di interrompere la terapia dopo un singolo episodio di necrosi dipende dall'entità della necrosi stessa (vedere paragrafo 4.8).

Riduzione delle conte ematiche periferiche

La riduzione delle conte ematiche periferiche in tutte le linee cellulari, comprendente pancitopenia rara e trombocitopenia severa, è stata riferita nei pazienti che hanno ricevuto interferone beta. Casi di citopenia, compresi rari casi di neutropenia severa e trombocitopenia, sono stati osservati nei pazienti trattati con Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi o i segni della riduzione delle conte ematiche periferiche (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi renali e urinari

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale e segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy.

Compromissione renale severa

È necessario usare cautela quando si somministra Plegridy a pazienti con compromissione renale severa.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati segnalati casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad esempio confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuta a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Plegridy.

Anomalie di laboratorio

Anomalie di laboratorio sono associate all'uso degli interferoni. Oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio dei pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire l'emocromo completo con conta differenziale delle cellule del sangue, le conte piastriniche e le analisi chimiche del sangue, comprendenti i test di funzionalità epatica (ad esempio aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT)), prima dell'inizio della terapia e a intervalli regolari dopo l'introduzione della terapia con Plegridy e poi periodicamente successivamente in assenza di sintomi clinici.

Per i pazienti con mielosoppressione potrebbe essere necessario il monitoraggio più intensivo dell'esame emocromocitometrico completo, con le conte differenziali e piastriniche.

L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo sono stati osservati con l'uso di medicinali a base di interferone beta. Si raccomanda l'effettuazione di esami regolari della funzionalità tiroidea nei pazienti con anamnesi di disfunzione tiroidea o come clinicamente indicato.

Crisi epilettiche

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di crisi epilettiche, in quelli trattati con medicinali anti-epilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata con gli anti-epilettici (vedere paragrafo 4.8).

Patologie cardiache

Il peggioramento delle patologie cardiache è stato riferito nei pazienti trattati con interferone beta. L'incidenza degli eventi cardiovascolari è risultata simile tra i gruppi trattati con Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e con placebo (7% in ciascun gruppo). Non sono stati segnalati eventi cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con Plegridy nello studio ADVANCE. Ciò nonostante, i pazienti con significative patologie cardiache preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, arteriopatia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il peggioramento delle loro condizioni cardiache, in particolare durante l'inizio del trattamento.

Immunogenicità

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso Plegridy. I dati ottenuti da pazienti trattati fino a 2 anni con Plegridy suggeriscono che meno dell'1% (5/715) ha sviluppato anticorpi persistenti-neutralizzanti alla porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a. Gli anticorpi neutralizzanti potenzialmente possono ridurre l'efficacia clinica. Tuttavia, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di interferone del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica, nonostante l'analisi fosse limitata dalla bassa incidenza di immunogenicità.

Il 3% dei pazienti (18/681) ha sviluppato anticorpi persistenti alla frazione di PEG del peginterferone beta-1a. Nello studio clinico condotto, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di PEG del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica (compresi il tasso annualizzato di recidive, le lesioni RMN e la progressione della disabilità).

Compromissione epatica

È necessario esercitare cautela e considerare il monitoraggio stretto quando Plegridy viene somministrato a pazienti con compromissione epatica severa. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico ed è necessario esercitare cautela quando gli interferoni sono utilizzati contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Contenuto di sodio

Ciascuna siringa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, ed è perciò praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono ricevere Plegridy e corticosteroidi durante le recidive. È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. Deve esser usata cautela quando Plegridy viene somministrato in associazione con medicinali che hanno uno stretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di antiepilettici e di antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Le pazienti che iniziano una gravidanza o che programmano una gravidanza durante l'assunzione di Plegridy devono essere informate sui rischi potenziali e l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti con un alto tasso di recidive prima dell'inizio della terapia è necessario valutare il rischio di una recidiva grave in seguito all'interruzione di Plegridy in caso di gravidanza rispetto ad un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

Esistono dati limitati sull'uso di Plegridy in gravidanza. I dati disponibili indicano un possibile aumentato rischio di aborto spontaneo. L'inizio del trattamento è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se il peginterferone beta-1a sia secreto nel latte materno. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o la terapia con Plegridy.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità umana. Negli animali sono stati osservati effetti anovulatori a dosi molto alte (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le reazioni avverse a livello del sistema nervoso centrale associate all'uso di interferone beta potrebbero influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale (ADR) più comuni (con un'incidenza superiore rispetto al placebo) per Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane sono state eritema nel sito d'iniezione, malattia simil-influenzale, piressia, cefalea, mialgia, brividi, dolore nel sito d'iniezione, astenia, prurito nel sito d'iniezione e artralgia.

La reazione avversa con conseguente interruzione della terapia riferita più comunemente nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane è stata la malattia simil-influenzale (<1%).

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici, 1.468 pazienti in totale hanno ricevuto Plegridy per un massimo di 278 settimane, con un'esposizione complessiva equivalente di 4.217 anni-persona. 1.285 pazienti hanno ricevuto almeno 1 anno, 1.124 pazienti hanno ricevuto almeno 2 anni, 947 pazienti hanno ricevuto almeno 3 anni e 658 pazienti hanno ricevuto almeno 4 anni di trattamento con Plegridy. L'esperienza nella fase non controllata randomizzata (2° anno) dello studio ADVANCE e nello studio di estensione ATTAIN (trattamento ricevuto per un periodo fino a 4 anni) è risultata coerente con l'esperienza nella fase controllata con placebo di 1 anno dello studio ADVANCE.

La Tabella riassume le reazioni avverse al medicinale (ADR) (incidenza superiore al placebo e con una possibilità ragionevole di causalità) di 512 pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane e 500 pazienti che hanno ricevuto il placebo per un massimo di 48 settimane.

Le ADR sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non comune
	Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica*	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Crisi convulsiva	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipertensione arteriosa polmonare [†]	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Molto comune
	Artralgia	
Patologie renali e urinarie	Sindrome nefrosica, glomerulosclerosi	Raro
Patologie sistemiche e condizioni	Eritema nel sito d'iniezione	Molto comune

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
	Malattia simil-influenzale	
	Piressia	
	Brividi	
	Dolore nel sito d'iniezione	
	Astenia	
	Prurito nel sito d'iniezione	
	Ipertermia	Comune
	Dolore	
	Edema nel sito d'iniezione	
	Calore nel sito d'iniezione	
	Ematoma nel sito d'iniezione	
	Eruzione cutanea nel sito d'iniezione	
	Tumefazione nel sito d'iniezione	
	Cambiamento di colore in sede di iniezione	
	Infiammazione nel sito d'iniezione	
	Necrosi nel sito d'iniezione	Raro
Esami diagnostici	Aumento della temperatura corporea	Comune
	Aumento dell'alanina aminotransferasi	
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	
	Aumento della gamma-glutamyl-transferasi	
	Riduzione dell'emoglobina	
	Riduzione della conta piastrinica	Non comune
	Riduzioni delle conte leucocitarie	Comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	Comune

* Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Iperensione arteriosa polmonare*.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Sintomi simil-influenzali

La malattia simil-influenzale ha colpito il 47% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e il 13% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza dei sintomi simil-influenzali (ad esempio malattia simil-influenzale, brividi, iperpiressia, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore, piressia) è risultata più alta all'inizio del trattamento ed è in genere diminuita nel corso dei primi 6 mesi. Dei pazienti che hanno riferito sintomi simil-influenzali, il 90% li ha riferiti di gravità lieve o moderata. Nessun sintomo è stato considerato di natura grave. Meno dell'1% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy durante la fase controllata con placebo dello studio ADVANCE ha interrotto il trattamento a causa dei sintomi simil-influenzali. Uno studio in aperto in pazienti passati dalla terapia con interferone beta a Plegridy ha valutato l'insorgenza e la durata dei sintomi simil-influenzali trattati in via profilattica. Nei pazienti che hanno manifestato sintomi simil-influenzali, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10 ore (intervallo interquartile, da 7 a 16 ore) dopo l'iniezione, mentre la durata mediana è stata di 17 ore (intervallo interquartile, da 12 a 22 ore).

Reazioni nel sito d'iniezione

Le reazioni nel sito d'iniezione (ad esempio eritema, dolore, prurito o edema nel sito d'iniezione) sono state segnalate dal 66% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane rispetto all'11% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'eritema nel sito d'iniezione è risultato la reazione più comunemente segnalata nel sito d'iniezione. Dei pazienti che hanno presentato reazioni nel sito d'iniezione, il 95% le ha riferite di gravità lieve o moderata. Uno dei 1.468 pazienti che hanno ricevuto Plegridy negli studi clinici ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione che si è risolta con il trattamento medico standard.

Anormalità delle transaminasi epatiche

L'incidenza degli aumenti delle transaminasi epatiche è risultata superiore nei pazienti trattati con Plegridy rispetto al placebo. La maggior parte degli aumenti degli enzimi è stata <3 volte il limite superiore al normale (ULN). Aumenti dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi (>5 volte ULN) sono stati segnalati rispettivamente nell'1% e <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 2% e <1% dei pazienti trattati con Plegridy. Aumenti delle transaminasi epatiche nel siero combinati con elevazione della bilirubina sono stati osservati in due pazienti che presentavano anomalie preesistenti degli esami epatici prima di ricevere Plegridy negli studi clinici. Entrambi i casi si sono risolti dopo l'interruzione di Plegridy.

Disturbi ematologici

Riduzioni delle conte leucocitarie di $<3,0 \times 10^9/L$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con Plegridy e nell'1% di quelli trattati con il placebo. Le conte leucocitarie medie sono rimaste entro i limiti normali nei pazienti trattati con Plegridy. Le riduzioni delle conte leucocitarie non sono risultate associate ad un aumento del rischio di infezioni o di infezioni gravi. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative delle conte linfocitarie ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1%), delle conte neutrofile ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1%) e delle conte piastriniche ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto a quelli trattati con il placebo. Due casi gravi sono stati segnalati nei pazienti trattati con Plegridy: un paziente (<1%) ha presentato una trombocitopenia severa (conta piastrinica $<10 \times 10^9/L$), un altro paziente (<1%) ha presentato una neutropenia severa (conta neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). In entrambi i pazienti, le conte cellulari si sono riprese dopo l'interruzione di Plegridy. Leggere riduzioni delle conte eritrocitarie (RBC) medie sono state osservate nei pazienti trattati con Plegridy. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative nelle conte RBC ($<3,3 \times 10^{12}/L$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto ai pazienti trattati con il placebo.

Reazioni di ipersensibilità

Eventi di ipersensibilità sono stati segnalati nel 16% dei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e nel 14% dei pazienti trattati con il placebo. Meno dell'1% dei pazienti trattati con Plegridy ha avuto un evento di ipersensibilità severa (ad esempio angioedema, orticaria) e i pazienti si sono ripresi prontamente dopo il trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi.

Depressione e ideazione suicidaria

L'incidenza complessiva degli eventi avversi correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata pari all'8% sia per i gruppi trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che per quelli trattati con il placebo. L'incidenza degli eventi seri correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata simile e bassa (<1%) sia nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che in quelli trattati con il placebo.

Crisi epilettiche

L'incidenza degli eventi di crisi epilettiche è risultata bassa e paragonabile nei pazienti che hanno ricevuto Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e placebo (<1% in ciascun gruppo).

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti possono essere ospedalizzati per osservazione e deve essere dato un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici ed immunomodulanti; immunostimolanti; interferoni
codice ATC: L03AB13

Plegridy è un interferone beta-1a coniugato con una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole)-O-2-metilpropionaldeide di 20.000 Dalton (mPEG-O-2-metilpropionaldeide di 20 kDa) a un grado di sostituzione di 1 mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è di circa 44 kDa, di cui la frazione proteica costituisce circa 23 kDa.

Meccanismo d'azione

Non è noto un meccanismo d'azione definitivo del peginterferone beta-1a nella sclerosi multipla (SM). Plegridy si lega al recettore dell'interferone di tipo I sulla superficie delle cellule e provoca una cascata di eventi intracellulari con conseguente regolazione dell'espressione dei geni responsivi all'interferone. Gli effetti biologici che potrebbero essere mediati da Plegridy comprendono la up-regolazione delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio IL-4, IL-10, IL-27), la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica; potrebbero essere tuttavia coinvolti meccanismi addizionali. Non è noto se il meccanismo d'azione di Plegridy nella sclerosi multipla sia mediato dallo stesso percorso(i) degli effetti biologici descritti sopra, perché la fisiopatologia della SM è compresa solo parzialmente.

Effetti farmacodinamici

Plegridy è interferone beta-1a coniugato a una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole) di 20 kDa al gruppo alfa-amminico del residuo aminoacidico N-terminale.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali che sono indotte dalle cellule in risposta a stimoli biologici e chimici e che mediano numerose risposte cellulari che sono state classificate come antivirali, antiproliferative e immunomodulanti in natura. Le proprietà farmacologiche di Plegridy sono coerenti con quelle dell'interferone beta-1a e sono ritenute mediate dalla porzione proteica della molecola.

Le risposte farmacodinamiche sono state valutate misurando l'induzione dei geni responsivi all'interferone, compresi quelli che codificano la 2',5'-oligoadenilato sintetasi (2',5'-OAS), la proteina resistente al myxovirus A (MxA), e numerose chemiochine e citochine, oltre alla neopterina (D-eritro-1, 2, 3,-triidrossipropilpterina), un prodotto dell'enzima che può essere indotto dall'interferone, la GTP-cicloidrolasi

I. L'induzione genica in soggetti umani sani è risultata maggiore in termini di livello massimo e di esposizione (area sotto la curva dell'effetto) per Plegridy rispetto all'interferone beta-1a non pegilato (IM), quando entrambi sono stati somministrati alla stessa dose secondo attività (6 MIU). La durata di questa risposta è stata sostenuta e prolungata per Plegridy, con aumenti rilevati per un massimo di 15 giorni rispetto a 4 giorni per l'interferone beta-1a non pegilato. Aumenti delle concentrazioni di neopterina sono stati osservati sia in soggetti sani che in pazienti con sclerosi multipla trattati con Plegridy, con un'elevazione sostenuta e prolungata per più di 10 giorni rispetto a 5 giorni osservata per l'interferone beta-1a non pegilato. Le concentrazioni di neopterina ritornano al livello basale dopo l'intervallo di somministrazione di due settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Plegridy sono state valutate in base ai dati del primo anno controllato con placebo di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 2 anni, condotto in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (lo studio ADVANCE). 1.512 pazienti sono stati randomizzati e trattati con Plegridy 125 microgrammi iniettato per via sottocutanea ogni 2 (n=512) o 4 (n=500) settimane verso il placebo (n=500).

L'endpoint primario era il tasso di recidiva annualizzato (ARR) in 1 anno. Il disegno dello studio e i dati demografici dei pazienti sono presentati nella Tabella 2.

