

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PLEGRIDY 125 mcg/0,5 ml SC Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem
Steril

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 125 mikrogramlık kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi 0,5 mL enjeksiyonluk çözelti içerisinde 125 mikrogram peginterferon beta-1a* içerir.

Doz miktarı peginterferon beta-1a molekülünün interferon beta-1a kısmını göstermektedir ve PEG kısmı dikkate alınmamıştır.

*Etkin madde olan peginterferon beta-1a, interferon beta-1a'nın kovalent konjugatıdır ve bir O-2-metilpropionaldehid bağlantısı kullanılarak 20.000 Dalton (20 kDa) metoksi poli(etilenglikol) ile birlikte Çin Hamsteri Over Hücrelerinde üretilmektedir.

Bu tıbbi ürünün potansi aynı terapötik sınıftaki bir başka pegile ya da non-pegile protein ile karşılaştırılmamalıdır. Daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 5.1

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz ve berrak çözelti, pH 4,5-5,1

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PLEGRIDY erişkin hastalardaki relapsing remitting multipl skleroz tedavisi için endikedir. (bkz. bölüm 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi multipl skleroz tedavisi konusunda deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

PLEGRIDY'nin plasebo karşısında üstünlüğü gösterilmiştir. PLEGRIDY ile pegile olmamış interferon beta'nın doğrudan karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır ve pegile olmamış interferon beta'dan PLEGRIDY'ye geçiş sonrasında etkililik verisi mevcut değildir. Hastalarda pegile olan ve olmayan interferonlar arasında geçiş yaparken bu dikkate alınmalıdır. (bkz. bölüm 5.1)

Pozoloji

PLEGRIDY için önerilen doz 125 mikrogram her 2 haftada bir (14 günde bir) subkutan (cilt altı) enjeksiyondur.

Tedavinin başlatılması

Genellikle tedavide ilk doz olarak 63 mikrogram önerilir (0. Gün) ve 2. Dozda (14. Gün) 94 mikrograma çıkılır. Üçüncü dozda (28. Gün) 125 mikrogramlık tam doza ulaşılır ve tedavi tam dozla (125 mikrogram) her 2 haftada bir (14 günde bir) bu şekilde devam ettirilir (bkz. Tablo 1). İlk 2 dozu (63 mikrogram ve 94 mikrogram) içeren bir Başlangıç Paketi mevcuttur.

Tablo 1: Başlangıçta titrasyon çizelgesi

Doz	Zaman *	Miktar (mikrogram)	Kalem etiketi
Doz 1	0. gün	63	Turuncu
Doz 2	14. gün	94	Mavi
Doz 3	28. gün	125 (tam doz)	Gri

*Her 2 haftada bir doz uygulaması (14 günde bir).

Tedavinin başlangıcındaki doz titrasyonu, interferon tedavilerinin başlangıcında görülebilen grip benzeri semptomları azaltmaya yardımcı olabilir. İnterferon tedavisi sırasında bazen görülebilen grip benzeri semptomların önlenmesi ya da azaltılmasında profilaktik ve eş-zamanlı anti-enflamatuvar, analjezik ve/veya antipiretik tedavi kullanımı yararlı olabilir (bkz. bölüm 4.8).

Eğer bir doz atlandıysa, atlanan dozun en kısa sürede uygulanması gerekir.

- Planlanmış bir sonraki doza kadar süre 7 gün ya da daha uzunsa: Hasta atlanan dozu hemen uygulamalıdır. Ardından tedaviye bir sonraki planlanmış dozla devam edilebilir.
- Planlanmış bir sonraki doza kadar süre 7 günden az ise: Hasta atlanmış dozu uygulayarak 2-haftalık doz çizelgesine yeniden başlamalıdır. Hasta iki doz PLEGRIDY'i birbiri arasında 7 günden az süreyle uygulamamalıdır.

Uygulama şekli

PLEGRIDY subkutan kullanım içindir.

Hastaların kullanıma hazır kalem ile subkutan enjeksiyonları doğru teknikle yapabilmeleri için bir sağlık çalışanından eğitim almaları önerilir. Hastalara subkutan enjeksiyon bölgelerini değişimli kullanmaları tavsiye edilir. Subkutan enjeksiyonlar genellikle karın, kol ve uyluk bölgesine yapılır.

Her bir PLEGRIDY kullanıma hazır kalem iğnesi ile birlikte gelir. Kullanıma hazır kalemler yalnızca tek kullanımlıktır ve kullanıldıktan sonra atılmalıdır.

Tıbbi ürünleri kullanmadan ya da uygulamadan önce alınması gereken önlemler

Buzdolabından çıkarıldıktan sonra PLEGRIDY enjeksiyon öncesinde oda sıcaklığına gelene kadar bekletilmelidir (yaklaşık 30 dakika). Sıcak su gibi ısı kaynakları PLEGRIDY'i ısıtmak için kullanılmamalıdır.

PLEGRIDY kullanıma hazır kalemi kullanabilmek için enjeksiyon durumunu gösteren pencerede yeşil şeritleri görmeniz gerekir. Renklenmiş, bulanık, ya da parçacık içeren PLEGRIDY kalemler kullanılmamalıdır. İlaç içindeki sıvı berrak ve renksiz olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Çalışma verilerine göre hafif, orta ve ağır ve son evre renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda PLEGRIDY çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

PLEGRIDY'nin 0-18 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlardaki etkililik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

PLEGRIDY'nin 65 yaş üzerindeki hastalardaki etkililik ve güvenliliği, klinik çalışmalara yaşlı hastaların kısıtlı katılımından ötürü yeterince değerlendirilmiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Doğal ya da rekombinant interferon beta ya da peginterferona ya da bölüm 6.1'de listelenmiş ürün bileşiminde yer alan maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite.
- Ağır depresyonu ve/veya intihar düşünceleri olan hastalar (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Hepatik hasar

İnterferon beta grubu ilaçların kullanımı sırasında serum hepatik transaminaz düzeylerinde artış, hepatit, otoimmün hepatit ve nadir bazı hepatik yetmezlik vakaları bildirilmiştir. PLEGRIDY kullanımı sırasında hepatik enzim artışı gözlenmiştir. Hastalar hepatik hasar yönünden izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Depresyon

Depresif bozukluk öyküsü olan hastalarda PLEGRIDY kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.3). Multipl sklerozlu hastalarda depresyon sıklığı daha yüksektir ve interferon kullanımıyla ilişkili depresyon görülebilir. Hastalardan depresyon ve/veya intihar düşüncesi semptomlarını hekimlerine hemen bildirmeleri istenmelidir.

