Plegridy

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

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

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

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

Le dosage indique la quantité d'interféron bêta-1a dans la fraction peginterféron bêta-1a sans tenir compte de la fraction pégylée.
*La substance active, le peginterféron bêta-1a, est un conjugué covalent de l'interféron bêta-1a, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois, avec 20 000 Dalton (20 kDa) de méthoxy poly(éthylèneglycol) par le O-2-méthyl propionaldéhyde.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable)

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

Posologie

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

Initiation du traitement

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

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

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

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

*Posologie toutes les 2 semaines (14 jours)

Voie intramusculaire

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

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

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

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

*Posologie toutes les 2 semaines (14 jours)

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

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

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

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du peginterféron bêta-1a chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans n'ont pas été établies dans la sclérose en plaques. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

La sécurité et l'efficacité du peginterféron bêta-1a chez les enfants âgés de moins de 10 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Atteinte hépatique

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

Dépression

Le peginterféron bêta-1a doit être administré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles dépressifs (voir rubrique 4.3). Il a été observé une augmentation de la fréquence de survenue des dépressions chez les patients atteints de sclérose en plaques et chez les patients traités par interféron. Il est recommandé aux patients de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires.

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions au site d'injection

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

Diminution des valeurs de la numération sanguine

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

Affections rénales et urinaires

Syndrome néphrotique (effet de classe)

Des cas de syndrome néphrotique avec différentes néphropathies sous-jacentes, notamment une hyalinose segmentaire et focale (HSF), des lésions glomérulaires minimes (MCD), une glomérulonéphrite membrano-prolifératives (MPGN) et une glomérulopathie extra-membraneuse (GEM,

ont été rapportés durant le traitement par des médicaments à base d'interféron-bêta. Les évènements ont été rapportés sur des durées variables de traitement et ils peuvent se manifester après plusieurs années de traitement par interféron-bêta. Il est recommandé d'effectuer des contrôles périodiques pour détecter tout signe ou symptôme précoce tel qu'un œdème, une protéinurie ou une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients exposés à un plus grand risque de néphropathie. Un traitement rapide du syndrome néphrotique doit être instauré et une interruption du traitement par peginterféron bêta-1a doit être considérée.

Insuffisance rénale sévère

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

Microangiopathie thrombotique (MAT) (effet de classe)

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

Anomalies biologiques

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

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

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

Crises d'épilepsie

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

Pathologie cardiaque

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

Immunogénicité

Les patients sont susceptibles de développer des anticorps contre le peginterféron bêta-1a. Les données issues de patients traités jusqu'à 2 ans par peginterféron bêta-1a administré par voie SC suggèrent que moins de 1 % (5/715) des patients ont développé des anticorps neutralisants persistants contre la fraction interféron bêta-1a du peginterféron bêta-1a. Les anticorps neutralisants peuvent potentiellement être associés à une diminution de l'efficacité clinique. Cependant, le développement d'anticorps contre la fraction interféron du peginterféron bêta-1a n'a pas eu d'influence notable sur la tolérance ni sur l'efficacité clinique, bien que l'analyse ait été limitée par la faible incidence de l'immunogénicité.

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

Insuffisance hépatique

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

Teneur en sodium

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

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

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

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

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

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100, <1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100)
- Rare (≥ 1/10 000, <1/1 000)
- Très rare (≤ 1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Effet indésirable**	**Catégorie de fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie	Peu fréquent
	Microangiopathie thrombotique y compris les formes de purpura thrombotique thrombocytopénique syndrome hémolytique et urémique*	Rare
Affections du système immunitaire	Angio-œdème	Peu fréquent
	Hypersensibilité	
	Anaphylaxie[1]	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Dépression	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Crises d'épilepsie	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hypertension artérielle pulmonaire†	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
	Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie$	Fréquent
	Prurit	
	Urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	Très fréquent
	Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires	Syndrome néphrotique, glomérulosclérose	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Syndrome pseudo-grippal	Très fréquent
	Pyrexie	
	Frissons	

	Érythème au site d'injection	
	Douleur au site d'injection	
	Prurit au site d'injection	
	Asthénie	
	Hyperthermie	Fréquent
	Inflammation au site d'injection	
	Douleur	
	Hématome au site d'injection	
	Gonflement au site d'injection	
	Œdème au site d'injection	
	Éruption au site d'injection	
	Sensation de chaleur au site d'injection	
	Décoloration au site d'injection	
	Nécrose au site d'injection	Rare
Investigations	Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	Fréquent
	Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	
	Augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase	
	Diminution du nombre de globules blancs	
	Diminution du taux d'hémoglobine	
	Augmentation de la température corporelle	
	Diminution du nombre de plaquettes	Peu fréquent

* Effet de classe des produits contenant de l'interféron-bêta (voir rubrique 4.4).
┼ Effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous *Hypertension artérielle pulmonaire*.
$ Effet de classe des produits à base d'interféron.
1 Effets indésirables rapportés uniquement depuis la commercialisation.