Non sono disponibili dati provenienti da studi di efficacia/sicurezza clinica con un confronto diretto dell'interferone beta-1a pegilato e non pegilato, o da pazienti il cui trattamento è stato cambiato da interferone non-pegilato a pegilato.

Tabella 2: Disegno dello studio

Disegno dello studio	
Storia della patologia	Pazienti con SMRR, con almeno 2 recidive nei 3 anni precedenti, e 1 recidiva nell'anno precedente, con un punteggio EDSS di $\leq 5,0$
Follow-up	1 anno
Popolazione in studio	83% dei pazienti naïve al trattamento 47% ≥ 2 recidive nell'anno precedente 38% almeno 1 lesione Gd+ al basale 92% ≥ 9 lesioni in T2 al basale 16% EDSS ≥ 4 17% precedentemente trattati
Caratteristiche basali	
Età media (anni)	37
Durata media/mediana della patologia (anni)	3,6/2,0
Numero medio di recidive negli ultimi 3 anni	2,5
Punteggio EDSS medio al basale	2,5

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Captante Gadolinio

Plegridy ogni 2 settimane ha ridotto in modo significativo il tasso di recidiva annualizzato (ARR) del 36% rispetto al placebo ($p=0,0007$) a un anno (Tabella 3), con riduzioni consistenti dell'ARR osservato nei sottogruppi definiti dalle caratteristiche demografiche e basali della patologia. Plegridy ha inoltre ridotto in modo significativo il rischio di recidiva del 39% ($p=0,0003$), il rischio di progressione sostenuta della disabilità confermato a 12 settimane del 38% ($p=0,0383$) e a 24 settimane (analisi post-hoc) del 54% ($p=0,0069$), il numero di lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi del 67% ($p<0,0001$), il numero di lesioni captanti Gadolinio dell'86% ($p<0,0001$) e il numero di nuove lesioni ipointense in T1 rispetto al placebo del 53% ($p<0,0001$). Un effetto del trattamento è stato osservato già a 6 mesi, con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che ha dimostrato una riduzione del 61% ($p<0,0001$) nelle lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi rispetto al placebo. Relativamente agli endpoint di recidiva e di RMN, Plegridy 125 microgrammi ogni due settimane ha dimostrato un effetto del trattamento numericamente maggiore rispetto al regime di somministrazione di Plegridy ogni quattro settimane a 1 anno.

I risultati a 2 anni hanno confermato che l'efficacia è stata mantenuta oltre il primo anno di studio controllato con placebo. I pazienti esposti a Plegridy ogni 2 settimane hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative rispetto ai pazienti esposti a Plegridy ogni 4 settimane per 2 anni in un'analisi post-hoc per gli endpoint comprendenti l'ARR (24%, $p=0,0209$), il rischio di recidiva (24%, $p=0,0212$), il rischio di progressione della disabilità con conferma a 24 settimane (36%, $p=0,0459$), e gli endpoint di risonanza magnetica (RMN) (lesioni nuove/ingrandite in T2 60%, Gd+ 71% e nuove ipointense in T1 53%; $p<0,0001$ per tutte). Nello studio di estensione ATTAIN, l'efficacia a lungo termine di Plegridy è stata mantenuta con il trattamento continuo per un periodo fino a 4 anni, come mostrato dai risultati clinici e di RMN dell'attività di malattia della SM. Su un totale di 1.468 pazienti, 658 hanno continuato almeno 4 anni di trattamento con Plegridy.

I risultati per questo studio sono illustrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Risultati clinici e di RMN

	Placebo	Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane	Plegridy 125 microgrammi ogni 4 settimane
Endpoint clinici			
N	500	512	500
Tasso di recidiva annualizzato	0,397	0,256	0,288
Rate ratio IC al 95% Valore P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Proporzione di soggetti recidivati	0,291	0,187	0,222
HR IC al 95% Valore P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane*	0,105	0,068	0,068
HR IC al 95% Valore P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane*	0,084	0,040	0,058
HR IC al 95% Valore P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Endpoint di risonanza magnetica (RM)			
N	476	457	462
Numero medio [mediano] di lesioni iperintense in T2 nuove o recentemente ingranditesi (range)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Mean Ratio delle lesioni (IC al 95%) Valore P		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) p=0,0008
Numero medio [mediano] di lesioni captanti Gadolinio (range)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% riduzione vs. placebo Valore P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Numero medio [mediano] di nuove lesioni ipointense in T1 (range)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% riduzione vs. placebo Valore P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Hazard ratio

IC: Intervallo di confidenza

* La progressione sostenuta della disabilità era definita come l'aumento di almeno 1 punto dal punteggio EDSS basale ≥ 1 o l'aumento di 1,5 punti per i pazienti con EDSS basale di 0, sostenuto per 12 / 24 settimane.

[^]n=477

I pazienti che hanno fallito il trattamento precedente per la sclerosi multipla non sono stati inclusi nello studio.

I sottogruppi di pazienti con maggiore attività di malattia sono stati definiti secondo i criteri di recidiva e di risonanza magnetica (RM) come riportato di seguito, con i seguenti risultati di efficacia:

- Per i pazienti con ≥ 1 recidiva nell'anno precedente e ≥ 9 lesioni in T2 o ≥ 1 lesione Gd+ (n=1401), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,39 per il placebo, 0,29 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,25 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati coerenti con quelli della popolazione complessiva.

- Per i pazienti con ≥ 2 recidive nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+(n=273), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,47 per il placebo, 0,35 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,33 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati numericamente coerenti con quelli della popolazione complessiva ma non statisticamente significativi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Plegridy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita sierica del peginterferone beta-1a è prolungata rispetto all'interferone beta-1a non pegilato. La concentrazione del peginterferone beta-1a nel siero è risultata proporzionale alla dose nel range da 63 a 188 microgrammi, come osservato in uno studio a dose singola e a dosi multiple in soggetti sani. La farmacocinetica osservata nei pazienti con sclerosi multipla è risultata coerente con quella osservata nei soggetti sani.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea del peginterferone beta-1a nei pazienti con sclerosi multipla, la concentrazione massima è stata raggiunta tra 1 e 1,5 giorni dopo la dose. La C_{max} (media \pm SE) osservata è stata pari a 280 ± 79 pg/ml dopo la somministrazione ripetuta di 125 microgrammi ogni due settimane. Il peginterferone beta-1a somministrato per via sottocutanea ha prodotto un'esposizione di valori di circa 4-, 9-, e 13-volte superiori (AUC_{168h}) e una C_{max} di circa 2-, 3,5- e 5-volte superiore, dopo singole dosi di 63 (6MIU), 125 (12MIU) e 188 (18 MIU) microgrammi rispettivamente, rispetto alla somministrazione intramuscolare di 30 (6MIU) microgrammi di interferone beta-1a non-pegilato.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di dosi ripetute di 125 microgrammi ogni due settimane per via sottocutanea, il volume di distribuzione non corretto per biodisponibilità (media \pm SE) è stato pari a 481 ± 105 L.

Biotrasformazione e eliminazione

Si ipotizza che l'eliminazione urinaria (renale) sia una via importante di escrezione per Plegridy. Il processo di coniugazione in modo covalente di una frazione PEG a una proteina può alterare le proprietà *in vivo* della proteina non modificata, incluse l'eliminazione renale ridotta e la proteolisi ridotta, con conseguente estensione dell'emivita circolante. Di conseguenza, l'emivita ($t_{1/2}$) del peginterferone beta-1a è circa 2 volte più lunga di quella dell'interferone beta-1a non pegilato nei volontari sani. Nei pazienti con sclerosi multipla, la $t_{1/2}$ (media \pm SE) del peginterferone beta-1a è risultata pari a 78 ± 15 ore in stato stazionario. L'eliminazione media in stato stazionario del peginterferone beta-1a è risultata pari a $4,1 \pm 0,4$ L/ora.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Uno studio a dose singola condotto in soggetti sani e soggetti con vari gradi di compromissione renale (compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, nonché soggetti con malattia renale allo stadio terminale) ha dimostrato un aumento frazionale dell'AUC (13-62%) e della C_{max} (42-71%) nei soggetti con compromissione renale di grado lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 50 a ≤ 80 ml/min/1,73m²), moderato (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a < 50 ml/min/1,73m²) e severo (velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 ml/min/1,73m²), rispetto a soggetti con funzione renale normale (velocità di filtrazione glomerulare stimata > 80 ml/min/1,73m²). I soggetti con malattia renale allo stadio terminale che necessitavano di emodialisi 2-3 volte alla settimana hanno mostrato AUC e C_{max} simili rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Ciascuna emodialisi ha ridotto la concentrazione di peginterferone beta-1a del 24% circa, ciò suggerisce che l'emodialisi ha rimosso parzialmente il peginterferone beta-1a dal circolo sistemico.

Funzione epatica

La farmacocinetica del peginterferone beta-1a non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti di età superiore ai 65 anni è limitata. Tuttavia, i risultati ottenuti da un'analisi farmacocinetica della popolazione (in pazienti fino ai 65 anni di età) suggeriscono che l'età non ha un impatto sull'eliminazione del peginterferone beta-1a.

Sesso

Non è stato rilevato un effetto del sesso sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi della farmacocinetica sulla popolazione.

Razza

La razza non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi farmacocinetica sulla popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

In seguito alla somministrazione sottocutanea ripetuta del peginterferone beta-1a nelle scimmie Rhesus a dosi fino a 400 volte (in base all'esposizione, AUC (area sotto la curva)) la dose terapeutica raccomandata, non sono stati osservati effetti ad eccezione delle risposte farmacologiche lievi conosciute da parte delle scimmie Rhesus all'interferone beta-1a dopo la prima e la seconda dose settimanale. Gli studi di tossicologia con dose ripetuta erano limitati a 5 settimane, perché l'esposizione è stata considerevolmente ridotta a partire dalla 3^a settimana, a causa della formazione degli anticorpi contro l'interferone beta-1a umano da parte delle scimmie Rhesus. Non è perciò possibile valutare la sicurezza a lungo termine della somministrazione cronica di Plegridy nei pazienti in base a questi studi.

Mutagenesi

Il peginterferone beta-1a non ha mostrato attività mutagena in un test di mutazione inversa batterica *in vitro* (test di Ames) né alcuna attività clastogena in un test *in vitro* nei linfociti umani.

Carcinogenesi

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la carcinogenicità negli animali. In base alla farmacologia nota dell'interferone beta-1a e dell'esperienza clinica con l'interferone beta, si prevede che il potenziale carcinogeno sia basso.

Tossicità riproduttiva

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la tossicità riproduttiva negli animali gravidi. Gli studi della fertilità e dello sviluppo nelle scimmie Rhesus sono stati condotti con l'interferone beta-1a non pegilato. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali. Non sono disponibili informazioni sugli effetti potenziali del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile. In seguito a somministrazione ripetuta con peginterferone beta-1a nelle femmine di scimmia sessualmente mature, sono stati osservati effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale e sui livelli di progesterone. È stata dimostrata la reversibilità degli effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale. Non si conosce la validità dell'estrapolazione di questi dati non clinici per l'uomo.

I dati forniti dagli studi con altri composti di interferone beta non hanno dimostrato un potenziale teratogeno. Le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nel periodo peri- e postnatale sono limitate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
L-arginina cloridrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Plegridy può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni, purché sia conservato lontano dalla luce. Se Plegridy si trova a temperatura ambiente per un totale di 30 giorni, deve essere utilizzato o gettato via. In caso di dubbio se Plegridy sia stato conservato a temperatura ambiente per 30 giorni o più a lungo, deve essere gettato via.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Vedere paragrafo 6.3 per altre informazioni sulla conservazione a temperatura ambiente (fino a 25°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita di Plegridy è contenuta in un iniettore a penna monouso, usa e getta, azionato a molla, chiamato Plegridy Pen. La siringa all'interno della penna è una siringa preriempita da 1 ml di vetro

(Tipo I), dotata di tappo di gomma bromobutilica e copriago rigido in materiale termoplastico e polipropilene, contenente 0,5 ml di soluzione.

La confezione di inizio trattamento di Plegridy Pen contiene 1 penna preriempita da 63 microgrammi (penna con etichetta arancione, 1^a dose) e 1 penna preriempita da 94 microgrammi (penna con etichetta blu, 2^a dose) in un vassoio protettivo di plastica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna preriempita da 125 microgrammi contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a* in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

La dose indica la quantità della porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a senza considerare la porzione di PEG attaccata.

*Il principio attivo, il peginterferone beta-1a, è un coniugato covalente dell'interferone beta-1a, prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese, con metossi poli(etilenglicole) a 20.000 Dalton (20 kDa), utilizzando un linker di O-2-metilpropionaldeide.

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna penna contiene 0,13 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida e incolore con pH di 4,5-5,1.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Plegridy è indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

L'efficacia di Plegridy è stata dimostrata rispetto al placebo. Non sono disponibili dati di confronto diretto di Plegridy verso interferone beta non-pegilato o dati sull'efficacia di Plegridy dopo il passaggio da un interferone beta non pegilato. Questo deve essere preso in considerazione in caso di cambiamento del trattamento dei pazienti tra interferone pegilato e non pegilato. Si prega di fare riferimento anche al paragrafo 5.1.

Posologia

La dose raccomandata di Plegridy è di 125 microgrammi iniettati per via sottocutanea ogni 2 settimane (14 giorni).

Inizio del trattamento

Si raccomanda in genere che i pazienti inizino il trattamento con 63 microgrammi alla 1^a dose (giorno 0), aumentando a 94 microgrammi alla 2^a dose (giorno 14), raggiungendo la dose piena di 125 microgrammi alla 3^a dose (giorno 28) e continuando con la dose piena (125 microgrammi) ogni 2 settimane (14 giorni) successivamente (vedere Tabella 1). È disponibile una confezione di Inizio trattamento contenente le prime 2 dosi (63 microgrammi e 94 microgrammi).

Tabella 1: Schema di titolazione all'inizio del trattamento

Dose	Tempo*	Quantità (microgrammi)	Etichetta della penna
1 ^a dose	Giorno 0	63	Arancione
2 ^a dose	Giorno 14	94	Blu
3 ^a dose	Giorno 28	125 (dose piena)	Grigia

*Somministrazione ogni 2 settimane (14 giorni)

La titolazione della dose all'inizio del trattamento potrebbe contribuire a migliorare i sintomi simil-influenzali che possono verificarsi all'inizio del trattamento con gli interferoni. L'uso profilattico e concomitante di trattamenti con medicinali anti-infiammatori, analgesici e/o antipiretici può prevenire o migliorare i sintomi simil-influenzali che insorgono a volte durante il trattamento con l'interferone (vedere paragrafo 4.8).

Se si salta una dose, questa deve essere somministrata al più presto possibile.