Depresyon gelişen hastalar terapi sırasında yakından izlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. PLEGRIDY tedavisinin kesilmesi de düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Hipersensitivite reaksiyonları

PLEGRIDY dahil interferon beta tedavisi sırasında nadir bir komplikasyon olarak anafilaksi vakaları dahil ciddi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Hastalara, eğer anafilaksi ya da ciddi hipersensitivite belirtileri ve semptomları yaşarlarsa, PLEGRIDY'yi bırakmaları ve derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir. PLEGRIDY ile tedaviye tekrar başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8.).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Subkutan interferon beta kullanımı sırasında enjeksiyon bölgesinde nekroz dahil olmak üzere enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde riskini en aza indirmek için hastalara aseptik enjeksiyon tekniği öğretilmelidir. Özellikle enjeksiyon bölgesinde reaksiyon gelişen hastalarda, hastanın kendi kendine enjeksiyon yapma tekniği periyodik olarak değerlendirilmelidir. Ciltte çatlak ile birlikte enjeksiyon bölgesinde şişme ya da sıvı akıntısı olduğunda hastanın doktoruyla konuşması tavsiye edilmelidir. Klinik çalışmalarda PLEGRIDY kullanan bir hastada enjeksiyon bölgesinde nekroz gelişmiştir. Tek bölgedeki nekroz sonrasında tedaviyi kesip kesmeme kararı nekrozun yaygınlığına bağlıdır (bkz. bölüm 4.8).

Periferik kan sayımlarında azalma

İnterferon beta alan hastalarda nadir görülen pansitopeni ve ağır trombositopeni dahil olmak üzere tüm hücre dizilerinde periferik kan sayımlarında azalma bildirilmiştir. Ağır ve nadir nötropeni ve trombositopeni dahil olmak üzere sitopeniler PLEGRIDY tedavisi uygulanan hastalarda gözlenmiştir. Hastalar periferik kan sayımlarındaki azalma bulgu ve belirtileri açısından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Renal ve üriner bozukluklar

Nefrotik sendrom (sınıf etkisi)

İnterferon beta ürünleri tedavi sırasında kolabe olan fokal segmental glomerülosklerozi (FSGS), minimal değişiklik hastalığı (MCD), membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) ve membranöz glomerülopati (MGN) dahil farklı türde nefropatlere bağlı nefrotik sendrom vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar tedavi sırasında değişik zaman noktalarında bildirilmiştir ve interferon beta tedavisi başlatıldıktan sonra birkaç yıl içerisinde gelişebilmektedir. Özellikle renal hastalık riski daha yüksek olan kişilerde renal disfonksiyona ait erken bulgu ve belirtilerin (örn. ödem, proteinüri) düzenli olarak izlenmesi önerilir. Nefrotik sendrom hemen tedavi edilmeli ve PLEGRIDY tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Ağır renal yetmezlik

Ağır renal yetmezliği olan hastalara PLEGRIDY uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Trombotik mikroanjiyopati (TMA) (sınıf etkisi)

İnterferon beta ürünleriyle tedavi sırasında fatal vakalar dahil olmak üzere trombotik trombositopenik purpura (TTP) ya da hemolitik üremik sendrom (HUS) gibi TMA vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar tedavi sırasında değişik zaman noktalarında ortaya çıkmıştır ve interferon beta tedavisi başlatıldıktan sonra birkaç hafta ile birkaç yıl arasında değişen bir sürede görülebilmektedir. Erken klinik bulgular arasında yeni başlayan hipertansiyon, trombositopeni, ateş, merkezi sinir sistemi semptomları (konfüzyon, parezi) ve böbrek fonksiyonlarında bozulma bulunmaktadır. TMA düşündüren laboratuvar bulguları ise şunlardır: trombosit sayısında azalma, serum laktat dehidrojenaz düzeyinde (LDH) hemolize bağlı artış ve periferik kan yaymasında şistiositler (eritrosit fragmentasyonu). Bu nedenle TMA'ya ait klinik bulgular saptandığında trombosit sayısı, serum LDH, kan yayması ve renal fonksiyon testleri gibi ek testler önerilir. TMA tanısı konulduğunda hemen tedavi başlatılmalıdır (plazma değişimi düşünülmelidir) ve PLEGRIDY tedavisinin hemen bırakılması önerilir.

Laboratuvar bozuklukları

İnterferon kullanımına bağlı laboratuvar bozuklukları görülebilmektedir. Multipl skleroz hastalarının takibinde normal olarak istenen laboratuvar testlerine ek olarak PLEGRIDY tedavisinin başlatılmasından önce ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla tam kan sayımı ve periferik yayma, trombosit sayımı, ve karaciğer fonksiyon testleri (örn. aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)) yapılmalıdır. Ardından klinik semptomlar yoksa bu testlere periyodik olarak devam edilebilir.

Miyelosupresyonu olan hastalarda tam kan sayımı ve periferik kan yayması ile birlikte trombosit sayımlarının daha sık takip edilmesi gerekebilir.

İnterferon beta ürünlerinin kullanımı sırasında hipo- ve hiper-tiroidizm bildirilmiştir. Tiroid disfonksiyon öyküsü olan hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin düzenli olarak veya klinik endikasyona göre takip edilmesi önerilir.