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

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

Réactions au site d'injection (RSI)

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

Élévation des transaminases hépatiques

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

Affections hématologiques

Une diminution du nombre de globules blancs (GB) de < 3,0 x 10^9/L a été observée chez 7 % des patients sous peginterféron bêta-1a et chez 1 % des patients sous placebo. Le nombre moyen de GB est resté dans les limites normales chez les patients traités par peginterféron bêta-1a. La baisse du nombre de GB n'était pas associée à un risque plus élevé d'infections ou d'infections graves. L'incidence d'une baisse potentiellement cliniquement significative du nombre de lymphocytes (< 0,5 x 10^9/L) (< 1 %), de neutrophiles (≤ 1,0 x 10^9/L) (< 1 %) et de plaquettes (≤ 100 x 10^9/L) (≤ 1 %) était similaire chez les patients traités par peginterféron bêta-1a et chez les patients sous placebo. Deux cas graves ont été rapportés chez des patients traités par peginterféron bêta-1a : un patient (< 1 %) a présenté une thrombocytopénie sévère (nombre de plaquettes < 10 x 10^9/L), un autre patient (< 1 %) a présenté une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 0,5 x 10^9/L). Chez les deux patients, le nombre de cellules est revenu à la normale après arrêt du peginterféron bêta-1a. Une légère baisse du taux moyen de globules rouges a été observée chez les patients sous peginterféron bêta-1a. L'incidence d'une diminution du nombre de globules rouges pouvant être cliniquement significative (< 3,3 x 10^{12}/L) était similaire chez les patients sous peginterféron bêta-1a et sous placebo.

Réactions d'hypersensibilité

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

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

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

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

Population pédiatrique
La sécurité du peginterféron bêta-1a chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à moins de 18 ans a été évaluée dans une étude en ouvert randomisée contrôlée *versus* comparateur actif chez 152 patients de pédiatrie atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (peginterféron bêta-1a : n = 75 ; interféron bêta-1a : n = 77). Soixante-six (66) patients du groupe peginterféron bêta-1a ont terminé les 48 semaines de l'étude. Les effets indésirables très fréquents dans la population adulte ont également été rapportés comme très fréquents dans la population pédiatrique : érythème au site d'injection, symptômes pseudogrippaux, céphalées et pyrexie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

France
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques par la voie sous-cutanée

L'efficacité et la sécurité du peginterféron bêta-1a ont été évaluées *versus* placebo après un an dans l'étude clinique randomisée en double aveugle d'une durée de 2 ans réalisée chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (étude ADVANCE). 1 512 patients randomisés ont reçu 125 microgrammes de peginterféron bêta-1a par injection sous-cutanée toutes les 2 (n = 512) ou 4 (n = 500) semaines comparativement à un groupe placebo (n = 500).

Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées sur 1 an.
Le schéma de l'étude et les caractéristiques des patients sont présentés dans le Tableau 3.

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

Tableau 3 : Schéma de l'étude

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

SEP récurrente-rémittente : sclérose en plaques récurrente-rémittente
EDSS : expanded disability status scale
Gd+ : lésions rehaussées par le gadolinium

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

Les résultats sur 2 ans ont confirmé que l'efficacité était maintenue au-delà de la première année de l'étude *versus* placebo. Sur deux ans, les patients traités par peginterféron bêta-1a toutes les 2 semaines ont présenté une diminution statistiquement significative par rapport aux patients traités par peginterféron bêta-1a administré toutes les 4 semaines, dans une analyse post-hoc des critères d'évaluation comprenant le taux annualisé de poussées (24 %, p = 0,0209), le risque de poussées (24 %, p = 0,0212), le risque de progression du handicap confirmée à 24 semaines (36 %, p = 0,0459), et les critères d'évaluation IRM (lésions T2 nouvelles ou élargies en T2 60 %, Gd+ 71 %, et les nouvelles lésions hypointenses T1 53 % ; p < 0,0001 pour tous les critères). Dans l'étude d'extension ATTAIN, l'efficacité à long terme du peginterféron bêta-1a a été maintenue avec le traitement continu pendant une durée allant jusqu'à 4 ans, comme le montrent les évaluations cliniques et IRM de l'activité de la SEP. Sur 1 468 patients au total, 658 patients ont poursuivi le traitement par peginterféron bêta-1a pendant au moins 4 ans.