- Se mancano 7 o più giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono usare la dose saltata immediatamente. Il trattamento può poi proseguire con la dose successiva programmata come previsto.
- Se mancano meno di 7 giorni alla dose successiva prevista: i pazienti devono iniziare un nuovo schema posologico di 2 settimane, a partire dal momento in cui somministrano la dose saltata. Un paziente non deve assumere due dosi di Plegridy entro 7 giorni l'una dall'altra.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state sufficientemente studiate a causa del numero limitato di questi pazienti inclusi negli studi clinici.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale in base ai dati degli studi sulla compromissione renale di grado lieve, moderato e severo e sulla malattia renale allo stadio

terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Plegridy non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Plegridy nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite nella sclerosi multipla. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Plegridy è per uso sottocutaneo.

Si raccomanda l'addestramento dei pazienti da parte di un operatore sanitario riguardo alla corretta tecnica di autosomministrazione delle iniezioni sottocutanee utilizzando la penna preriempita. I pazienti devono essere avvertiti di ruotare i siti delle iniezioni sottocutanee. I siti abituali per somministrare le iniezioni sottocutanee includono l'addome, il braccio e la coscia.

Ciascuna penna preriempita di Plegridy è dotata di ago pre-montato. Le penne preriempite sono esclusivamente monouso e devono essere gettate dopo l'uso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Una volta tolto dal frigorifero, lasciare che Plegridy si riscaldi a temperatura ambiente (circa 30 minuti) prima di eseguire l'iniezione. Non devono essere usate fonti esterne di calore, come acqua calda, per scaldare Plegridy.

Plegridy in penna preriempita non deve essere utilizzato a meno che le strisce verdi siano visibili nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione della penna preriempita. Plegridy in penna preriempita non deve essere utilizzato se il liquido è colorato, torbido o contiene particelle in sospensione. Il liquido nella finestra di medicazione deve essere limpido e incolore.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o al peginterferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Inizio del trattamento in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti con depressione grave e/o ideazione suicidaria (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Danno epatico

Livelli elevati di transaminasi epatiche nel siero, epatite, epatite autoimmune e casi rari di insufficienza epatica severa sono stati riferiti con medicinali a base di interferone beta. Aumenti degli enzimi epatici sono stati osservati con l'uso di Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico (vedere paragrafo 4.8).

Depressione

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con disturbi depressivi pregressi (vedere paragrafo 4.3). La depressione si verifica con maggiore frequenza nella popolazione affetta da sclerosi multipla e in associazione con l'uso di interferone. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente qualsiasi sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al proprio medico curante.

I pazienti che presentano segni di depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia e trattati in modo appropriato. Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riferite come una complicanza rara del trattamento con l'interferone beta, compreso Plegridy. La terapia con il peginterferone beta-1a deve essere interrotta se si verificano gravi reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni nel sito d'iniezione

Reazioni nel sito d'iniezione, compresa la necrosi nel sito d'iniezione, sono state riferite con l'uso sottocutaneo di interferone beta. Per ridurre al minimo il rischio di reazioni al sito d'iniezione i pazienti devono essere istruiti all'uso di una tecnica di iniezione asettica. La procedura per l'autosomministrazione da parte del paziente deve essere riverificato periodicamente, specialmente se si sono verificate reazioni nel sito d'iniezione. Se il paziente manifesta una rottura nella pelle, che potrebbe essere accompagnata da gonfiore o fuoriuscita di liquido dal sito d'iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il proprio medico. Negli studi clinici, un paziente trattato con Plegridy ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione. La decisione di interrompere la terapia dopo un singolo sito di necrosi dipende dall'entità della necrosi (vedere paragrafo 4.8).

Riduzione delle conte ematiche periferiche

La riduzione delle conte ematiche periferiche in tutte le linee cellulari, comprendente pancitopenia rara e trombocitopenia severa, è stata riferita nei pazienti che hanno ricevuto interferone beta. Casi di citopenia, compresi rari casi di neutropenia severa e trombocitopenia, sono stati osservati nei pazienti trattati con Plegridy. I pazienti devono essere monitorati per i sintomi o i segni della riduzione delle conte ematiche periferiche (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi renali e urinari

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale e segmentaria collassante (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), la malattia a lesioni minime (*minimal change disease*, MCD), la glomerulonefrite membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (*membranous glomerulopathy*, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggior rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con Plegridy.

Compromissione renale severa

È necessario esercitare cautela quando si somministra Plegridy a pazienti con compromissione renale severa.

Microangiopatia trombotica (TMA)

Sono stati segnalati casi di TMA, che si manifesta come porpora trombotica trombocitopenica (TTP) o sindrome emolitico uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta. Le caratteristiche cliniche iniziali

comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad esempio confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriniche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuta a emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastrine nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario un trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Plegridy.

Anomalie di laboratorio

Anomalie di laboratorio sono associate all'uso degli interferoni. Oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio dei pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire l'emocromo completo con conta differenziale delle cellule del sangue, le conte piastriniche e le analisi chimiche del sangue, comprendenti i test di funzionalità epatica (ad esempio aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransaminasi (ALT)), prima dell'inizio della terapia e a intervalli regolari dopo l'introduzione della terapia con Plegridy e poi periodicamente successivamente in assenza di sintomi clinici.

Per i pazienti con mielosoppressione potrebbe essere necessario il monitoraggio più intensivo dell'esame emocromocitometrico completo, con le conte differenziali e piastriniche.

L'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo sono stati osservati con l'uso di medicinali a base di interferone beta. Si raccomanda l'effettuazione di esami regolari della funzionalità tiroidea nei pazienti con anamnesi di disfunzione tiroidea o come clinicamente indicato.

Crisi epilettiche

Plegridy deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di crisi epilettiche, in quelli trattati con medicinali anti-epilettici, specialmente se la loro epilessia non è adeguatamente controllata con gli anti-epilettici (vedere paragrafo 4.8).

Patologie cardiache

Il peggioramento delle patologie cardiache è stato riferito nei pazienti trattati con interferone beta. L'incidenza degli eventi cardiovascolari è risultata simile tra i gruppi trattati con Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e con placebo (7% in ciascun gruppo). Non sono stati segnalati eventi cardiovascolari gravi nei pazienti trattati con Plegridy nello studio ADVANCE. Ciò nonostante, i pazienti con significative patologie cardiache preesistenti, ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, arteriopatia coronarica o aritmia, devono essere monitorati per il peggioramento delle loro condizioni cardiache, in particolare durante l'inizio del trattamento.

Immunogenicità

I pazienti possono sviluppare anticorpi verso Plegridy. I dati ottenuti da pazienti trattati fino a 2 anni con Plegridy suggeriscono che meno dell'1% (5/715) ha sviluppato anticorpi persistenti-neutralizzanti alla porzione di interferone beta-1a del peginterferone beta-1a. Gli anticorpi neutralizzanti potenzialmente possono ridurre l'efficacia clinica. Tuttavia, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di interferone del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica, nonostante l'analisi fosse limitata dalla bassa incidenza di immunogenicità.

Il 3% dei pazienti (18/681) ha sviluppato anticorpi persistenti alla frazione di PEG del peginterferone beta-1a. Nello studio clinico condotto, lo sviluppo di anticorpi contro la frazione di PEG del peginterferone beta-1a non ha avuto alcun impatto percepibile sulla sicurezza o sull'efficacia clinica (compresi il tasso annualizzato di recidive, le lesioni RMN e la progressione della disabilità).

Compromissione epatica

È necessario usare cautela e considerare il monitoraggio stretto quando Plegridy è somministrato a pazienti con compromissione epatica severa. I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico ed è necessario usare cautela quando gli interferoni sono utilizzati contemporaneamente ad altri medicinali associati a danno epatico (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Contenuto di sodio

Ciascuna siringa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, ed è perciò praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono ricevere Plegridy e corticosteroidi durante le recidive. È stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. Deve esser usata cautela quando Plegridy viene somministrato in associazione con medicinali che hanno uno stretto indice terapeutico e la cui clearance è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio alcune classi di gli antiepilettici e di antidepressivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Le pazienti che iniziano una gravidanza o che programmano una gravidanza durante l'assunzione di Plegridy devono essere informate sui rischi potenziali e l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione (vedere paragrafo 5.3). Nelle pazienti con un alto tasso di recidive prima dell'inizio della terapia è necessario valutare il rischio di una recidiva grave in seguito all'interruzione di Plegridy in caso di gravidanza rispetto ad un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo.

Gravidanza

Esistono dati limitati sull'uso di Plegridy in gravidanza. I dati disponibili indicano un possibile aumentato rischio di aborto spontaneo. L'inizio del trattamento è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se il peginterferone beta-1a sia secreto nel latte materno. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nei bambini allattati con latte materno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o la terapia con Plegridy.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità umana. Negli animali sono stati osservati effetti anovulatori a dosi molto alte (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili informazioni sugli effetti del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le reazioni avverse a livello del sistema nervoso centrale associate all'uso di interferone beta potrebbero influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale (ADR) più comuni (con un'incidenza superiore rispetto al placebo) per Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane sono state eritema nel sito d'iniezione, malattia simil-influenzale, piressia, cefalea, mialgia, brividi, dolore nel sito d'iniezione, astenia, prurito nel sito d'iniezione e artralgia.

La reazione avversa con conseguente interruzione della terapia riferita più comunemente nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane è stata la malattia simil-influenzale (<1%).

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici, 1.468 pazienti in totale hanno ricevuto Plegridy per un massimo di 278 settimane, con un'esposizione complessiva equivalente di 4.217 anni-persona. 1.285 pazienti hanno ricevuto almeno 1 anno, 415 pazienti hanno ricevuto almeno 2 anni, 947 pazienti hanno ricevuto almeno 3 anni e 658 pazienti hanno ricevuto almeno 4 anni di trattamento con Plegridy. L'esperienza nella fase non controllata randomizzata (2° anno) dello studio ADVANCE e nello studio di estensione ATTAIN (trattamento ricevuto per un periodo fino a 4 anni) è risultata coerente con l'esperienza nella fase controllata con placebo di 1 anno dello studio ADVANCE.

La Tabella riassume le reazioni avverse al medicinale (ADR) (incidenza superiore al placebo e con una possibilità ragionevole di causalità) di 512 pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane e 500 pazienti che hanno ricevuto il placebo per un massimo di 48 settimane.

Le ADR sono presentate secondo la terminologia MedDRA raccomandata nella classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. L'incidenza delle reazioni avverse riportate di seguito è espressa secondo la seguente convenzione:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non comune
	Microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico uremica*	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Crisi convulsiva	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipertensione arteriosa polmonare [†]	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Molto comune
	Artralgia	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Patologie renali e urinarie	Sindrome nefrosica, glomerulosclerosi	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eritema nel sito d'iniezione	Molto comune
	Malattia simil-influenzale	
	Piressia	
	Brividi	
	Dolore nel sito d'iniezione	
	Astenia	
	Prurito nel sito d'iniezione	
	Ipertermia	Comune
	Dolore	
	Edema nel sito d'iniezione	
	Calore nel sito d'iniezione	
	Ematoma nel sito d'iniezione	
	Eruzione cutanea nel sito d'iniezione	
	Tumefazione nel sito d'iniezione	
	Cambiamento di colore in sede di iniezione	
	Infiemmazione nel sito d'iniezione	Raro
Necrosi nel sito d'iniezione		
Esami diagnostici	Aumento della temperatura corporea	Comune
	Aumento dell'alanina aminotransferasi	
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	
	Aumento della gamma-glutamyl-transferasi	
	Riduzione dell'emoglobina	
	Riduzione della conta piastrinica	Non comune
	Riduzioni delle conte leucocitarie	Comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	Comune

* Effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta (vedere paragrafo 4.4)

† Effetto di classe per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito *Iperensione arteriosa polmonare*.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Sintomi simil-influenzali

La malattia simil-influenzale ha colpito il 47% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e il 13% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'incidenza dei sintomi simil-influenzali (ad esempio malattia simil-influenzale, brividi, iperpiressia, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore, piressia) è risultata più alta all'inizio del trattamento ed è in genere diminuita nel corso dei primi 6 mesi. Dei pazienti che hanno riferito sintomi simil-influenzali, il 90% li ha riferiti di gravità lieve o moderata. Nessun sintomo è stato considerato di natura grave. Meno dell'1% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy durante la fase controllata con placebo dello studio ADVANCE ha interrotto il trattamento a causa dei sintomi simil-influenzali. Uno studio in aperto in pazienti passati dalla terapia con interferone beta a Plegridy ha valutato l'insorgenza e la durata dei sintomi simil-influenzali trattati in via profilattica. Nei pazienti che hanno manifestato sintomi simil-influenzali, il tempo mediano all'insorgenza è stato di 10 ore (intervallo interquartile, da 7 a 16 ore) dopo l'iniezione, mentre la durata mediana è stata di 17 ore (intervallo

interquartile, da 12 a 22 ore).

Reazioni nel sito d'iniezione

Le reazioni nel sito d'iniezione (ad esempio eritema, dolore, prurito o edema nel sito d'iniezione) sono state segnalate dal 66% dei pazienti che hanno ricevuto Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane rispetto all'11% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. L'eritema nel sito d'iniezione è risultato la reazione più comunemente segnalata nel sito d'iniezione. Dei pazienti che hanno presentato reazioni nel sito d'iniezione, il 95% le ha riferite di gravità lieve o moderata. Uno dei 1.468 pazienti che hanno ricevuto Plegridy negli studi clinici ha presentato una necrosi nel sito d'iniezione che si è risolta con il trattamento medico standard.

Anormalità delle transaminasi epatiche

L'incidenza degli aumenti delle transaminasi epatiche è risultata superiore nei pazienti trattati con Plegridy rispetto al placebo. La maggior parte degli aumenti degli enzimi è stata <3 volte il limite superiore al normale (ULN). Aumenti dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi (>5 volte ULN) sono stati segnalati rispettivamente nell'1% e <1% dei pazienti trattati con il placebo e nel 2% e <1% dei pazienti trattati con Plegridy. Aumenti delle transaminasi epatiche nel siero combinati con elevazione della bilirubina sono stati osservati in due pazienti che presentavano anomalie preesistenti degli esami epatici prima di ricevere Plegridy negli studi clinici. Entrambi i casi si sono risolti dopo l'interruzione di Plegridy.

Disturbi ematologici

Riduzioni delle conte leucocitarie di $<3,0 \times 10^9/L$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con Plegridy e nell'1% di quelli trattati con il placebo. Le conte leucocitarie medie sono rimaste entro i limiti normali nei pazienti trattati con Plegridy. Le riduzioni delle conte leucocitarie non sono risultate associate ad un aumento del rischio di infezioni o di infezioni gravi. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative delle conte linfocitarie ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1%), delle conte neutrofile ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1%) e delle conte piastriniche ($\leq 100 \times 10^9/L$) ($\leq 1\%$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto a quelli trattati con il placebo. Due casi gravi sono stati segnalati nei pazienti trattati con Plegridy: un paziente (<1%) ha presentato una trombocitopenia severa (conta piastrinica $<10 \times 10^9/L$), un altro paziente (<1%) ha presentato una neutropenia severa (conta neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). In entrambi i pazienti, le conte cellulari si sono riprese dopo l'interruzione di Plegridy. Leggere riduzioni delle conte eritrocitarie (RBC) medie sono state osservate nei pazienti trattati con Plegridy. L'incidenza delle riduzioni potenzialmente clinicamente significative nelle conte RBC ($<3,3 \times 10^{12}/L$) è risultata simile nei pazienti trattati con Plegridy rispetto ai pazienti trattati con il placebo.