Nöbetler

Epilepsi öyküsü olan, anti-epileptik kullanan ve özellikle de anti-epileptiklerle yeterli epilepsi kontrolü sağlanamayan hastalarda PLEGRIDY tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Kardiyak hastalıklar

İnterferon beta alan hastalarda kardiyak hastalıkta kötüleşme bildirilmiştir. PLEGRIDY (her 2 haftada bir 125 mcg) ve plasebo grupları arasında kardiyovasküler olay insidansı açısından farklılık saptanmamıştır (her iki grupta da %7). ADVANCE çalışmasında PLEGRIDY kullanan hastalarda herhangi bir ciddi kardiyovasküler olay bildirilmemiştir. Yine de daha önceden ciddi kardiyak hastalığı olan kişilerin (örn. konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ya da aritmi) kardiyak durumun kötüleşmesi açısından özellikle tedavinin başlangıcında izlenmesi gerekir.

İmmünojenite

Hastalar PLEGRIDY'ye karşı antikor geliştirebilmektedir. İki yıla kadar PLEGRIDY ile tedavi edilmiş olan hastalara ait verilere göre bunların %1'den azında (5/715) peginterferon beta-1a'nın interferon beta-1a kısmına karşı kalıcı nötralizan antikorlar gelişmiştir. Nötralizan antikorların klinik etkililiği azaltma potansiyelleri vardır. Ancak peginterferon beta-1a'nın interferon kısmına karşı antikor gelişimi klinik etkililik veya güvenlik üzerinde fark edilebilir bir etkiye yol açmamıştır; ancak immünojenite insidansının düşük olması nedeniyle ancak kısıtlı analiz gerçekleştirilebilmiştir.

Hastaların %3'ü (18/681) peginterferon beta-1a'nın PEG kısmına karşı kalıcı antikor geliştirilmiştir. Gerçekleştirilen klinik çalışmada peginterferon beta-1a'nın PEG kısmına karşı antikor gelişimi güvenlik ya da klinik etkililik üzerinde bir etkiye yol açmamıştır (yıllık bazda hesaplanmış nüks oranı, MRI lezyonları ve disfonksiyon progresyonu dahil).

Hepatik yetmezlik

Ağır hepatik yetmezliği olan hastalarda PLEGRIDY tedavisi sırasında dikkatli olunmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. İnterferonlar hepatik hasarla ilişkili diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında hastalar hepatik hasar bulguları açısından takip edilmeli ve dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2).

Sodyum içeriği

Her bir kalemde 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum olduğundan, bu ürün esasen “sodyum içermez” kabul edilebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması düzenlenmemiştir. Klinik çalışmalarda multipl skleroz hastalarının nüksler sırasında PLEGRIDY ve kortikosteroidleri birlikte kullanabilecekleri görülmüştür. İnterferonların insan ve hayvanlarda sitokrom P450-bağımlı hepatik enzimlerin aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. PLEGRIDY ile terapötik indeksi dar olan ve büyük ölçüde

hepatik sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilen ilaçların birlikte kullanımı sırasında (örn. bazı antiepileptikler ve antidepresanlar) dikkatli olunmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar PLEGRIDY kullanımı sırasında gebeliği önlemeyi seçerlerse uygun kontraseptif yöntemleri kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda PLEGRIDY kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kayıtlardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen büyük miktarda veri (1.000'den fazla hamilelik sonucu), interferon betaya doğum öncesi maruziyetten sonra ya da gebeliğin ilk üç ayında maruz kalma durumundan sonra majör konjenital anomalilerin artma riski olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, ilk trimesterde maruz kalma süresi belirsizdir, çünkü veriler hamilelik sırasında interferon beta kullanımı kontrendike olduğunda toplanmış ve hamilelik tespit edildiğinde ve/veya doğrulandığında tedavi muhtemelen kesilmiştir. İkinci ve üçüncü trimesterde maruz kalma deneyimi çok sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre spontan abortus için olası bir artış riski vardır (bkz. Bölüm 5.3). İnterferon betaya maruz kalan gebe kadınlarda spontan abortus riski şu anda mevcut olan verilere dayanarak yeterince değerlendirilememektedir, ancak veriler şu ana kadar artan bir risk göstermemektedir.

Klinik olarak gerekirse, PLEGRIDY kullanımı hamilelik sırasında düşünülebilir. İlacın kullanımına karar verirken anne ve çocuk üzerindeki olası riskin yararı dikkate alınmalıdır.

Laktasyon dönemi

Peginterferon beta-1a'nın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnterferon beta-1a'nın anne sütüne aktarılması ile ilgili sınırlı bilgi, interferon betanın kimyasal/fizyolojik özellikleri ile birlikte, insan sütüne geçen interferon beta-1a seviyelerinin ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir. Emzirilen yenidoğan/infant üzerinde zararlı bir etki beklenmemektedir.

PLEGRIDY emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Peginterferon beta-1a'nın insan fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Hayvanlarda çok yüksek dozlarda anovülasyon etkisi gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Peginterferon beta-1a'nın hayvanlarda erkek fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PLEGRIDY'nin araç ve makine kullanımı üzerinde hiçbir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Her 2 haftada bir subkutan enjeksiyon olarak uygulanan 125 mikrogram PLEGRIDY için en yaygın bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) (plaseboya göre daha yüksek insidans) arasında enjeksiyon bölgesinde eritem, influenza benzeri hastalık, pireksi, baş ağrısı, miyalji, titreme, enjeksiyon bölgesinde ağrı, asteni, enjeksiyon bölgesinde kaşıntı ve artralji bulunmaktadır. Her 2 haftada bir subkutan yolla 125 mikrogram PLEGRIDY ile tedavi edilen hastalarda tedavinin bırakılmasına en sık yol açan advers reaksiyon influenza benzeri hastalıktır (< %1).