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

Tableau 4 : Résultats cliniques et IRM

	Placebo	Peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 2 semaines	Peginterféron bêta-1a 125 microgrammes toutes les 4 semaines
Critères d'évaluation clinique			
N	500	512	500
Taux annualisé de poussées	0,397	0,256	0,288
Ratio IC à 95 % *Valeur de P*		0,64 0,50 – 0,83 p = 0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p = 0,0114
Pourcentage de patients présentant des poussées	0,291	0,187	0,222
Risque relatif IC à 95 % *Valeur de P*		0,61 0,47 – 0,80 p = 0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p = 0,020
Pourcentage avec une progression du handicap confirmée sur 12 semaines*	0,105	0,068	0,068
Risque relatif IC à 95 % *Valeur de P*		0,62 0,40 – 0,.97 p = 0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p = 0,0380
Pourcentage avec une progression du handicap confirmée sur 24 semaines	0,084	0,040	0,058
Risque relatif IC à 95 % *Valeur de P*		0,46 (0,26 – 0,81) p = 0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p = 0,1116
Critères d'évaluation IRM			
N	476	457	462
Nb moyen [médian] de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies en T2 (Intervalle)	13,3 [6.0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
ratio moyen du nombre de lésions (IC à 95 %) *Valeur de P*		0,33 (0,27 – 0,40) p ≤ 0,0001	0,72 (0,60 – 0,87) p = 0,0008
Nb moyen [médian] de lésions rehaussées (intervalle)	1,4^ [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% de réduction *versus* placebo *Valeur de P*		86 p < 0,0001	36 p = 0,0738
Nb moyen [médian] de nouvelles lésions hypointenses T1 (intervalle)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% de réduction *versus* placebo *Valeur de P*		53 p < 0,0001	18 0,0815

IC : intervalle de confiance
* La progression confirmée du handicap était définie comme étant une augmentation d'au moins 1 point chez les patients avec un EDSS initial ≥ 1 ou une augmentation de 1,5 chez les patients présentant une valeur initiale EDSS de 0, maintenue sur 12/24 semaines.
^n = 477

Les patients en échec d'un traitement de la SEP précédent n'ont pas été inclus dans l'étude.
Des sous-groupes de patients présentant une maladie plus active ont été définis par le nombre de poussées et les critères IRM, comme décrit ci-dessous, avec les résultats d'efficacité suivants :

- Pour les patients ayant eu ≥ 1 poussée l'année précédente et ≥ 9 lésions T2 ou ≥ 1 lésion Gd+ (n = 1401), le taux annualisé de poussées à 1 an était de 0,39 pour le groupe placebo, 0,29 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 4 semaines et 0,25 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 2 semaines.

Les résultats dans ce sous-groupe étaient comparables à ceux de la population générale.

- Pour les patients ayant eu ≥ 2 poussées l'année précédente et au moins 1 lésion Gd+ (n = 273), le taux annuel de poussée à 1 an était de 0,47 pour le groupe placebo, 0,35 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 4 semaines et 0,33 pour le groupe peginterféron bêta-1a toutes les 2 semaines.

Les résultats dans ce sous-groupe étaient numériquement comparables à ceux de la population générale mais n'étaient pas statistiquement différents.

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

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

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

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du peginterféron bêta-1a chez les enfants et les adolescents atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente ont été évaluées dans une étude en ouvert randomisée contrôlée *versus* comparateur actif (interféron bêta-1a) en groupes parallèles chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente âgés de 10 à moins de 18 ans.

Cent cinquante-deux (152) patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement soit par le peginterféron bêta-1a à une dose de 125 microgrammes en injection SC toutes les deux semaines, soit par l'interféron bêta-1a à une dose de 30 microgrammes en injection IM une fois par semaine pendant 48 semaines. Cent vingt-quatre (124) patients (peginterféron bêta-1a : n = 66 ; interféron bêta-1a : n = 58) ont terminé les 48 semaines de l'étude.