Reazioni di ipersensibilità

Eventi di ipersensibilità sono stati segnalati nel 16% dei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane e nel 14% dei pazienti trattati con il placebo. Meno dell'1% dei pazienti trattati con Plegridy ha avuto un evento di ipersensibilità severa (ad esempio angioedema, orticaria) e i pazienti si sono ripresi prontamente dopo il trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi.

Depressione e ideazione suicidaria

L'incidenza complessiva degli eventi avversi correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata pari all'8% sia per i gruppi trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che per quelli trattati con il placebo. L'incidenza degli eventi seri correlati alla depressione e all'ideazione suicidaria è risultata simile e bassa (<1%) sia nei pazienti trattati con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che in quelli trattati con il placebo.

Crisi epilettiche

L'incidenza degli eventi di crisi epilettiche è risultata bassa e paragonabile nei pazienti che hanno ricevuto Plegridy (125 microgrammi ogni 2 settimane) e placebo (<1% in ciascun gruppo).

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti possono essere ospedalizzati per osservazione e deve essere dato un adeguato trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici ed immunomodulanti; immunostimolanti; interferoni
codice ATC: L03AB13

Plegridy è un interferone beta-1a coniugato con una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole)-O-2-metilpropionaldeide di 20.000 Dalton (mPEG-O-2-metilpropionaldeide di 20 kDa) a un grado di sostituzione di 1 mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è di circa 44 kDa, di cui la frazione proteica costituisce circa 23 kDa.

Meccanismo d'azione

Non è noto un meccanismo d'azione definitivo del peginterferone beta-1a nella sclerosi multipla (SM). Plegridy si lega al recettore dell'interferone di tipo I sulla superficie delle cellule e provoca una cascata di eventi intracellulari con conseguente regolazione dell'espressione dei geni responsivi all'interferone. Gli effetti biologici che potrebbero essere mediati da Plegridy comprendono la up-regolazione delle citochine anti-infiammatorie (ad esempio IL-4, IL-10, IL-27), la down-regolazione delle citochine pro-infiammatorie (ad esempio IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e l'inibizione della migrazione dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica; potrebbero essere tuttavia coinvolti meccanismi addizionali. Non è noto se il meccanismo d'azione di Plegridy nella sclerosi multipla sia mediato dallo stesso percorso(i) degli effetti biologici descritti sopra, perché la fisiopatologia della SM è compresa solo parzialmente.

Effetti farmacodinamici

Plegridy è interferone beta-1a coniugato a una singola molecola lineare di metossi poli(etilenglicole) di 20 kDa al gruppo alfa-amminico del residuo aminoacidico N-terminale.

Gli interferoni sono una famiglia di proteine naturali che sono indotte dalle cellule in risposta a stimoli biologici e chimici e che mediano numerose risposte cellulari che sono state classificate come antivirali, antiproliferative e immunomodulanti in natura. Le proprietà farmacologiche di Plegridy sono coerenti con quelle dell'interferone beta-1a e sono ritenute mediate dalla porzione proteica della molecola.

Le risposte farmacodinamiche sono state valutate misurando l'induzione dei geni responsivi all'interferone, compresi quelli che codificano la 2',5'-oligoadenilato sintetasi (2',5'-OAS), la proteina resistente al myxovirus A (MxA), e numerose chemiochine e citochine, oltre alla neopterina (D-eritro-1, 2, 3,- triidrossipropilpterina), un prodotto dell'enzima che può essere indotto dall'interferone, la GTP-cicloidrolasi

I. L'induzione genica in soggetti umani sani è risultata maggiore in termini di livello massimo e di esposizione (area sotto la curva dell'effetto) per Plegridy rispetto all'interferone beta-1a non pegilato (IM), quando entrambi sono stati somministrati alla stessa dose secondo attività (6 MIU). La durata di questa risposta è stata sostenuta e prolungata per Plegridy, con aumenti rilevati per un massimo di 15 giorni rispetto a 4 giorni per l'interferone beta-1a non pegilato. Aumenti delle concentrazioni di neopterina sono stati osservati sia in soggetti sani che in pazienti con sclerosi multipla trattati con Plegridy, con un'elevazione sostenuta e prolungata per più di 10 giorni rispetto a 5 giorni osservata per l'interferone beta-1a non pegilato. Le concentrazioni di neopterina ritornano al livello basale dopo l'intervallo di somministrazione di due settimane.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Plegridy sono state valutate in base ai dati del primo anno controllato con placebo di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 2 anni, condotto in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (lo studio ADVANCE). 1.512 pazienti sono stati randomizzati e trattati con Plegridy 125 microgrammi iniettato per via sottocutanea ogni 2 (n=512) o 4 (n=500) settimane verso il placebo (n=500).

L'endpoint primario era il tasso di recidiva annualizzato (ARR) in 1 anno. Il disegno dello studio e i dati demografici dei pazienti sono presentati nella Tabella 2.

Non sono disponibili dati provenienti da studi di efficacia/sicurezza clinica con un confronto diretto dell'interferone beta-1a pegilato e non pegilato, o da pazienti il cui trattamento è stato cambiato da interferone non-pegilato a pegilato.

Tabella 2: Disegno dello studio

Disegno dello studio	
Storia della patologia	Pazienti con SMRR, con almeno 2 recidive nei 3 anni precedenti, e 1 recidiva nell'anno precedente, con un punteggio EDSS di $\leq 5,0$
Follow-up	1 anno
Popolazione in studio	83% dei pazienti naïve al trattamento 47% ≥ 2 recidive nell'anno precedente 38% almeno 1 lesione Gd+ al basale 92% ≥ 9 lesioni in T2 al basale 16% EDSS ≥ 4 17% precedentemente trattati
Caratteristiche basali	
Età media (anni)	37
Durata media/mediana della patologia (anni)	3,6/2,0
Numero medio di recidive negli ultimi 3 anni	2,5
Punteggio EDSS medio al basale	2,5

EDSS: Expanded Disability Status Scale

Gd+: Captante Gadolinio

Plegridy ogni 2 settimane ha ridotto in modo significativo il tasso di recidiva annualizzato (ARR) del 36% rispetto al placebo ($p=0,0007$) a un anno (Tabella 3), con riduzioni consistenti dell'ARR osservato nei sottogruppi definiti dalle caratteristiche demografiche e basali della patologia. Plegridy ha inoltre ridotto in modo significativo il rischio di recidiva del 39% ($p=0,0003$), il rischio di progressione sostenuta della disabilità confermato a 12 settimane del 38% ($p=0,0383$) e a 24 settimane (analisi post-hoc) del 54% ($p=0,0069$), il numero di lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi del 67% ($p<0,0001$), il numero di lesioni captanti Gadolinio dell'86% ($p<0,0001$) e il numero di nuove lesioni ipointense in T1 rispetto al placebo del 53% ($p<0,0001$). Un effetto del trattamento è stato osservato già a 6 mesi, con Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane che ha dimostrato una riduzione del 61% ($p<0,0001$) nelle lesioni in T2 nuove o recentemente ingranditesi rispetto al placebo. Relativamente agli endpoint di recidiva e di RMN, Plegridy 125 microgrammi ogni due settimane ha dimostrato un effetto del trattamento numericamente maggiore rispetto al regime di somministrazione di Plegridy ogni quattro settimane a 1 anno.

I risultati a 2 anni hanno confermato che l'efficacia è stata mantenuta oltre il primo anno di studio controllato con placebo. I pazienti esposti a Plegridy ogni 2 settimane hanno dimostrato riduzioni statisticamente significative rispetto ai pazienti esposti a Plegridy ogni 4 settimane per 2 anni in un'analisi post-hoc per gli endpoint comprendenti l'ARR (24%, $p=0,0209$), il rischio di recidiva (24%, $p=0,0212$), il rischio di progressione della disabilità con conferma a 24 settimane (36%, $p=0,0459$), e gli endpoint di risonanza magnetica (RMN) (lesioni nuove/ingrandite in T2 60%, Gd+ 71% e nuove ipointense in T1 53%; $p<0,0001$ per tutte). Nello studio di estensione ATTAIN, l'efficacia a lungo termine di Plegridy è stata mantenuta con il trattamento continuo per un periodo fino a 4 anni, come mostrato dai risultati clinici e di RMN dell'attività di malattia della SM. Su un totale di 1.468 pazienti, 658 hanno continuato almeno 4 anni di trattamento con Plegridy.

I risultati per questo studio sono illustrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Risultati clinici e di RMN

	Placebo	Plegridy 125 microgrammi ogni 2 settimane	Plegridy 125 microgrammi ogni 4 settimane
Endpoint clinici			
N	500	512	500
Tasso di recidiva annualizzato	0,397	0,256	0,288
Rate ratio IC al 95% Valore P		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Proporzione di soggetti recidivati	0,291	0,187	0,222
HR IC al 95% Valore P		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 12 settimane*	0,105	0,068	0,068
HR IC al 95% Valore P		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Proporzione con progressione della disabilità confermata dopo 24 settimane*	0,084	0,040	0,058
HR IC al 95% Valore P		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
Endpoint di risonanza magnetica (RM)			
N	476	457	462
Numero medio [mediano] di lesioni iperintense in T2 nuove o recentemente ingranditesi (range)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Mean Ratio delle lesioni (IC al 95%) Valore P		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) p=0,0008
Numero medio [mediano] di lesioni captanti Gadolinio (range)	1,4 [^] [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% riduzione vs. placebo Valore P		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Numero medio [mediano] di nuove lesioni ipointense in T1 (range)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% riduzione vs. placebo Valore P		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Hazard ratio

IC: Intervallo di confidenza

* La progressione sostenuta della disabilità era definita come l'aumento di almeno 1 punto dal punteggio EDSS basale ≥ 1 o l'aumento di 1,5 punti per i pazienti con EDSS basale di 0, sostenuto per 12 / 24 settimane.

[^]n=477

I pazienti che hanno fallito il trattamento precedente per la sclerosi multipla non sono stati inclusi nello studio.

I sottogruppi di pazienti con maggiore attività di malattia sono stati definiti secondo i criteri di recidiva e di risonanza magnetica (RM) come riportato di seguito, con i seguenti risultati di efficacia:

- Per i pazienti con ≥ 1 recidiva nell'anno precedente e ≥ 9 lesioni in T2 o ≥ 1 lesione Gd+ (n=1401), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,39 per il placebo, 0,29 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,25 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati coerenti con quelli della popolazione complessiva.

- Per i pazienti con ≥ 2 recidive nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+(n=273), il tasso annuale di recidiva a 1 anno è risultato pari a 0,47 per il placebo, 0,35 per Plegridy ogni 4 settimane e 0,33 per Plegridy ogni 2 settimane.

I risultati in questo sottogruppo sono risultati numericamente coerenti con quelli della popolazione complessiva ma non statisticamente significativi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Plegridy in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita sierica del peginterferone beta-1a è prolungata rispetto all'interferone beta-1a non pegilato. La concentrazione del peginterferone beta-1a nel siero è risultata proporzionale alla dose nel range da 63 a 188 microgrammi, come osservato in uno studio a dose singola e a dosi multiple in soggetti sani. La farmacocinetica osservata nei pazienti con sclerosi multipla è risultata coerente con quella osservata nei soggetti sani.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea del peginterferone beta-1a nei pazienti con sclerosi multipla, la concentrazione massima è stata raggiunta tra 1 e 1,5 giorni dopo la dose. La C_{max} (media \pm SE) osservata è stata pari a 280 ± 79 pg/ml dopo la somministrazione ripetuta di 125 microgrammi ogni due settimane. Il peginterferone beta-1a somministrato per via sottocutanea ha prodotto un'esposizione di valori di circa 4-, 9-, e 13-volte superiori (AUC_{168h}) e una C_{max} di circa 2-, 3,5- e 5-volte superiore, dopo singole dosi di 63 (6MIU), 125 (12MIU) e 188 (18 MIU) microgrammi rispettivamente, rispetto alla somministrazione intramuscolare di 30 (6MIU) microgrammi di interferone beta-1a non-pegilato.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di dosi ripetute di 125 microgrammi ogni due settimane per via sottocutanea, il volume di distribuzione non corretto per biodisponibilità (media \pm SE) è stato pari a 481 ± 105 L.

Biotrasformazione e eliminazione

Si ipotizza che l'eliminazione urinaria (renale) sia una via importante di escrezione per Plegridy. Il processo di coniugazione in modo covalente di una frazione PEG a una proteina può alterare le proprietà *in vivo* della proteina non modificata, incluse l'eliminazione renale ridotta e la proteolisi ridotta, con conseguente estensione dell'emivita circolante. Di conseguenza, l'emivita ($t_{1/2}$) del peginterferone beta-1a è circa 2 volte più lunga di quella dell'interferone beta-1a non pegilato nei volontari sani. Nei pazienti con sclerosi multipla, la $t_{1/2}$ (media \pm SE) del peginterferone beta-1a è risultata pari a 78 ± 15 ore in stato stazionario. L'eliminazione media in stato stazionario del peginterferone beta-1a è risultata pari a $4,1 \pm 0,4$ L/ora.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Uno studio a dose singola condotto in soggetti sani e soggetti con vari gradi di compromissione renale (compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, nonché soggetti con malattia renale allo stadio terminale) ha dimostrato un aumento frazionale dell'AUC (13-62%) e della C_{max} (42-71%) nei soggetti con compromissione renale di grado lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 50 a ≤ 80 ml/min/1,73m²), moderato (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a < 50 ml/min/1,73m²) e severo (velocità di filtrazione glomerulare stimata < 30 ml/min/1,73m²), rispetto a soggetti con funzione renale normale (velocità di filtrazione glomerulare stimata > 80 ml/min/1,73m²). I soggetti con malattia renale allo stadio terminale che necessitavano di emodialisi 2-3 volte alla settimana hanno mostrato AUC e C_{max} simili rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Ciascuna emodialisi ha ridotto la concentrazione di peginterferone beta-1a del 24% circa, ciò suggerisce che l'emodialisi ha rimosso parzialmente il peginterferone beta-1a dal circolo sistemico.

Funzione epatica

La farmacocinetica del peginterferone beta-1a non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti di età superiore ai 65 anni è limitata. Tuttavia, i risultati ottenuti da un'analisi farmacocinetica della popolazione (in pazienti fino ai 65 anni di età) suggeriscono che l'età non ha un impatto sull'eliminazione del peginterferone beta-1a.

Sesso

Non è stato rilevato un effetto del sesso sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi della farmacocinetica sulla popolazione.