Advers reaksiyonların listelendiği tablo

Klinik çalışmalarda, toplamda 1468 hasta 278 haftaya kadar tam maruziyetle 4217 hasta-yılına eşdeğer PLEGRIDY almıştır. 1285 hasta en az 1 yıl, 1124 hasta en az 2 yıl, 947 hasta en az 3 yıl ve 658 hasta en az 4 yıl PLEGRIDY ile tedavi almıştır. ADVANCE çalışmasının randomize, kontrollü olmayan fazında (2. Yıl) ve ATTAIN çalışmasının (4 yıla kadar tedavi alınmıştır) uzatma fazındaki deneyim, ADVANCE çalışmasının 1 yıl süreli plasebo kontrollü fazındaki deneyim ile uyumludur.

Tabloda her 2 haftada bir subkutan yolla 125 mikrogram PLEGRIDY ile tedavi edilen 512 hastadaki ve 48 haftaya kadar plasebo alan 500 hastadaki advers reaksiyonlar (insidansı plasebonun üzerinde olan ve mantıksal bir sebep-sonuç ilişkisi çerçevesinde gerçekleşmiş olan) ve pazarlama sonrası veriler özetlenmiştir.

Advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfı çerçevesinde tercih edilen MedDRA terimleri olarak sunulmuştur. Aşağıdaki advers reaksiyonların insidansı belirtilen sıklık kategorilerine göre gösterilmektedir:

- Çok yaygın ($\geq 1/10$)
- Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)
- Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$)
- Seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$)
- Çok seyrek (< 10.000)
- Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilemiyor).

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık Kategorisi
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni	Yaygın olmayan
	Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom * dahil trombotik mikroanjiyopati	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anjiyoödem	Yaygın olmayan
	Hipersensitivite	
	Anafilaksi ¹	Bilinmiyor
Psikiyatrik bozukluklar	Depresyon	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Nöbet	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Pulmoner arteriyel hipertansiyon †	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıkları	Bulantı	Yaygın
	Kusma	
Deri ve cilt altı doku hastalıkları	Alopesi ^s	Yaygın
	Kaşıntı	
	Ürtiker	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku hastalıkları	Miyalji	Çok yaygın
	Artralji	
Böbrek ve idrar hastalıkları	Nefrotik sendrom, glomerüloskleroz	Seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi ilişkin hastalıklar	İnfluenza benzeri hastalık	Çok yaygın
	Pireksi	
	Titreme	
	Enjeksiyon bölgesinde eritem	
	Enjeksiyon bölgesinde ağrı	
	Enjeksiyon bölgesinde pruritus	
	Asteni	
	Hipertermi	Yaygın
	Enjeksiyon bölgesinde enflamasyon	
	Ağrı	
	Enjeksiyon bölgesinde hematoma	
	Enjeksiyon bölgesinde şişme	
	Enjeksiyon bölgesinde ödem	
	Enjeksiyon bölgesinde döküntü	
	Enjeksiyon bölgesinde ısı	
	Enjeksiyon bölgesinde renk değişikliği	
	Enjeksiyon bölgesinde nekroz	Seyrek
Araştırmalar	Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın
	Aspartat aminotransferaz artışı	
	Gamma-glutamil transferaz artışı	
	Lökosit sayısında azalma	
	Hemoglobinde azalma	
	Vücut sıcaklığında artış	
	Trombosit sayısında azalma	Yaygın olmayan

*İnterferon beta ürünler için sınıf etiketi (bkz. bölüm 4.4)

†İnterferon ürünleri için sınıf etiketi, bkz. aşağıda Pulmoner arteriyel hipertansiyon

§ İnterferon ürünleri için sınıf etiketi

¹ Yalnızca pazarlama sonrası deneyim sırasında ortaya çıkan advers reaksiyonlar

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Grip benzeri semptomlar

Her 2 haftada bir 125 mikrogram PLEGRIDY alan hastaların %47'sinde ve plasebo grubundaki hastaların %13'ünde influenza benzeri semptomlar görülmüştür. Grip benzeri semptomların insidansı (örn. influenza benzeri hastalık, titreme, hiperpireksi, kas iskelet ağrısı, miyalji, ağrı, pireksi) tedavinin başlangıcında en yüksek bulunmuş ve ilk 6 ayda genellikle azalmıştır. İnfluenza benzeri semptomlar bildiren hastaların %90'ı bunların hafif-orta şiddette olduğunu belirtmiştir. Bunlardan hiç biri ciddi bulunmamıştır. ADVANCE çalışmasının plasebo kontrollü fazında PLEGRIDY kullanmış olan hastaların %1'den azı tedaviyi influenza benzeri semptomlar nedeniyle bırakmıştır. Açık uçlu bir çalışmada interferon beta tedavisini PLEGRIDY ile değiştiren hastalarda profilaktik olarak tedavi edilen grip benzeri semptomların başlangıcı ve süresi değerlendirildi. Grip benzeri semptom gösteren hastalarda, başlangıç için ortalama süre enjeksiyondan sonraki 10 saattir (çeyrekler arası aralık, 7-16 saat) ve ortalama süre 17 saattir (çeyrekler arası aralık, 12-22 saat).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

İki haftada bir 125 mikrogram PLEGRIDY kullanan hastaların %66'sında enjeksiyon bölgesi reaksiyonu bildirilmiş (örn. eritem, ağrı, kaşıntı ya da ödem) ve bu oran plasebo grubunda %11 olarak bulunmuştur. Eritem enjeksiyon bölgesinde en yaygın bildirilen reaksiyondur. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu bildiren hastaların %95'i bu reaksiyonun şiddetini hafif-orta olarak belirtmiştir. Klinik çalışmalarda PLEGRIDY kullanan 1468 hastadan birinde enjeksiyon bölgesinde nekroz gelişmiş ve standart tedaviyle iyileşmiştir.