Le critère d'évaluation principal, le taux annualisé de poussées ajusté à la semaine 48, était numériquement plus faible chez les patients traités par le peginterféron bêta-1a (0,386) que chez les patients qui recevaient l'interféron bêta-1a (0,521).

Le principal critère d'évaluation secondaire à la semaine 48 était le nombre de patients ne présentant pas de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies en T2 sur les images d'IRM cérébrale. À la semaine 48, 0,136 patient (IC à 95 % : 0,064 – 0,243) du groupe peginterféron bêta-1a ne présentait pas de lésions hyperintenses T2 nouvelles ou élargies en T2 contre 0,065 (IC à 95 % : 0,018 – 0,157) dans le groupe recevant l'interféron bêta-1a.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Suite à l'administration sous-cutanée de peginterféron bêta-1a chez des patients atteints de SEP, le pic de concentration a été atteint entre 1 et 1,5 jours après l'administration d'une dose. La C_{max} observée (moyenne ± ES) était de 280 ± 79 pg/mL suite à une administration répétée de 125 microgrammes toutes les deux semaines.
L'administration sous-cutanée d'une seule dose de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) et 188 (18 MUI) microgrammes respectivement de peginterféron bêta-1a a donné des valeurs d'exposition environ 4, 9, et 13 fois plus élevées (ASC_{168h}) et une concentration maximale environ 2, 3,5 et 5 fois plus élevée, par comparaison à l'administration intramusculaire de 30 (6 MUI) microgrammes d'interféron bêta-1a non pégylé.

Distribution

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

Biotransformation et élimination

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

Populations particulières

Patients âgés

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

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du peginterféron bêta-1a dans la population pédiatrique a été évalué dans une étude en ouvert randomisée contrôlée *versus* comparateur actif en groupes parallèles chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente âgés de 10 à moins de 18 ans. L'analyse pharmacocinétique de population a montré un chevauchement important à l'état d'équilibre entre les expositions individuelles chez les patients de pédiatrie et les niveaux observés chez les adultes, bien que les expositions moyennes à l'état d'équilibre chez les patients de pédiatrie correspondaient à environ 2,5 fois celles observées chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

Insuffisance rénale

Une étude à dose unique réalisée chez des volontaires sains et des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée et sévère ainsi que des sujets atteints de maladie rénale en phase terminale) a montré une hausse fractionnelle de l'aire sous la courbe (ASC 13-62 %) et de la C_{max} (42-71 %) chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé de 50 à ≤ 80 mL/min/1,73 m^2), modérée (débit de filtration glomérulaire estimé de 30 à < 50 mL/min/1,73 m^2), et sévère (débit de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min/1,7 3m^2), par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire estimée de > 80 mL/min/1,73 m^2). Les sujets présentant une maladie rénale en phase terminale nécessitant une hémodialyse 2 à 3 fois par semaine ont présenté une ASC et une C_{max} similaires par rapport aux sujets à fonction rénale normale. Chaque hémodialyse a réduit la concentration du peginterféron bêta-1a d'environ 24 %, ce qui suggère que l'hémodialyse élimine partiellement le peginterféron bêta-1a de la circulation systémique.

Fonction hépatique

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

Sexe

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

Race

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

Étude de bioéquivalence IM et SC

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité

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

Mutagenèse

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

Cancérogenèse

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

Toxicité sur la reproduction

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie/stylo prérempli (voie sous-cutanée)

Seringue préremplie en verre (type I) de 1 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et protège-aiguille rigide en thermoplastique et polypropylène, contenant 0,5 mL de solution. La seringue est munie d'une aiguille préfixée de29 G et de 12,7 mm.

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

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

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

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Seringue préremplie (voie intramusculaire)

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

N'utilisez pas de sources de chaleur externes telles que de l'eau chaude pour réchauffer la seringue ou le stylo prérempli(e) Plegridy
La titration des doses de Plegridy pour les patients débutant le traitement est décrite à la rubrique 4.2.

Seringue préremplie/stylo prérempli (voie sous-cutanée)
Les patients débutant un traitement par Plegridy par administration SC doivent utiliser les coffrets d'initiation.

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

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

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

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

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

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2025

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