Razza

La razza non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica del peginterferone beta-1a in un'analisi farmacocinetica sulla popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

In seguito alla somministrazione sottocutanea ripetuta del peginterferone beta-1a nelle scimmie Rhesus a dosi fino a 400 volte (in base all'esposizione, AUC (area sotto la curva)) la dose terapeutica raccomandata, non sono stati osservati effetti ad eccezione delle risposte farmacologiche lievi conosciute da parte delle scimmie Rhesus all'interferone beta-1a dopo la prima e la seconda dose settimanale. Gli studi di tossicologia con dose ripetuta erano limitati a 5 settimane, perché l'esposizione è stata considerevolmente ridotta a partire dalla 3^a settimana, a causa della formazione degli anticorpi contro l'interferone beta-1a umano da parte delle scimmie Rhesus. Non è perciò possibile valutare la sicurezza a lungo termine della somministrazione cronica di Plegridy nei pazienti in base a questi studi.

Mutagenesi

Il peginterferone beta-1a non ha mostrato attività mutagena in un test di mutazione inversa batterica *in vitro* (test di Ames) né alcuna attività clastogena in un test *in vitro* nei linfociti umani.

Carcinogenesi

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la carcinogenicità negli animali. In base alla farmacologia nota dell'interferone beta-1a e dell'esperienza clinica con l'interferone beta, si prevede che il potenziale carcinogeno sia basso.

Tossicità riproduttiva

Il peginterferone beta-1a non è stato testato per la tossicità riproduttiva negli animali gravidi. Gli studi della fertilità e dello sviluppo nelle scimmie Rhesus sono stati condotti con l'interferone beta-1a non pegilato. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali. Non sono disponibili informazioni sugli effetti potenziali del peginterferone beta-1a sulla fertilità maschile. In seguito a somministrazione ripetuta con peginterferone beta-1a nelle femmine di scimmia sessualmente mature, sono stati osservati effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale e sui livelli di progesterone. È stata dimostrata la reversibilità degli effetti sulla lunghezza del ciclo mestruale. Non si conosce la validità dell'estrapolazione di questi dati non clinici per l'uomo.

I dati forniti dagli studi con altri composti di interferone beta non hanno dimostrato un potenziale teratogeno. Le informazioni disponibili sugli effetti dell'interferone beta-1a nel periodo peri- e postnatale sono limitate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
L-arginina cloridrato
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Plegridy può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni, purché sia conservato lontano dalla luce. Se Plegridy si trova a temperatura ambiente per un totale di 30 giorni, deve essere utilizzato o gettato via. In caso di dubbio se Plegridy sia stato conservato a temperatura ambiente per 30 giorni o più a lungo, deve essere gettato via.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Vedere paragrafo 6.3 per altre informazioni sulla conservazione a temperatura ambiente (fino a 25°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita di Plegridy è contenuta in un iniettore a penna monouso, usa e getta, azionato a molla, chiamato Plegridy Pen. La siringa all'interno della penna è una siringa preriempita da 1 ml di vetro

(Tipo I), dotata di tappo di gomma bromobutilica e copriago rigido in materiale termoplastico e polipropilene, contenente 0,5 ml di soluzione.

Dimensioni della confezione: scatola di due penne preriempite da 125 microgrammi (penne con etichetta grigia) in un vassoio protettivo di plastica.

Confezioni multiple contenenti 6 (3 confezioni di 2) penne preriempite da 125 microgrammi (penne con etichetta grigia). La confezione contiene 3 scatole interne. Ciascuna scatola interna contiene 2 penne in un vassoio protettivo di plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOGEN IDEC LIMITED

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/005

EU/1/14/934/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen Inc.
250 Binney Street
Cambridge, MA 02142
USA

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

Siringa preriempita - Confezione di inizio trattamento

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

peginterferone beta-1a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 63 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

1 siringa preriempita contiene 94 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione di inizio trattamento

1 siringa preriempita da 63 microgrammi

1 siringa preriempita da 94 microgrammi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

Tabella sul coperchio interno

Registrazione dell'iniezione

Giorno 0 (63 microgrammi)

Giorno 14 (94 microgrammi)

Data

Sito d'iniezione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Se non è disponibile un frigorifero, le siringhe possono essere lasciate a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Plegridy 63

Plegridy 94

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

Penna preriempita Confezione di inizio trattamento

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

peginterferone beta-1a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 penna preriempita contiene 63 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

1 penna preriempita contiene 94 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione di inizio trattamento

1 penna preriempita da 63 microgrammi

1 penna preriempita da 94 microgrammi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

Tabella sul coperchio interno

Registrazione dell'iniezione

Giorno 0 (63 microgrammi)

Giorno 14 (94 microgrammi)

Data

Sito d'iniezione

[aprire qui](#)

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Se non è disponibile un frigorifero, le penne possono essere lasciate a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Plegridy 63
Plegridy 94

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

Siringa preriempita 125 mcg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

peginterferone beta-1a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna siringa preriempita contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe preriempite

6 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Se non è disponibile un frigorifero, le siringhe possono essere lasciate a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/003

EU/1/14/934/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Plegridy 125

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

Penna preriempita 125 mcg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

peginterferone beta-1a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 penne preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Se non è disponibile un frigorifero, le penne possono essere lasciate a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Plegridy 125

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO CONFEZIONE MULTIPLA

Penna preriempita 125 mcg Confezione multipla

(Contiene blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

peginterferone beta-1a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

6 penne preriempite

Confezione multipla: 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite da 125 microgrammi.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Se non è disponibile un frigorifero, le penne possono essere lasciate a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Plegridy 125

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE INTERNO CONFEZIONE MULTIPLA

Penna preriempita 125 mcg Confezione multipla

(Non contiene blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

peginterferone beta-1a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna penna preriempita contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 penne preriempite. Componente di una confezione multipla. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo monouso.

aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Se non è disponibile un frigorifero, le penne possono essere lasciate a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/934/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Plegridy 125

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Siringa preriempita Doppio coperchio Confezione di inizio trattamento

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

peginterferone beta-1a

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Confezione di inizio trattamento

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Siringa preriempita Doppio coperchio 125 mcg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

peginterferone beta-1a

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biogen Idec Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Siringa preriempita Etichetta Confezione di inizio trattamento

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Plegridy 63 mcg iniettabile

Plegridy 94 mcg iniettabile

peginterferone beta-1a

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Siringa preriempita Etichetta 125 mcg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Plegridy 125 mcg iniettabile

peginterferone beta-1a
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Penna preriempita Etichetta Confezione di inizio trattamento

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Plegridy 63 mcg iniettabile

Plegridy 94 mcg iniettabile

peginterferone beta-1a

SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Penna preriempita Etichetta 125 mcg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Plegridy 125 mcg iniettabile

peginterferone beta-1a
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Peginterferone beta-1a

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Plegridy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Plegridy
3. Come usare Plegridy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Plegridy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per iniettare Plegridy

1. Cos'è Plegridy e a cosa serve

Cos'è Plegridy

Il principio attivo contenuto in Plegridy è il peginterferone beta-1a. Peginterferone beta-1a è una forma modificata di interferone a lunga durata d'azione. Gli interferoni sono sostanze naturali che l'organismo produce per contribuire a proteggerlo da infezioni e malattie.

A cosa serve Plegridy

Questo medicinale è usato per trattare la sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente negli adulti dai 18 anni di età in avanti.

La sclerosi multipla è una malattia a lungo termine che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), compresi il cervello e il midollo spinale, in cui il sistema immunitario dell'organismo (le sue difese naturali) danneggia lo strato protettivo (la mielina) che circonda i nervi nel cervello e nel midollo spinale. Questo compromette i messaggi tra il cervello e le altre parti dell'organismo, provocando i sintomi della sclerosi multipla. I pazienti con SM recidivante-remittente presentano fasi in cui la malattia non è attiva (remissione) tra le riacutizzazioni dei sintomi (recidive).

Ciascuno presenta una varietà individuale di sintomi della sclerosi multipla. Fra i possibili sintomi ci sono:

- Senso di squilibrio o stordimento, problemi di deambulazione, rigidità e spasmi muscolari, stanchezza, insensibilità al viso, alle braccia o alle gambe
- Dolore acuto o cronico, disturbi alla vescica o all'intestino, problemi sessuali e disturbi della vista
- Difficoltà di pensiero e concentrazione, depressione.

Come agisce Plegridy

Plegridy sembra agire impedendo al sistema immunitario dell'organismo di danneggiare il cervello e il midollo spinale. Questo può contribuire a ridurre il numero delle recidive e rallentare gli effetti disabilitanti della sclerosi multipla. Il trattamento con Plegridy può aiutarla a prevenire un peggioramento, anche se non può curare la sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Plegridy

Non usi Plegridy

- **Non usi Plegridy**
 - **se è allergico** al peginterferone beta-1a, all'interferone beta-1a o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Vedere paragrafo 4 per i sintomi di una reazione allergica.
 - **se soffre di depressione grave** o pensa di commettere suicidio.
- **Non inizi** a usare Plegridy **se è già in gravidanza.**

Avvertenze e precauzioni

- **Se ha mai avuto:**
 - **Depressione** o problemi dell'umore.
 - **Pensieri di suicidio.**
 - **Si rivolga al medico.** Il medico potrà sempre prescrivere Plegridy, ma è importante informare il medico se lei ha avuto in passato la depressione o qualsiasi problema simile riguardante l'umore.
- **Se si manifesta una qualsiasi delle condizioni sotto elencate:**
 - **Problemi gravi al fegato o ai reni**
 - **Irritazione nel sito d'iniezione**, che può provocare danni alla pelle e ai tessuti (*necrosi nel sito d'iniezione*). Quando è pronto a iniettarsi, segua attentamente le istruzioni fornite al paragrafo 7 "Istruzioni per iniettare Plegridy", alla fine del foglio illustrativo. Questo per ridurre il rischio di reazioni nel sito d'iniezione.
 - **Epilessia** o altri disturbi convulsivi, non controllati dal trattamento con medicinali
 - **Problemi al cuore**, che possono provocare sintomi come dolore al torace (*angina*), particolarmente dopo qualsiasi attività; caviglie gonfie, mancanza di respiro (*insufficienza cardiaca congestizia*) o un battito cardiaco irregolare (*aritmia*).
 - **Problemi alla tiroide**
 - **Un basso numero di globuli bianchi o di piastrine nel sangue**, che può provocare un aumento del rischio di infezione o sanguinamento
 - **Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere** prima di iniettarsi Plegridy se uno di questi è pertinente a lei. Questi problemi possono peggiorare durante l'uso di Plegridy.

Altre cose da considerare quando si utilizza Plegridy

- Saranno necessari esami del sangue per determinare il numero delle cellule del sangue, la chimica del sangue e i livelli di enzimi epatici. Questi esami saranno eseguiti prima di iniziare ad usare Plegridy, regolarmente dopo l'inizio del trattamento con Plegridy e poi periodicamente durante il trattamento, anche in mancanza di sintomi particolari. Questi esami del sangue saranno in aggiunta ai test eseguiti normalmente per il monitoraggio della SM.
- Il funzionamento della ghiandola tiroidea sarà controllato regolarmente o ogni qualvolta ritenuto necessario dal medico per altri motivi.
- Durante il trattamento possono formarsi dei coaguli di sangue all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi coaguli di sangue potrebbero avere un effetto sui reni. Questo potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Plegridy. Il medico potrà decidere di controllare la pressione sanguigna, il sangue (conta piastrinica) e la funzione dei reni.

Se si punge o punge accidentalmente un'altra persona con l'ago di Plegridy, l'area interessata deve essere lavata **immediatamente** con acqua e sapone e un **medico o un infermiere deve essere contattato al più presto possibile.**

Bambini e adolescenti

Plegridy **non deve essere utilizzato** nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di Plegridy in questo gruppo di età non sono note.

Altri medicinali e Plegridy

Plegridy deve essere utilizzato con attenzione con medicinali che sono metabolizzati nell'organismo da un gruppo di proteine chiamate "citocromo P450" (ad esempio alcuni medicinali utilizzati per l'epilessia o la depressione).

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, particolarmente quelli utilizzati per il trattamento dell'epilessia o della depressione. Questo vale per qualsiasi medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione.

A volte dovrà ricordare ad altri operatori sanitari che è attualmente in trattamento con Plegridy, per esempio, se le vengono prescritti altri medicinali, o se si sottopone a un esame del sangue. Plegridy può influire sugli altri medicinali o sul risultato degli esami.

Gravidanza e allattamento

- **Non inizi ad usare Plegridy se è già in gravidanza.**
- **Se lei è in età fertile**, deve usare un metodo contraccettivo durante la terapia con Plegridy.
- **Se sta pianificando una gravidanza o se inizia una gravidanza** mentre usa Plegridy, informi il medico. Lei e il medico potrete discutere se lei dovrà proseguire il trattamento.
- **Se desidera allattare con latte materno** mentre usa Plegridy, si rivolga al medico prima.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Plegridy può farle sentire nausea (vedere paragrafo 4 "*Possibili effetti indesiderati*"). Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari se nota questo o qualsiasi cosa che potrebbe influire sulla sua capacità di guidare.

Plegridy contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per siringa, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Plegridy

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale:

Un'iniezione di Plegridy 125 microgrammi ogni 14 giorni (ogni due settimane). Ogni volta che si somministra Plegridy, cerchi di farlo sempre alla stessa ora e nello stesso giorno.

Inizio della terapia con Plegridy

Se non ha mai usato Plegridy prima, il medico potrà consigliarle di aumentare gradualmente la dose, per abituarla agli effetti di Plegridy prima di assumere la dose intera. Le sarà fornita una Confezione di inizio trattamento contenente le prime 2 iniezioni: una siringa arancione con Plegridy 63 microgrammi (per il giorno 0) e una siringa blu con Plegridy 94 microgrammi (per il 14° giorno).

Successivamente le verrà fornita una confezione di mantenimento contenente delle siringhe grigie con Plegridy 125 microgrammi (per il 28° giorno e poi ogni due settimane).

Legga le istruzioni nel paragrafo 7 "*Istruzioni per iniettare Plegridy*" alla fine di questo foglio illustrativo prima di iniziare a usare Plegridy.

Usi la tabella di registrazione stampata all'interno del coperchio della Confezione di inizio trattamento per registrare le date delle sue iniezioni.

Eseguire l'iniezione da soli

Plegridy deve essere iniettato sotto la pelle (*iniezione sottocutanea*). Alterni i siti che usa per le iniezioni. Non usi lo stesso sito d'iniezione per iniezioni consecutive.

Può iniettarsi Plegridy senza l'aiuto del medico, se le è stato spiegato come farlo.

- Legga e segua i consigli forniti nelle istruzioni nel paragrafo 7 “Istruzioni per iniettare Plegridy” prima di iniziare.
- **Se ha problemi** nella manipolazione della siringa, si rivolga al medico o all’infermiere che potranno aiutarla.