Hepatik transaminaz bozuklukları

Plasebo ile karşılaştırıldığında PLEGRIDY grubunda hepatik transaminaz artış insidansı daha yüksek bulunmuştur. Enzim artışlarının büyük bölümü normal üst sınırı (NÜS) 3 katından az bulunmuştur. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyinde $> 5 \times$ NÜS artış olanların oranı plasebo gruplarında %1 ve $< \%1$ ve PLEGRIDY gruplarında ise sırasıyla %2 ve $< \%1$ olarak belirlenmiştir. Klinik çalışmalarda PLEGRIDY almaya başlamadan önce karaciğer test bozukluğu olan iki hastada serum hepatik transaminaz artışıyla birlikte bilirubin artışı görülmüştür. Her iki vakada da PLEGRIDY tedavisinin kesilmesiyle birlikte değerler normale dönmüştür.

Hematolojik bozukluklar

PLEGRIDY kullanan hastaların %7'sinde ve plasebo grubundaki hastaların %1'inde lökosit sayısında $< 3,0 \times 10^9/L$ düzeyinde azalma görülmüştür. PLEGRIDY grubundaki hastaların ortalama lökosit sayıları normal sınırlarda kalmıştır. Lökosit sayısındaki azalmalar enfeksiyon ya da ciddi enfeksiyon riskindeki artışla ilişkili bulunmamıştır. PLEGRIDY tedavisi uygulanan hastalar ve plasebo grubundaki hastalar klinik önem taşıma potansiyeli bulunan

aşağıdaki hematolojik parametreler açısından benzer bulunmuştur: lenfosit sayımı $< 0,5 \times 10^9/L$ ($< \%1$), nötrofil sayımı $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ($< \%1$), ve trombosit sayımı $\leq 100 \times 10^9/L$ ($\leq \%1$).

PLEGRIDY tedavisi gören grupta iki ciddi vaka bildirilmiştir: bir hastada ($< \%1$) ağır trombositopeni (trombosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$) ve diğer bir hastada ($< \%1$) ağır nötropeni (nötrofil sayısı $< 0,5 \times 10^9/L$) gelişmiştir. Her iki hastada da PLEGRIDY tedavisi kesildikten sonra hücre sayıları normale dönmüştür. PLEGRIDY tedavisi uygulanan hastaların ortalama eritrositlerinde hafif azalma kaydedilmiştir. PLEGRIDY ve plasebo gruplarındaki hastalarda RBC sayımlarında klinik olarak anlamlı olma potansiyeli taşıyan azalma ($< 3,3 \times 10^{12}/L$) insidansı benzer bulunmuştur.

Hipersensitivite reaksiyonları

Her iki haftada bir 125 mikrogram PLEGRIDY ile tedavi uygulanan hastaların %16'sında ve plasebo hastalarının %14'ünde hipersensitivite reaksiyonu bildirilmiştir. Ciddi hipersensitivite reaksiyonu oranı PLEGRIDY grubunda %1'den azdır (örn. anjiyoödem, ürtiker) ve bunlar anti-histamin ve/veya kortikosteroid tedavisinden sonra hızla iyileşmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, PLEGRIDY uygulamasının ardından, anafilaksi vakaları (sıklığı bilinmeyen) dahil olmak üzere ciddi hipersensitivite olayları bildirilmiştir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

İnterferon beta ürünlerinin kullanımı sırasında pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gelişen vakalar bildirilmiştir. Bu olaylar interferon beta tedavisinin başlatılmasını izleyen tarihten sonra birkaç yıla varan sürelerde gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda hastalar gözlem için hastaneye yatırılabilir ve uygun destekleyici tedavi verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar; immün-uyarıcılar; interferonlar.

ATC kodu: L03AB13

PLEGRIDY tek ve lineer bir 20.000 Da motaksi poli(etilenglikol)-O-2-metilpropionaldehid (20 kDa mPEG-O-2 metilpropionaldehid) molekülü ile konjuge edilmiş bir interferon beta-1a'dır;

substütisyon derecesi 1 mol polimer/mol protein şeklindedir. Ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 44 kDa'dır ve protein kısmı bunun yaklaşık 23 kDa'sını oluşturmaktadır.

Etki mekanizması

Multipl sklerozda (MS) peginterferon beta-1a'nın etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. PLEGRIDY hücre yüzeyindeki tip I interferon reseptörüne bağlanarak interferona-yanıt veren gen ekspresyonunun regülasyonuna yol açan bir dizi hücre içi olay başlatır. PLEGRIDY'nin aracılık edebildiği biyolojik etkiler arasında anti-enflamatuvar sitokinlerin (örn. IL-4, IL-10, IL-27) yukarı yönlü regülasyonu ve pro-enflamatuvar sitokinlerin (örn. IL-2, IL-12, IFN-gamma, TNF-alfa) aşağı yönlü regülasyonuna ek olarak kan beyin bariyerinde aktive olmuş T hücre migrasyonunun inhibisyonu da bulunmaktadır. Ancak bunlar dışında ek mekanizmalar da söz konusu olabilir. PLEGRIDY'nin MS'deki etki mekanizmasına yukarıda tanımlanan biyolojik etkilerle ilgili yolların aracılık edip etmediği bilinmemektedir, çünkü MS'in patofizyolojisi kısmen anlaşılmıştır.

Farmakodinamik etkiler

PLEGRIDY N-terminal amino asit rezidüsündeki alfa-amino grubunda tek ve lineer 20 kDA metoksi poli(etilenglikol) molekülüne konjuge olmuş bir interferon beta-1a'dır.

İnterferonlar biyolojik ve kimyasal uyaranlara yanıt olarak hücreler tarafından indüklenen doğal bir protein ailesidir ve anti-viral, antiproliferatif ve immünomodülatör olarak sınıflandırılmış olan çok sayıda hücresel yanıtı aracılık ederler. PLEGRIDY'nin farmakolojik özellikleri interferon beta-1a'nın profiliyle uyumludur ve molekülün protein kısmının bu özelliklere aracılık ettiğine inanılmaktadır.