Per quanto tempo usare Plegridy

Il medico le dirà per quanto tempo deve continuare ad usare Plegridy. È importante continuare ad usare Plegridy regolarmente. Non modifichi in alcun modo la terapia, se non su consiglio del medico.

Se usa più Plegridy di quanto deve

Deve iniettare Plegridy solo una volta ogni 2 settimane.

- Se ha utilizzato più di un’iniezione di Plegridy in un periodo di 7 giorni, **consulti immediatamente il medico o il farmacista.**

Se dimentica di usare Plegridy

Deve iniettare Plegridy una volta ogni 2 settimane. Questo schema regolare aiuta a somministrare il trattamento nel modo più uniforme possibile.

Se salta il suo giorno abituale, inietti una dose al più presto possibile e continui normalmente. Non inietti però più di una volta in un periodo di 7 giorni. Non usi due iniezioni per compensare la dimenticanza di un’iniezione.

- Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

- Problemi al fegato

(comune – può interessare fino a 1 persona su 10)

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- Prurito diffuso
- Nausea e vomito
- Facilità alla formazione di lividi
- **Si rivolga immediatamente al medico.** Questi potrebbero essere segni di un potenziale problema al fegato.

- Depressione

(comune - può interessare fino a 1 persona su 10)

Se:

- Si sente insolitamente triste, ansioso o inutile o
- Ha pensieri di suicidio
- **Si rivolga immediatamente al medico.**

- Reazione allergica grave

(non comune - può interessare fino a 1 persona su 100)

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Difficoltà di respirazione
- Gonfiore attorno al viso (labbra, lingua o gola)
- Eruzioni cutanee o arrossamento
- **Si rivolga immediatamente al medico.**

- **Convulsioni**

(non comune - può interessare fino a 1 persona su 100)

Se ha una convulsione o un attacco epilettico

- **Si rivolga immediatamente al medico.**

- **Danno nel sito d'iniezione**

(raro - può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Qualsiasi lesione della pelle insieme a gonfiore, infiammazione o liquido che perde attorno al sito d'iniezione
- **Si rivolga al medico per chiedere consigli.**

- **Problemi ai reni compresa la formazione di cicatrici che potrebbe ridurre la funzione renale**

(raro - può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Se si manifestano alcuni o tutti i seguenti sintomi:

- Urina schiumosa
- Affaticamento
- Gonfiore, particolarmente alle caviglie e alle palpebre, e aumento di peso.
- **Informi il medico perché questi potrebbero essere segni di un potenziale problema ai reni.**

- **Problemi del sangue**

(raro - può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Può verificarsi quanto segue: coaguli di sangue all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.

Se si manifestano alcuni o tutti i seguenti sintomi:

- Aumento di lividi o sanguinamento
- Estrema debolezza
- Mal di testa, capogiri o leggero stordimento
- **Consulti immediatamente il medico.**

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- Sintomi simil-influenzali. Questi sintomi non derivano da una vera influenza (vedere sotto). Non può contagiare altre persone.
- Mal di testa
- Dolore muscolare (*mialgia*)
- Dolore alle articolazioni, alle braccia, alle gambe o al collo (*artralgia*)
- Brividi
- Febbre
- Sensazione di debolezza e di stanchezza (*astenia*)
- Arrossamento, prurito o dolore attorno al punto dove ha effettuato l'iniezione
- **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta, si rivolga al medico.**

I sintomi simil-influenzali non derivano da una vera influenza

I sintomi simil-influenzali sono più comuni all'inizio della terapia con Plegridy. Tendono a diminuire gradualmente man mano che lei continua a iniettarsi. Vedere sotto dei semplici modi per gestire questi sintomi simil-influenzali, se si manifestano.

Tre semplici modi per ridurre l'intensità dei sintomi simil-influenzali:

1. Consideri il momento in cui eseguire l'iniezione di Plegridy. L'inizio e la fine dei sintomi simil-influenzali sono diversi per ogni paziente. In media, i sintomi simil-influenzali iniziano circa 10 ore dopo l'iniezione e hanno una durata compresa tra 12 e 24 ore.
2. Prenda paracetamolo o ibuprofene mezz'ora prima dell'iniezione di Plegridy. Consulti il medico o il farmacista per sapere quale dose prendere e per quanto tempo.
3. Se le viene la febbre, beva abbondante acqua per mantenere l'organismo idratato.

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Nausea o vomito
- Pelle pruriginosa (*prurito*)
- Aumento della temperatura corporea
- Cambiamenti attorno al sito d'iniezione, come gonfiore, infiammazione, lividi, calore, eruzione cutanea o cambiamento di colore
- Cambiamenti nel sangue che potrebbero causare stanchezza o ridurre la capacità di combattere le infezioni
- Aumento degli enzimi epatici nel sangue (risulteranno dagli esami del sangue)
- **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta, si rivolga al medico.**

Effetti indesiderati non comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Orticaria
- Cambiamenti nel sangue che potrebbero causare lividi o sanguinamento inspiegati.
- **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta, si rivolga al medico.**

Altri effetti indesiderati

(frequenza non nota - la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Ipertensione arteriosa polmonare: Una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con prodotti a base di interferone-beta.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Plegridy

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- Conservi Plegridy nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Apra la confezione soltanto quando le occorre la nuova siringa.
- **Conservare in frigorifero**, a una temperatura compresa tra 2° e 8°C.
 - Non congelare. Getti via il Plegridy che viene accidentalmente congelato.
- Plegridy può essere conservato fuori dal frigorifero a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni, ma deve essere conservato **lontano dalla luce**.
 - Le confezioni possono essere tolte dal frigorifero e poi rimesse in frigorifero più di una volta, se necessario.

- Si accerti che il tempo trascorso dalle siringhe fuori dal frigorifero **non sia superiore a un totale di 30 giorni**.
 - Getti via qualsiasi siringa tenuta fuori dal frigorifero per più di 30 giorni.
 - In caso di incertezza sul numero di giorni in cui una siringa è rimasta fuori dal frigorifero, getti via la siringa.
- Non usi questo medicinale se nota uno dei seguenti:
 - Se la siringa è rotta.
 - Se la soluzione è colorata, torbida o sono visibili particelle in sospensione.
 - Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Plegridy

Il principio attivo è: peginterferone beta-1a.

Ciascuna siringa preriempita da 63 microgrammi contiene 63 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna siringa preriempita da 94 microgrammi i contiene 94 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna siringa preriempita da 125 microgrammi contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Gli altri componenti sono: sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Plegridy e contenuto della confezione

Plegridy è una soluzione iniettabile limpida e incolore in una siringa preriempita.

Dimensioni della confezione:

- La Confezione di inizio trattamento di Plegridy contiene una siringa arancione preriempita da 63 microgrammi e una siringa blu preriempita da 94 microgrammi.
- Le siringhe grigie da 125 microgrammi sono fornite in una confezione contenente due o sei siringhe preriempite.

In tutte le confezioni gli aghi sono fissati alle siringhe pronte per eseguire le iniezioni.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

Biogen Denmark A/S
☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
☎ +385 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +3572 2 769946

Latvija

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

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.



7. Istruzioni per iniettare Plegridy**PRIMA DI INIZIARE**

Legga queste istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Plegridy e ogni volta che riceve una nuova confezione. Queste informazioni non sostituiscono la consultazione con il medico o l'infermiere sulla sua condizione medica o sul trattamento.

Prima di usare per la prima volta Plegridy in siringa preriempita, il medico o l'infermiere (o la persona che l'assiste) deve mostrarle come preparare e iniettare Plegridy in siringa preriempita correttamente.

Schema posologico

Ciascuna siringa preriempita è monouso e non può essere riutilizzata. Selezionare la corretta siringa preriempita di Plegridy da una confezione. Plegridy in siringa preriempita - Confezione di inizio trattamento contiene le prime due iniezioni per regolare gradualmente la dose.

Quando	Quale dose	Quale confezione
Giorno 0 (63 microgrammi)	Prima iniezione: 63 microgrammi, selezionare la siringa arancione	 CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO
Giorno 14 (94 microgrammi)	Seconda iniezione: 94 microgrammi, selezionare la siringa blu	
Giorno 28 e poi successivamente ogni due settimane (125 microgrammi)	Iniezione della dose piena: 125 microgrammi, selezionare la siringa grigia	 CONFEZIONE DA 125 MICROGRAMMI

Non usi più di una siringa preriempita per ciascun periodo di 14 giorni (ogni 2 settimane).

PREPARAZIONE PER L'INIEZIONE

Impari a conoscere le caratteristiche della siringa preriempita



Preparazione della superficie di lavoro

Trovi una superficie piatta, pulita e ben illuminata come un tavolo e raccolga tutti i materiali necessari per autoiniettarsi o per ricevere l'iniezione.

Raccolta dei materiali necessari. Per eseguire l'iniezione saranno necessari i seguenti materiali:

- Salviettina imbevuta di alcol
- Garza
- Benda / cerotto adesivo
- Un contenitore resistente alle punture per smaltire le siringhe utilizzate

Prelievo dal frigorifero

Prelevi 1 confezione di Plegridy dal frigorifero e scegli la siringa preriempita appropriata dalla confezione. Rimetta la confezione in frigorifero dopo aver rimosso la prima siringa preriempita. Se non è disponibile un frigorifero, vedere paragrafo 5 "Come conservare Plegridy".

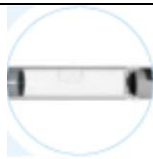
Controllo della confezione e della siringa preriempita

Controlli la data di scadenza stampata sulla siringa preriempita e sul cartone.

Non usi Plegridy in siringa preriempita dopo la data di scadenza.

Lasci che Plegridy si riscaldi a temperatura ambiente prima di eseguire l'iniezione. Sono necessari circa 30 minuti.

Non usi sorgenti esterne di calore, come acqua calda, per riscaldare Plegridy in siringa preriempita.

Controlli che il liquido sia limpido e incolore	
Non usi Plegridy in siringa preriempita se il liquido è colorato, torbido o contiene particelle in sospensione.	
Potrebbe vedere una bolla. Questo è normale.	

ESECUZIONE DELL'INIEZIONE

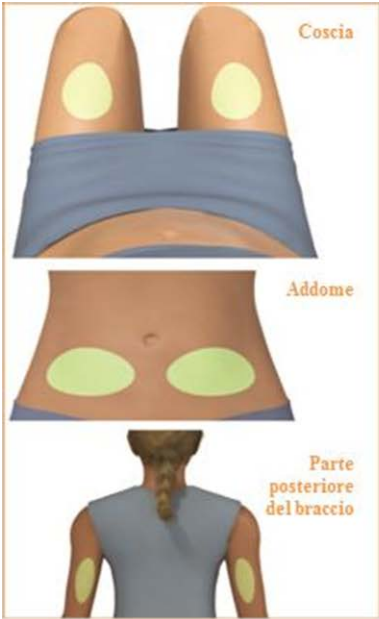

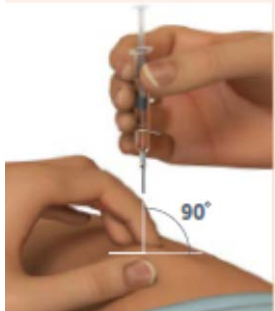
Plegridy in siringa preriempita è utilizzato per l'iniezione sotto la pelle (*iniezione sottocutanea*).





Inietti Plegridy in siringa preriempita esattamente come il medico o l'infermiere le ha mostrato.

Non esegua l'iniezione in un'area del corpo dove la pelle è irritata, arrossata, livida, infetta o cicatrizzata in qualsiasi modo. Alterni i siti che usa per le iniezioni. Non usi lo stesso sito d'iniezione per iniezioni consecutive.

Non tolga il copriago fino a quando non è pronto a eseguire l'iniezione.

Si lavi le mani con acqua e sapone.

<p>1. Selezione del sito d'iniezione</p> <p>Plegridy in siringa preriempita deve essere iniettato nella coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio. Selezioni un sito d'iniezione e pulisca la pelle con una salviettina imbevuta di alcol. Lasci asciugare il sito d'iniezione prima di iniettare la dose. Non tocchi nuovamente questa area prima di eseguire l'iniezione.</p>	 <p>The illustration shows three anatomical views of a human body with yellow circles indicating injection sites. The top view shows the back of a person with two circles on the thighs, labeled 'Coscia'. The middle view shows the front of a person's abdomen with two circles, labeled 'Addome'. The bottom view shows the back of a person's arm with two circles, labeled 'Parte posteriore del braccio'.</p>
<p>2. Rimozione del copriago</p> <p>Tiri il copriago per rimuoverlo dall'ago e getti via il copriago. Non tocchi l'ago. Non rimetta il cappuccio sulla siringa preriempita di Plegridy.</p>	 <p>The illustration shows a pair of hands holding a syringe. One hand is pulling the cap off the needle. An orange arrow points upwards from the cap, indicating its removal.</p>
<p>3. Preparazione del sito d'iniezione e posizionamento della siringa preriempita</p> <p>Con il pollice e l'indice, pizzichi la pelle intorno al sito d'iniezione pulito. Mantenga la siringa di Plegridy ad un angolo di 90° rispetto al sito d'iniezione.</p>	 <p>The illustration shows a pair of hands holding a syringe and injecting it into a person's arm. A white arc indicates a 90-degree angle between the syringe and the skin.</p>

<p>4. Iniezione del medicinale</p> <p>Inserisca l'ago con una rapida spinta perpendicolare nella piega di pelle. L'ago deve penetrare completamente. La piega di pelle può essere rilasciata dopo l'inserimento dell'ago.</p>	
<p>Prema lentamente lo stantuffo con un singolo movimento uniforme fino a quando la siringa è vuota. Questo dovrebbe richiedere circa 5 secondi. Non sollevi la siringa preriempita dal sito d'iniezione.</p>	
<p>5. Attesa di 5 secondi</p> <p>Tenga l'ago inserito per 5 secondi.</p>	
<p>6. Estrazione della siringa dal sito d'iniezione</p> <p>Tolga completamente l'ago dalla pelle. Non rimetta il cappuccio sulla siringa preriempita di Plegridy. Non usi nuovamente la siringa preriempita di Plegridy.</p>	

DOPO L'INIEZIONE

Cura del sito d'iniezione

Applichi una pressione sul sito d'iniezione per qualche secondo usando una garza sterile.
Se è presente del sangue, pulisca il sito d'iniezione dal sangue.
Applichi un cerotto adesivo, se necessario.

Smaltimento della siringa preriempita

Getti via la siringa preriempita di Plegridy usata in un contenitore sicuro speciale, come un contenitore per rifiuti taglienti.
Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere sul modo giusto per gettare via il contenitore.

Registrazione della data e della posizione

Registri la data e la posizione di ciascuna iniezione.

Per le prime iniezioni, può usare la tabella apposita stampata all'interno del coperchio della Confezione di inizio trattamento.

Controllo del sito d'iniezione

Dopo 2 ore, controlli il sito d'iniezione per rilevare la presenza di possibile arrossamento, gonfiore o indolenzimento.

Se ha una reazione cutanea che non scompare entro qualche giorno, si rivolga al medico o all'infermiere.

Avvertenze generali

Non usi nuovamente la siringa preriempita di Plegridy.

Non condivida la siringa preriempita di Plegridy.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Plegridy 63 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Plegridy 94 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Plegridy 125 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita
Peginterferone beta-1a

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Plegridy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Plegridy
3. Come usare Plegridy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Plegridy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per iniettare Plegridy

1. Cos'è Plegridy e a cosa serve

Cos'è Plegridy

Il principio attivo contenuto in Plegridy è il peginterferone beta-1a. Peginterferone beta-1a è una forma modificata di interferone a lunga durata d'azione. Gli interferoni sono sostanze naturali che l'organismo produce per contribuire a proteggerlo da infezioni e malattie.

A cosa serve Plegridy

Questo medicinale è usato per trattare la sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente negli adulti dai 18 anni di età in avanti.

La sclerosi multipla è una malattia a lungo termine che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), compresi il cervello e il midollo spinale, in cui il sistema immunitario dell'organismo (le sue difese naturali) danneggia lo strato protettivo (la mielina) che circonda i nervi nel cervello e nel midollo spinale. Questo compromette i messaggi tra il cervello e le altre parti dell'organismo, provocando i sintomi della sclerosi multipla. I pazienti con SM recidivante-remittente presentano fasi in cui la malattia non è attiva (remissione) tra le riacutizzazioni dei sintomi (recidive).

Ciascuno presenta una varietà individuale di sintomi della sclerosi multipla. Fra i possibili sintomi ci sono:

- Senso di squilibrio o stordimento, problemi di deambulazione, rigidità e spasmi muscolari, stanchezza, insensibilità al viso, alle braccia o alle gambe
- Dolore acuto o cronico, disturbi alla vescica o all'intestino, problemi sessuali e disturbi della vista
- Difficoltà di pensiero e concentrazione, depressione.

Come agisce Plegridy

Plegridy sembra agire impedendo al sistema immunitario dell'organismo di danneggiare il cervello e il midollo spinale. Questo può contribuire a ridurre il numero delle recidive e rallentare gli effetti disabilitanti della sclerosi multipla. Il trattamento con Plegridy può aiutarla a prevenire un peggioramento, anche se non può curare la sclerosi multipla.

2. Cosa deve sapere prima di usare Plegridy

Non usi Plegridy

- **Non usi Plegridy**
 - **se è allergico** al peginterferone beta-1a, all'interferone beta-1a o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Vedere paragrafo 4 per i sintomi di una reazione allergica.
 - **se soffre di depressione grave** o pensa di commettere suicidio.
- **Non inizi** a usare Plegridy **se è già in gravidanza.**

Avvertenze e precauzioni

- **Se ha mai avuto:**
 - **Depressione** o problemi dell'umore
 - **Pensieri di suicidio**
 - **Si rivolga al medico.** Il medico potrà sempre prescriverle Plegridy, ma è importante informare il medico se lei ha avuto in passato la depressione o qualsiasi problema simile riguardante l'umore.
- **Se si manifesta una qualsiasi delle condizioni sotto elencate:**
 - **Problemi gravi al fegato o ai reni**
 - **Irritazione nel sito d'iniezione**, che può provocare danni alla pelle e ai tessuti (*necrosi nel sito d'iniezione*). Quando è pronto a iniettarsi, segua attentamente le istruzioni fornite al paragrafo 7 "Istruzioni per iniettare Plegridy", alla fine del foglio illustrativo. Questo per ridurre il rischio di reazioni nel sito d'iniezione.
 - **Epilessia** o altri disturbi convulsivi, non controllati dal trattamento con medicinali
 - **Problemi al cuore**, che possono provocare sintomi come dolore al torace (*angina*), particolarmente dopo qualsiasi attività; caviglie gonfie, mancanza di respiro (*insufficienza cardiaca congestizia*) o un battito cardiaco irregolare (*aritmia*).
 - **Problemi alla tiroide**
 - **Un basso numero di globuli bianchi o di piastrine nel sangue**, che può provocare un aumento del rischio di infezione o sanguinamento
 - **Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere** prima di iniettarsi Plegridy se uno di questi è pertinente a lei. Questi problemi possono peggiorare durante l'uso di Plegridy.

Altre cose da considerare quando si utilizza Plegridy

- Saranno necessari esami del sangue per determinare il numero delle cellule del sangue, la chimica del sangue e il livello di enzimi epatici. Questi esami saranno eseguiti prima di iniziare ad usare Plegridy, regolarmente dopo l'inizio del trattamento con Plegridy e poi periodicamente durante il trattamento, anche in mancanza di sintomi particolari. Questi esami del sangue saranno in aggiunta ai test eseguiti normalmente per il monitoraggio della SM.
- Il funzionamento della ghiandola tiroidea sarà controllato regolarmente o ogni qualvolta ritenuto necessario dal medico per altri motivi.
- Durante il trattamento possono formarsi dei coaguli di sangue all'interno dei piccoli vasi sanguigni. Questi coaguli di sangue potrebbero avere un effetto sui reni. Questo potrebbe avvenire da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con Plegridy. Il medico potrà decidere di controllare la pressione sanguigna, il sangue (conta piastrinica) e la funzione dei reni.

Se si punge o punge accidentalmente un'altra persona con l'ago di Plegridy, l'area interessata deve essere lavata **immediatamente** con acqua e sapone e un **medico o un infermiere deve essere contattato al più presto possibile.**

Bambini e adolescenti

Plegridy **non deve essere utilizzato** nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. La sicurezza e l'efficacia di Plegridy in questo gruppo di età non sono note.

Altri medicinali e Plegridy

Plegridy deve essere utilizzato con attenzione con medicinali che sono metabolizzati nell'organismo da un gruppo di proteine chiamate "citocromo P450" (ad esempio alcuni medicinali utilizzati per l'epilessia o la depressione).

- Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, particolarmente quelli utilizzati per il trattamento dell'epilessia o della depressione. Questo vale per qualsiasi medicinale, compresi quelli ottenuti senza prescrizione.

A volte dovrà ricordare ad altri operatori sanitari che è attualmente in trattamento con Plegridy, per esempio, se le vengono prescritti altri medicinali, o se si sottopone a un esame del sangue. Plegridy può influire sugli altri medicinali o sul risultato degli esami.

Gravidanza e allattamento

- **Non inizi ad usare Plegridy se è già in gravidanza.**
- **Se lei è in età fertile**, deve usare un metodo contraccettivo durante la terapia con Plegridy.
- **Se sta pianificando una gravidanza o se inizia una gravidanza** mentre usa Plegridy, informi il medico. Lei e il medico potrete discutere se lei dovrà proseguire il trattamento.
- **Se desidera allattare con latte materno** mentre usa Plegridy, si rivolga al medico prima.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Plegridy può farle sentire nausea (vedere paragrafo 4 "*Possibili effetti indesiderati*"). Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari se nota questo o qualsiasi cosa che potrebbe influire sulla capacità di guidare.

Plegridy contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per penna, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Plegridy

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale:

Un'iniezione di Plegridy 125 microgrammi ogni 14 giorni (ogni due settimane). Ogni volta che si somministra Plegridy, cerchi di farlo alla stessa ora e nello stesso giorno.

Inizio della terapia con Plegridy

Se non ha mai usato Plegridy prima, il medico potrà consigliarle di aumentare gradualmente la dose, per abituarla agli effetti di Plegridy prima di assumere la dose intera. Le sarà fornita una Confezione di inizio trattamento contenente le prime 2 iniezioni: una penna arancione con Plegridy 63 microgrammi (per il giorno 0) e una penna blu con Plegridy 94 microgrammi (per il 14° giorno).

Successivamente le verrà fornita una confezione di mantenimento contenente delle penne grigie con Plegridy 125 microgrammi (per il 28° giorno e poi ogni due settimane).

Legga le istruzioni nel paragrafo 7 "*Istruzioni per iniettare Plegridy*" alla fine di questo foglio illustrativo prima di iniziare a usare Plegridy.

Usi la tabella di registrazione stampata all'interno del coperchio della Confezione di inizio trattamento per registrare le date delle sue iniezioni.

Eseguire l'iniezione da soli

Plegridy deve essere iniettato sotto la pelle (*iniezione sottocutanea*). Alterni i siti che usa per le iniezioni. Non usi lo stesso sito d'iniezione per iniezioni consecutive.

Può iniettarsi Plegridy senza l'aiuto del medico, se le è stato spiegato come farlo.

- Legga e segua i consigli forniti nelle istruzioni nel paragrafo 7 "Istruzioni per iniettare Plegridy" prima di iniziare.
- **Se ha problemi** nella manipolazione della penna, si rivolga al medico o all'infermiere che potranno aiutarla.

Per quanto tempo usare Plegridy

Il medico le dirà per quanto tempo deve continuare ad usare Plegridy. È importante continuare ad usare Plegridy regolarmente. Non modifichi in alcun modo la terapia se non su consiglio del medico.

Se usa più Plegridy di quanto deve

Deve iniettare Plegridy solo una volta ogni 2 settimane.

- Se ha utilizzato più di un'iniezione di Plegridy in un periodo di 7 giorni, **consulti immediatamente il medico o il farmacista.**

Se dimentica di usare Plegridy

Deve iniettare Plegridy una volta ogni 2 settimane. Questo schema regolare aiuta a somministrare il trattamento nel modo più uniforme possibile.

Se salta il suo giorno abituale, inietti una dose al più presto possibile e continui normalmente. Non inietti però più di una volta in un periodo di 7 giorni. Non usi due iniezioni per compensare la dimenticanza di un'iniezione.

- Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

- Problemi al fegato

(comune – può interessare fino a 1 persona su 10)

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- Prurito diffuso
- Nausea e vomito
- Facilità alla formazione di lividi
- **Si rivolga immediatamente al medico.** Questi potrebbero essere segni di un potenziale problema al fegato.

- Depressione

(comune - può interessare fino a 1 persona su 10)

Se:

- Si sente insolitamente triste, ansioso o inutile o
- Ha pensieri di suicidio
- **Si rivolga immediatamente al medico.**

- Reazione allergica grave

(non comune - può interessare fino a 1 persona su 100)

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Difficoltà di respirazione
- Gonfiore attorno al viso (labbra, lingua o gola)
- Eruzioni cutanee o arrossamento
- **Si rivolga immediatamente al medico.**

- **Convulsioni**

(non comune - può interessare fino a 1 persona su 100)

Se ha una convulsione o un attacco epilettico

- **Si rivolga immediatamente al medico.**

- **Danno nel sito d'iniezione**

(raro - può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Qualsiasi lesione della pelle insieme a gonfiore, infiammazione o liquido che perde attorno al sito d'iniezione
- **Si rivolga al medico per chiedere consigli.**

- **Problemi ai reni compresa la formazione di cicatrici che potrebbe ridurre la funzione renale**

(raro - può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Se si manifestano alcuni o tutti i seguenti sintomi:

- Urina schiumosa
- Affaticamento
- Gonfiore, particolarmente alle caviglie e alle palpebre, e aumento di peso.
- **Informi il medico perché questi potrebbero essere segni di un potenziale problema ai reni.**

- **Problemi del sangue**

(raro - può interessare fino a 1 persona su 1.000)

Può verificarsi quanto segue: coaguli di sangue all'interno dei piccoli vasi sanguigni che possono avere un effetto sui reni (porpora trombotica trombocitopenica o sindrome emolitico uremica). I sintomi possono comprendere aumento di lividi, sanguinamento, febbre, estrema debolezza, mal di testa, capogiri o sensazione di testa vuota. È probabile che il medico trovi delle alterazioni nel suo sangue e nella funzione dei suoi reni.

Se si manifestano alcuni o tutti i seguenti sintomi:

- Aumento di lividi o sanguinamento
- Estrema debolezza
- Mal di testa, capogiri o leggero stordimento
- **Consulti immediatamente il medico.**

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni

(possono interessare più di 1 persona su 10)

- Sintomi simil-influenzali. Questi sintomi non derivano da una vera influenza (vedere sotto). Non può contagiare altre persone.
- Mal di testa
- Dolore muscolare (*mialgia*)
- Dolore alle articolazioni, alle braccia, alle gambe o al collo (*artralgia*)
- Brividi
- Febbre
- Sensazione di debolezza e di stanchezza (*astenia*)
- Arrossamento, prurito o dolore attorno al punto dove ha effettuato l'iniezione
- **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta, si rivolga al medico.**

I sintomi simil-influenzali non derivano da una vera influenza

I sintomi simil-influenzali sono più comuni all'inizio della terapia con Plegridy. Tendono a diminuire gradualmente man mano che lei continua a iniettarsi. Vedere sotto dei semplici modi per gestire questi sintomi simil-influenzali, se si manifestano.

Tre semplici modi per ridurre l'intensità dei sintomi simil-influenzali:

1. Consideri il momento in cui eseguire l'iniezione di Plegridy. L'inizio e la fine dei sintomi simil-influenzali sono diversi per ogni paziente. In media, i sintomi simil-influenzali iniziano circa 10 ore dopo l'iniezione e hanno una durata compresa tra 12 e 24 ore.
2. Prenda paracetamolo o ibuprofene mezz'ora prima dell'iniezione di Plegridy. Consulti il medico o il farmacista per sapere quale dose prendere e per quanto tempo.
3. Se le viene la febbre, beva abbondante acqua per mantenere l'organismo idratato.

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Nausea o vomito
- Pelle pruriginosa (*prurito*)
- Aumento della temperatura corporea
- Cambiamenti attorno al sito d'iniezione, come gonfiore, infiammazione, lividi, calore, eruzione cutanea o cambiamento di colore
- Cambiamenti nel sangue che potrebbero causare stanchezza o ridurre la capacità di combattere le infezioni
- Aumento degli enzimi epatici nel sangue (risulteranno dagli esami del sangue)
- **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta, si rivolga al medico.**

Effetti indesiderati non comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Orticaria
- Cambiamenti nel sangue che potrebbero causare lividi o sanguinamento inspiegati.
- **Se uno qualsiasi di questi effetti indesiderati si manifesta, si rivolga al medico.**

Altri effetti indesiderati

(frequenza non nota - la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Ipertensione arteriosa polmonare: Una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. L'ipertensione arteriosa polmonare è stata osservata in vari momenti durante il trattamento, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con prodotti a base di interferone-beta.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Plegridy

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

- Conservi Plegridy nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Apra la confezione soltanto quando le occorre la nuova penna.
- **Conservare in frigorifero**, a una temperatura compresa tra 2° e 8°C.
 - Non congelare. Getti via il Plegridy che viene accidentalmente congelato.
- Plegridy può essere conservato fuori dal frigorifero a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 30 giorni, ma deve essere conservato **lontano dalla luce**.
 - Le confezioni possono essere tolte dal frigorifero e poi rimesse in frigorifero più di una volta, se necessario.