Farmakodinamik yanıtları değerlendirmek için interferona yanıt veren genlerdeki indüksiyon ölçülmüştür. Bunlar arasında 2',5'-oligoadenilat sentetaz (2',5'-OAS), miksovirus direnç proteini A (MxA), bazı kemokin ve sitokinler ve interferonla indüklenebilir bir enzim olan GTP-siklohidrolaz I'in ürünü neopterin (D-eritro1,2,3-trihidroksipropilpterin) de bulunmaktadır. Pegile olmamış interferon beta-1a (IM) ile PLEGRIDY aynı aktivite dozunda uygulandıklarında (6 MIU) PLEGRIDY sağlıklı insanlarda daha fazla doruk düzey ve maruziyet sağlamıştır (etki eğrisi altında kalan alan ölçümüne göre). Bu yanıtın süresi PLEGRIDY için kalıcı ve uzun süreli bulunmuş ve PLEGRIDY için 15 güne kadar artış saptanabilirken, pegile olmamış interferon beta-1a için bu süre 4 gün olarak belirlenmiştir. PLEGRIDY ile tedavi edilen sağlıklı kişilerde ve multipl skleroz hastalarında neopterin konsantrasyonlarında artış saptanmış ve PLEGRIDY için 10 güne kadar kalıcı ve uzun artış belirlenirken, bu süre pegile edilmemiş interferon beta-1a için 5 gün olarak ölçülmüştür. İki haftalık doz aralığından sonra neopterin konsantrasyonları başlangıç düzeyine dönmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Relapsing remitting tipte multipl sklerozu olan hastaların katıldığı 2 yıl süreli, randomize, çift kör bir klinik çalışmanın (ADVANCE çalışması) plasebo kontrollü ilk yılında PLEGRIDY'nin etkililik ve güvenliliği araştırılmıştır. 1512 hasta her 2 haftada (n=512) ya da 4 haftada (n=500) bir 125 mikrogram PLEGRIDY ya da plasebo (n=500) kullanacak şekilde randomize edilmiştir.

Primer sonlanım noktası 1. yıldaki yıllık atak oranıdır. (ARR). Çalışma tasarımı ve hastaların demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Pegile interferon beta-1a ile pegile edilmemiş interferon beta-1a’yı doğrudan karşılaştıran çalışmalarda ya da pegile edilmiş ve edilmemiş interferonlar arasında geçiş yapan hastalarda elde edilmiş klinik etkililik/güvenlilik verisi bulunmamaktadır.

Tablo 2: Çalışma tasarımı

Çalışma tasarımı	
Hastalık öyküsü	Son 3 yılda en az 2 nöks ve önceki yılda 1 nöks geçiren ve EDSS skoru $\leq 5,0$ olan hastalar
Takip	1 yıl
Çalışma popülasyonu	%83 tedavi hiç görmemiş %47 önceki yılda ≥ 2 nöks %38 başlangıçta en az 1 Gd + lezyon %92 başlangıçta $\geq T2$ lezyon %16 EDSS ≥ 4 %17 daha önce tedavi edilmiş
Başlangıç özellikleri	
Yaş ortalaması (yıl)	37
Ortalama/medyan hastalık süresi (yıl)	3,6/2,0
Son 3 yıl içinde ortalama nöks sayısı	2,5
Başlangıçta ortalama EDSS skoru	2,5

EDSS: Genişletilmiş Disfonksiyon Durumu Ölçeği

Gd +: Gadolinyum tutan

Her 2 haftada uygulanan PLEGRIDY tedavisi birinci yılda plasebo ile karşılaştırıldığında yıllık atak oranını (ARR) %36 oranında azaltmıştır ($p=0,0007$) (Tablo 3) ve demografik ve başlangıç özelliklerine göre tanımlanmış alt gruplarda da ARR’de tutarlı azalma gözlenmiştir. Yine plasebo ile karşılaştırıldığında PLEGRIDY nöks riskinde %39 ($p=0,0003$), 12. Haftada doğrulanmış kalıcı özürlülük ya da engellilik progresyonu riskinde %38 ($p=0,0383$) ve 24. Haftadaki kalıcı özürlülük ya da engellilik progresyonu riskinde %54 ($p=0,0069$), yeni ya da yeni büyüyen T2 lezyonların sayısında %67 ($p < 0,0001$), Gd tutan lezyonların sayısında %86 ($p < 0,001$) ve yeni T1 hipointens lezyonların sayısında %53 ($p < 0,0001$) oranında anlamlı azalma sağlamıştır. Daha tedavinin 6. Ayından itibaren tedavi etkisi gözlenmiş ve her 2 haftada bir uygulanan 125 mikrogram PLEGRIDY plasebo ile karşılaştırıldığında yeni gelişen ya da yeni ortaya çıkan T2 lezyonlarda %61’lik azalma sağlamıştır ($p < 0,0001$).

Birinci yılda nöks ve MR ile ilgili sonlanım noktalarına bakıldığında her 2 haftada bir 125 mikrogram PLEGRIDY, her 4 haftada bir uygulanan PLEGRIDY karşısında sayısal olarak daha büyük tedavi etkisi sağlamıştır.

İki yıllık sonuçlar çalışmanın plasebo kontrollü ilk yılında elde edilen etkililiğin devam ettiğini doğrulamıştır. İkinci yılda yapılan bir post-hoc analizde 4 haftada bir PLEGRIDY kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, her 2 haftada bir PLEGRIDY kullanan hastalarda aşağıdaki

sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir: ARR (%24, p=0,0209), nöks riski (%24, p=0,0212), 24. Haftada doğrulanmış özürlülük ya da engellilik progresyonu riski (%36, p=0,0459) ve MR sonlanım noktaları (yeni/büyüyen T2 %60, Gd + %71 ve yeni T1 hipointens lezyonlar %53, tümü için p < 0,0001). ATTAİN uzatma çalışmasında, PLEGRIDY ile uzun-dönem etkililik, klinik ve MS hastalığının aktivitesinin MR ölçümleri ile gösterildiği gibi, 4 yıla kadar sürekli tedavi ile devam etmiştir. Toplam 1468 hastanın 658'i, en az 4 yıl, PLEGRIDY ile tedaviye devam etmiştir.

Bu çalışmanın bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Klinik ve MRI sonuçları

	Plasebo	PLEGRIDY 125 mikrogram 2 haftada bir	PLEGRIDY 125 mikrogram 4 haftada bir
Klinik sonlanım noktaları			
N	500	512	500
Yıllık atak oranı	0,397	0,256	0,288
Oran %95 GA P değeri		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Nüks gelişen hasta oranı	0,291	0,187	0,222
HR %95 GA P değeri		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
12. haftada doğrulanmış dizabilite progresyon oranı *	0,105	0,068	0,068
HR %95 GA P değeri		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
24. haftada doğrulanmış dizabilite progresyon oranı *	0,084	0,040	0,058
HR %95 GA P değeri		0,46 (0,26 – 0,81) p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
MRI sonlanım noktaları			
N	476	457	462
Yeni gelişen ya da büyüyen T2 hiperintens lezyonların ortalama (medyan) sayısı (aralık)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
Lezyon ortalama oranı (%95 GA) P değeri		0,33 (0,27 , 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60 , 0,87) p=0,0008
Gd tutan lezyonların ortalama (medyan) sayısı (aralık)	1,4^ [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
Plaseboya göre % azalma P değeri		86 p<0,0001	36 p=0,0738

Yeni T1 hipointens lezyonların ortalama (medyan) sayısı (aralık)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
Plaseboya göre % azalma P değeri		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Tehlike oranı

GA: güven aralığı

*Kalıcı disfonksiyon progresyonu şu şekilde tanımlanmıştır: başlangıçta ≥ 1 olan EDSS skorunda en az 1 puan artış veya başlangıç EDSS skoru 0 olan hastalarda 1,5 puan artış, 12/24 hafta boyunca devam edecek şekilde.

$n=477$

Daha önce MS tedavilerinin başarısız olduğu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalık aktivitesi daha yüksek olan alt gruplar aşağıda belirtildiği gibi nüks ve MR kriterlerine göre tanımlanmış ve belirtilen etkililik bulguları değerlendirilmiştir:

- Bir önceki yıl içerisinde ≥ 1 nüks yaşayan ve ≥ 9 T2 lezyonu veya ≥ 1 Gd + lezyonu olan hastalar için ($n=1401$) 1. Yıldaki yıllık atak oranı plasebo grubunda 0,39, her 4 haftada bir PLEGRIDY için 0,29 ve her 2 haftada bir PLEGRIDY için 0,25'tir.

Bu alt gruptaki sonuçlar çalışma popülasyonunun genelindeki sonuçlarla uyumludur.

- Bir önceki yıl içerisinde ≥ 2 nüks yaşayan ve en az 1 Gd + lezyonu olan hastalarda ($n=273$), 1. Yıldaki yıllık atak oranı plasebo için 0,47, her 4 haftada bir PLEGRIDY için 0,35 ve her 2 haftada bir PLEGRIDY için 0,33'tür.

Bu alt gruptaki bulgular genel çalışma popülasyonundaki bulgularla sayısal olarak uyumlu olsa da istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Dairesi multipl skleroz tedavisinde bir ya da daha fazla pediyatrik popülasyonda PLEGRIDY ile çalışma sonucu sunma zorunluluğunu ertelemiştir (bkz. pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Peginterferon beta-1a'nın serum yarılanma ömrü pegile edilmemiş interferon beta-1a ile karşılaştırıldığında daha uzundur. Sağlıklı kişilerde tek ya da çoklu dozlarla gerçekleştirilen çalışmalarda gözlemlendiği gibi, peginterferon beta-1a'nın serum konsantrasyonu 63-188 mikrogram aralığında dozla orantılıdır. Multipl skleroz hastalarındaki farmakokinetik profil sağlıklı kişilerdekine benzerdir.

Emilim

Multipl skleroz hastalarında peginterferon beta-1a'nın subkütan uygulanmasının ardından, pik konsantrasyona dozdan sonra 1 ila 1,5 gün arasında ulaşılmıştır. Her 2 haftada bir 125 mikrogramlık tekrarlanan dozlardan sonra gözlenen C_{max} (ort $\pm$ SE) 280 ± 79 pg/mL'dir. Pegile

edilmemiş 30 mikrogram (6 MIU) beta-1a ile karşılaştırıldığında, 63 (6 MIU) 125 (12 MIU) ve 188 (18 MIU) mikrogramlık tek doz subkutan peginterferon beta-1a sonrasında maruziyet düzeyi sırasıyla 4-, 9- ve 13-kez daha yüksek (EAA 168h) ve C_{max} düzeyi yaklaşık 2, 3,5 ve 5 kez daha yüksek bulunmuştur.

Dağılım

Subkutan yolla her 2 haftada bir 125 mikrogramlık tekrarlanan dozlardan sonra, biyoyararlanım için düzeltilmemiş dağılım hacmi (ort $\pm$ SE) 481 ± 105 L'dir.

Biyotransformasyon

PLEGRIDY'nin metabolizasyonuna yönelik bir çalışma yürütülmemiştir.

Eliminasyon

PLEGRIDY için başlıca atılım yolunun renal (üriner) yol olduğu düşünülmektedir. Bir PEG bölgesinin bir proteine kovalent olarak konjuge edilmesi modifiye olmamış proteinin *in vivo* özelliklerini değiştirebilmektedir; buna renal klirensteki azalma ve proteolizdeki azalmaya bağlı olarak dolaşım yarı-ömrünün uzaması da dahildir. Bu nedenle, peginterferon beta-1a'nın yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı kişilerde pegile edilmemiş interferon beta-1a ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kez daha uzundur. Multipl sklerozlu hastalarda kararlı durumda peginterferon beta-1a'nın $t_{1/2}$ değeri (ort $\pm$ SE) 78 ± 15 saattir. Peginterferon beta-1a'nın kararlı durumdaki ortalama klirensi $4,1 \pm 0,4$ L/sa olarak bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik hastalar

65 yaş üzerindeki hastalara ilişkin klinik deneyim kısıtlıdır. Ancak popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre (65 yaşına kadar olan hastalar) yaş peginterferon beta-1a klirensi açısından bir faktör değildir.