- Si accerti che il tempo trascorso dalle penne fuori dal frigorifero **non sia superiore a un totale di 30 giorni**.
 - Getti via qualsiasi penna tenuta fuori dal frigorifero per più di 30 giorni.
 - In caso di incertezza sul numero di giorni in cui una penna è rimasta fuori dal frigorifero, getti via la penna.
- Non usi questo medicinale se nota uno dei seguenti:
 - Se la penna è rotta.
 - Se la soluzione è colorata, torbida o sono visibili particelle in sospensione.
 - Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Plegridy

Il principio attivo è: peginterferone beta-1a.

Ciascuna penna preriempita da 63 microgrammi contiene 63 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna penna preriempita da 94 microgrammi contiene 94 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Ciascuna penna preriempita da 125 microgrammi contiene 125 microgrammi di peginterferone beta-1a in 0,5 ml di soluzione iniettabile.

Gli altri componenti sono: sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, L-arginina cloridrato, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Plegridy e contenuto della confezione

Plegridy è una soluzione iniettabile limpida e incolore in una penna preriempita.

Dimensioni della confezione:

- La Confezione di inizio trattamento di Plegridy contiene una penna preriempita arancione da 63 microgrammi e una penna preriempita blu da 94 microgrammi.
- Le penne grigie da 125 microgrammi sono fornite in una confezione contenente due o sei siringhe preriempite.

In tutte le confezioni gli aghi sono fissati alle penne pronte per eseguire le iniezioni.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

Biogen Denmark A/S
☎ +45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain S.L.
☎ +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
☎ +385 1 230 34 46

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
☎ +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 1 899 9883

Malta

Pharma. MT Ltd..
☎ +356 21337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 34008

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +3572 2 769946

Latvija

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

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese AAAA}>.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.




7. Istruzioni per iniettare Plegridy**PRIMA DI INIZIARE**

Legga queste istruzioni per l'uso prima di iniziare a usare Plegridy e ogni volta che riceve una nuova confezione. Queste informazioni non sostituiscono la consultazione con il medico o l'infermiere sulla sua condizione medica o sul trattamento.

Prima di usare per la prima volta Plegridy Pen, il medico o infermiere (o la persona che l'assiste) deve mostrarle come preparare e iniettare Plegridy Pen correttamente.

Schema posologico

Plegridy è una penna monouso. Non può essere riutilizzata. Selezioni la corretta Plegridy Pen da una confezione. Plegridy Pen Confezione di inizio trattamento contiene le prime due iniezioni per regolare gradualmente la dose.

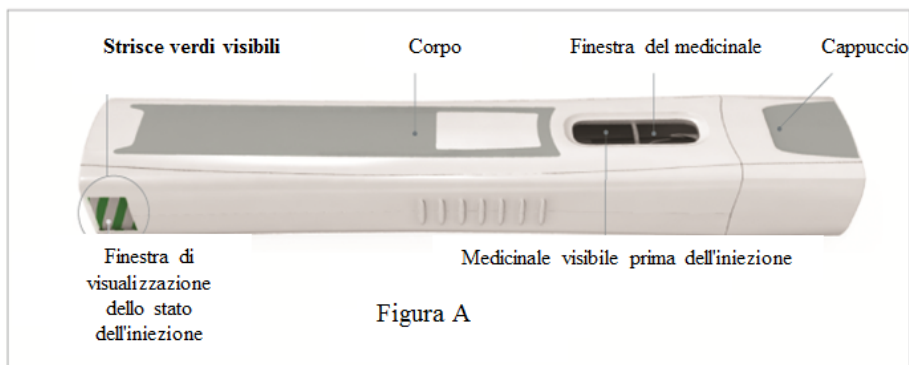
Quando	Quale dose	Quale confezione
Giorno 0 (63 microgrammi)	Prima iniezione: 63 microgrammi, selezionare penna arancione	 CONFEZIONE DI INIZIO TRATTAMENTO 
Giorno 14 (94 microgrammi)	Seconda iniezione: 94 microgrammi, selezionare penna blu	
Giorno 28 e poi successivamente ogni due settimane (125 microgrammi)	Iniezione della dose piena: 125 microgrammi, selezionare penna grigia	 CONFEZIONE DA 125 MICROGRAMMI

Non usi più di una penna preriempita per ciascun periodo di 14 giorni (ogni 2 settimane).

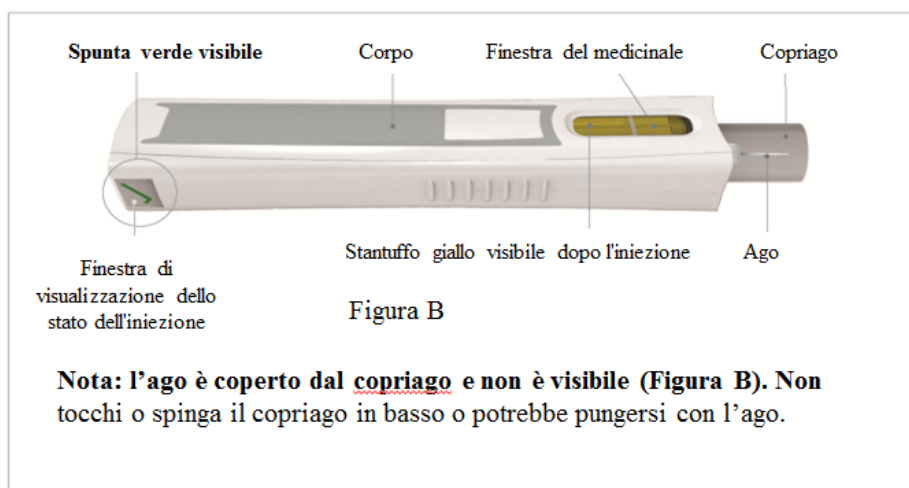
PREPARAZIONE PER L'INIEZIONE

Impari a conoscere le caratteristiche della penna

Prima dell'uso (Figura A)



Dopo l'uso (Figura B)



Preparazione della superficie di lavoro

Trovi una superficie piatta, pulita e ben illuminata come un tavolo e raccolga tutti i materiali necessari per autoiniettarsi o per ricevere l'iniezione

Raccolta di tutti i materiali necessari. Per eseguire l'iniezione saranno necessari i seguenti materiali:

- Salviettina imbevuta di alcol
- Garza
- Benda / cerotto adesivo
- Un contenitore resistente alle punture per lo smaltimento delle penne usate

Prelievo dal frigorifero

Prelevi 1 confezione di Plegridy dal frigorifero e scegli la penna preriempita appropriata dalla confezione. Rimetta la confezione in frigorifero dopo aver rimosso la prima penna. Se non è disponibile un frigorifero, vedere paragrafo 5 "Come conservare Plegridy".

Controllo della confezione e della penna

Controlli la data di scadenza stampata sulla penna (Figura C) e sulla scatola. Non usi la penna dopo la data di scadenza.

Lasci che Plegridy si riscaldi a temperatura ambiente prima di eseguire l'iniezione. Sono necessari circa 30 minuti.

Non usi sorgenti esterne di calore, come acqua calda, per riscaldare Plegridy Pen.

Controllo di Plegridy Pen

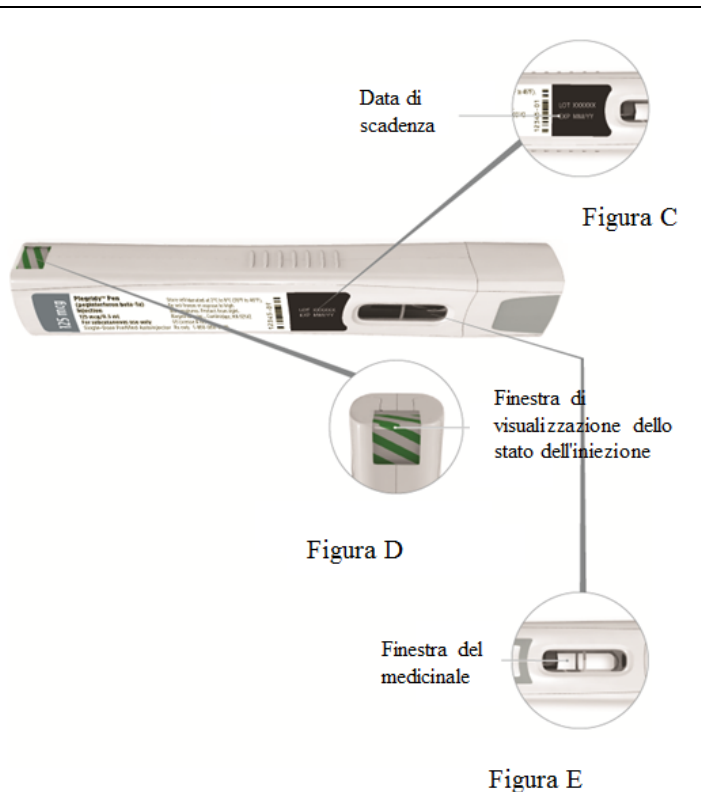
Controlli lo stato dell'iniezione. Si accerti che siano visibili le strisce verdi (Figura D).

Non usi la penna se le strisce verdi non sono visibili nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione.

Controlli che il liquido sia limpido e incolore nella finestra di visualizzazione del medicinale (Figura E).

Non usi Plegridy Pen se il liquido è colorato, torbido o contiene particelle in sospensione.

Potrebbe vedere una bolla. Questo è normale.



ESECUZIONE DELL'INIEZIONE

Plegridy Pen è utilizzato per l'iniezione sotto la pelle (*iniezione sottocutanea*).

Inietti Plegridy Pen esattamente come il medico o infermiere le ha mostrato.

Non esegua l'iniezione in un'area del corpo dove la pelle è irritata, arrossata, livida, infetta o cicatrizzata in qualsiasi modo. Alterni i siti che usa per le iniezioni. Non usi lo stesso sito d'iniezione per iniezioni consecutive.

Non rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto a eseguire l'iniezione.

Si lavi le mani con acqua e sapone.

1. Selezione del sito d'iniezione

Plegridy Pen deve essere iniettato nella coscia, nell'addome o nella parte posteriore del braccio.

Selezioni un sito d'iniezione e pulisca la pelle con una salviettina imbevuta di alcol.

Lasci asciugare il sito d'iniezione prima di iniettare la dose.

Non tocchi nuovamente questa area prima di eseguire l'iniezione.



Figura F

2. Rimozione del cappuccio (Figura G)

Tolga completamente il cappuccio e lo getti via. Non rimetta il cappuccio a Plegridy Pen.

L'ago è coperto dal copriago e non è visibile. Non tocchi o spinga il copriago in basso o potrebbe pungersi con l'ago. Una volta rimosso il cappuccio, Plegridy Pen è pronta per l'iniezione.

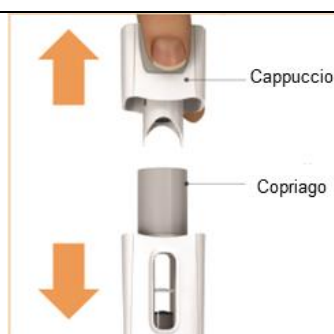


Figura G

3. Posizionamento della penna e controllo (Figura H)

Metta in posizione Plegridy Pen sul sito prescelto per l'iniezione.
Deve mantenere Plegridy Pen a un angolo di 90° rispetto al sito d'iniezione in modo da poter vedere le strisce verdi nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione.

Non usi Plegridy Pen se non vede le strisce verdi nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione.

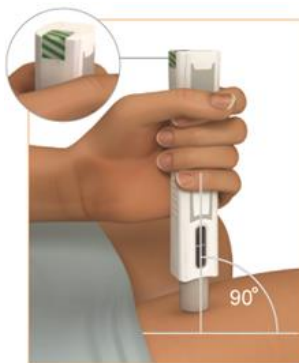


Figura H

4. Iniezione del medicinale (Figura I)

Prema la penna sul sito d'iniezione e la mantenga in posizione. La pressione sulla penna verso il basso fa inserire l'ago e inizia automaticamente l'iniezione.

Non sollevi la penna.
Non effettui alcun movimento fino a quando l'iniezione non è stata completata.
Continui a premere saldamente, senza muoversi durante il processo di iniezione.

Attenda fino a quando si ferma il clic e compare il segno verde di spunta.



Figura I

Durante il processo di iniezione (Figura J):

- Plegridy Pen clicca diverse volte.
- Le strisce verdi si spostano nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione.

I clic della penna si arrestano quando l'iniezione è completa. Questo dovrebbe richiedere circa 5 secondi.

Si accerti che il segno di spunta verde sia comparso nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione.



Figura J

5. Rimozione della penna dal sito d'iniezione (Figura K)

Sollevi Plegridy Pen dal sito d'iniezione. Il copriago si estende coprendo l'ago completamente.



Figura K

DOPO L'INIEZIONE

Cura del sito d'iniezione

Applichi una pressione sul sito d'iniezione per qualche secondo usando una garza sterile.

Se è presente del sangue, pulisca il sito d'iniezione dal sangue.

Applichi un cerotto adesivo, se necessario.

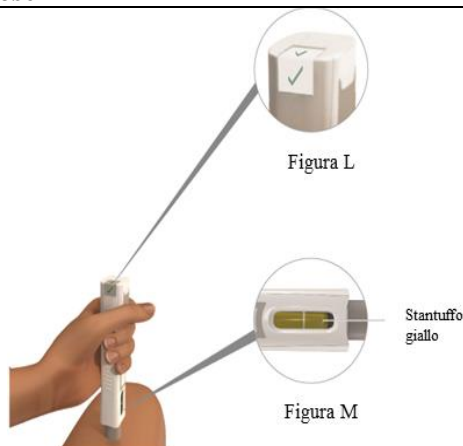
Conferma della somministrazione della dose

Controlli la finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione. Deve vedere il segno di spunta verde nella finestra di visualizzazione dello stato dell'iniezione (Figura L).

Controlli la finestra di visualizzazione del medicinale. Deve vedere uno stantuffo giallo nella finestra di visualizzazione del medicinale (Figura M)

Uno stantuffo giallo esteso indica che tutta la dose è stata effettivamente somministrata.

Non usi nuovamente la penna.



Smaltimento della penna

Getti via Plegridy Pen usata in un contenitore sicuro speciale, come un contenitore per rifiuti taglienti.

Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere sul modo giusto per gettare via il contenitore.

Registrazione della data e della posizione

Registri la data e la posizione di ciascuna iniezione.

Per le iniezioni effettuate con la Confezione di inizio trattamento, può usare la tabella apposita stampata all'interno del coperchio della Confezione di inizio trattamento.

Controllo del sito d'iniezione

Dopo 2 ore, controlli il sito d'iniezione per rilevare la presenza di possibile arrossamento, gonfiore o indolenzimento.

Se ha una reazione cutanea che non scompare entro qualche giorno, si rivolga al medico o all'infermiere.

Avvertenze generali

Non usi nuovamente Plegridy Pen.

Non condivida Plegridy Pen.