Böbrek yetmezliği

Sağlıklı kişilerde ve değişik derecelerde renal yetmezliği bulunan kişilerde (hafif, orta ve ağır böbrek yetmezliği ve aynı zamanda son evre böbrek yetmezliği olan kişiler) tek dozlu çalışmaların sonuçlarına göre, renal fonksiyonları normal olan kişilerle (tahmini glomerüler filtrasyon hızı > 80 mL/dak/1,73 m²) karşılaştırıldığında hafif (glomerüler filtrasyon hızı 50 ile ≤ 80 mL/dak/1,73 m²), orta ($30 - < 50$ mL/dak/1,73 m²), ve ağır (< 30 mL/dak/1,73 m²) böbrek yetmezliği olan hastalarda EAA'da (%13-62) ve C_{max} değerinde (%42-71) fraksiyonel artış belirlenmiştir. Haftada 2-3 kez hemodiyaliz ihtiyacı olan son evre böbrek hastalarındaki EAA ve C_{max} değerleri, renal fonksiyonları normal olan kişilerdekine benzerdir. Her bir hemodiyaliz seansı ile birlikte peginterferon beta-1a konsantrasyonunun yaklaşık %24 azalması, hemodiyalizin peginterferon beta-1a'yı sistemik dolaşımdan kısmen uzaklaştırdığını düşündürmektedir.

Karaciğer yetmezliği

Peginterferon beta-1a'nın farmakokinetik profili karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetiği analizlerinde cinsiyet peginterferon beta-1a'nın farmakokinetiğini etkilememiştir.

İrk

Popülasyon farmakokinetiği analizlerinde ırk peginterferon beta-1a'nın farmakokinetiğini etkilememiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Toksisite

Rhesus maymunlarına terapötik dozun 400 katına ulaşan dozlarda (maruziyete göre, EAA) peginterferon beta-1a subkutan yolla tekrarlanarak uygulandıktan sonra, birinci ve ikinci dozun ardından rhesus maymunlarının interferon beta-1a'ya verdiği bilinen hafif farmakolojik yanıtlar dışında bir etki ile karşılaşılmamıştır. Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları 5 hafta ile sınırlanmıştır, zira rhesus maymunları insan interferonuna karşı 3. Haftadan başlayarak anti-ilac antikorları geliştirmekte ve ilac maruziyeti büyük ölçüde azalmaktadır. Bu nedenle bu çalışmalara dayanarak hastalarda uzun süreli PLEGRIDY uygulamasının güvenliğini değerlendirmek mümkün değildir.

Mutajenez

In vitro bakteriyel revers mutasyon testinde (Ames testi) peginterferon beta-1a mutajenik bulunmamıştır ve insan lenfositlerindeki *in vitro* ölçümlerde klastojenik etkiye yol açmamıştır.

Karsinojeniz

Hayvanlarda peginterferon beta-1a'nın karsinojenitesi değerlendirilmemiştir. İnterferon beta-1a'nın bilinen farmakolojisi ve interferon beta ile elde edilen klinik deneyimler ışığında, karsinojenite potansiyelinin düşük olduğu düşünülmektedir.

Reproduktif Toksisite

Peginterferon beta-1a gebe hayvanlarda reproduktif toksisite açısından test edilmemiştir. Rhesus maymunlarında pegile edilmemiş interferon beta-1a ile fertilitate ve gelişimsel çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Çok yüksek dozlarda hayvanlarda anovülasyon ve abortus arttırıcı etkiler gözlenmiştir. Peginterferon beta-1a'nın erkek fertilitesi üzerindeki potansiyel etkileri bilinmemektedir. Cinsel açıdan olgunlaşmış dişi maymunlara tekrarlanan peginterferon beta-1a dozları uygulandıktan sonra menstruasyon siklusunun uzunluğu ve progesteron düzeyleri üzerinde etkiler gözlenmiştir. Menstrual siklus uzunluğu üzerindeki etkinin geri döndürülebilir

(reversibl) olduğu görülmüştür. Bu klinik dışı verilerin insanlardaki geçerliliği bilinmemektedir.

Diğer interferon beta bileşiklerine ait çalışma verileri teratojenik potansiyel olmadığını göstermektedir. İnterferon beta-1a'nın peri- ve post-natal dönemdeki etkilerine ilişkin veriler kısıtlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat
Asetik asit, glasiyal
Arjinin hidroklorür
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

PLEGRIDY ışıktan uzak tutulmak kaydıyla 30 güne kadar oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) saklanabilir. PLEGRIDY 30 gün boyunca oda sıcaklığında saklandıysa kullanılmalı ya da atılmalıdır. PLEGRIDY'nin oda sıcaklığında 30 gün ya da daha uzun süre saklanıp saklanmadığı bilinmiyorsa, ürün atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Buzdolabında saklayınız (2-8°C)
Dondurmayın.
Işıktan korumak için orijinal kutusunda saklayın.

Oda sıcaklığında saklama konusunda ek bilgi için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kullanıma hazır PLEGRIDY şırınga, PLEGRIDY Kalem olarak adlandırılan kalem enjektör içinde yer alır. PLEGRIDY şırınga yaylı sistemle çalışır ve tek kullanımlıktır. Kalem 1 mL'lik Tip I cam şırınga içinde 0,5 mL çözelti ve bununla birlikte bromobütil kauçuk stoper ve termoplastik polipropilen sert iğne kılıfı bulunur.

Ambalaj boyutu: Koruyucu plastik kutu içinde 125 mikrogramlık kullanıma hazır iki kalem içeren kutu (gri etiketli kalemler).

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3, D:2-3,
06520, Çankaya/Ankara
Tel: 0 312 219 62 19
Faks: 0 312 219 60 10

8. RUHSAT NUMARASI

2019/509

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.10.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