1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Plegridy 63 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Plegridy 94 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Plegridy 125 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Plegridy 63 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Plegridy 94 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Plegridy 125 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Plegridy 63 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (voor subcutaan gebruik)
Elke voorgevulde spuit bevat 63 microgram peginterferon bèta-1a* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Plegridy 94 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (voor subcutaan gebruik)
Elke voorgevulde spuit bevat 94 microgram peginterferon bèta-1a* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Plegridy 125 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (voor subcutaan gebruik)
Elke voorgevulde spuit bevat 125 microgram peginterferon bèta-1a* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Plegridy 125 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (voor intramusculair gebruik)
Elke voorgevulde spuit bevat 125 microgram peginterferon bèta-1a* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Plegridy 63 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (voor subcutaan gebruik)
Elke voorgevulde pen bevat 63 microgram peginterferon bèta-1a* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Plegridy 94 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (voor subcutaan gebruik)
Elke voorgevulde pen bevat 94 microgram peginterferon bèta-1a* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

Plegridy 125 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (voor subcutaan gebruik)
Elke voorgevulde pen bevat 125 microgram peginterferon bèta-1a* in 0,5 ml oplossing voor injectie.

De dosis geeft de hoeveelheid van het interferon bèta-1a-gedeelte van peginterferon bèta-1a weer zonder rekening te houden met het aangehechte PEG-gedeelte.
*De werkzame stof, peginterferon bèta-1a, is een covalent conjugaat van interferon bèta-1a, geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters, met 20.000 Dalton (20 kDa) methoxypoly(ethyleenglycol) met gebruikmaking van een O-2-methylpropionaldehyde linker.

De sterkte van dit geneesmiddel mag niet worden vergeleken met die van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Zie voor meer informatie rubriek 5.1.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere en kleurloze oplossing met pH 4,5-5,1.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Plegridy is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de behandeling van *relapsing remitting* multiple sclerose (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaren is in de behandeling van multiple sclerose.

Plegridy kan subcutaan (SC) worden toegediend met een voorgevulde pen of een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, of intramusculair (IM) met een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

De werkzaamheid van subcutaan toegediend peginterferon bèta-1a is aangetoond ten opzichte van placebo. Directe vergelijkende gegevens over peginterferon bèta-1a ten opzichte van niet-gepegyleerd interferon bèta of gegevens over de werkzaamheid van peginterferon bèta-1a na overstappen van een niet-gepegyleerd interferon bèta zijn niet beschikbaar. Hier moet rekening mee worden gehouden bij het overschakelen van patiënten tussen gepegyleerde en niet-gepegyleerde interferonen (zie rubriek 5.1).

Dosering

De aanbevolen dosis van Plegridy is 125 microgram, om de 2 weken (14 dagen) subcutaan of intramusculair geïnjecteerd.

Start van de behandeling
In het algemeen wordt aanbevolen dat patiënten de subcutane of intramusculaire behandeling beginnen met 63 microgram bij dosis 1 (op dag 0), de dosis verhogen tot 94 microgram bij dosis 2 (op dag 14), de volledige dosis van 125 microgram bereiken bij dosis 3 (op dag 28) en verdergaan met de volledige dosis (125 microgram) elke 2 weken (14 dagen) daarna (zie Tabel 1a voor subcutaan gebruik of Tabel 1b voor intramusculair gebruik).

Subcutane weg
Een startverpakking is beschikbaar. Deze bevat de eerste 2 doses (63 microgram en 94 microgram).

Tabel 1a: Titratieschema bij aanvang via SC-weg

Dosis	Tijd*	Hoeveelheid (microgram)	Etiket op spuit
Dosis 1	Dag 0	63	Oranje
Dosis 2	Dag 14	94	Blauw
Dosis 3	Dag 28	125 (volledige dosis)	Grijs

*Dosering om de 2 weken (14 dagen)

Intramusculaire weg
Een toedieningsdosisverpakking bevat de volledige dosis van 125 microgram in 1 voorgevulde spuit.

The Plegridy-titratieklemmen, ontworpen voor gebruik met de voorgevulde spuit, zijn bedoeld om de dosis die wordt toegediend te beperken tot 63 microgram (dosis 1 (1/2 dosis), gele titratieklem) en 94 microgram (dosis 2 (3/4 dosis), paarse titratieklem), voor respectievelijk dag 0 en dag 14. Elke Plegridy-titratieklem is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en moet vervolgens samen met het resterende geneesmiddel worden weggegooid. Patiënten dienen de volledige dosis van 125 microgram (geen klem nodig) vanaf dag 28 te gebruiken (dosering om de 14 dagen).

Tabel 1b: Titratieschema bij aanvang via IM-weg

Dosis	Tijd*	Hoeveelheid (microgram)	Titratieklem
Dosis 1	Dag 0	63	Geel
Dosis 2	Dag 14	94	Paars
Dosis 3	Dag 28	125 (volledige dosis)	Geen klem nodig

*Dosering om de 2 weken (14 dagen)

Dosistitratie bij het begin van de behandeling kan helpen om griepachtige symptomen te verminderen die kunnen optreden bij het begin van de behandeling met interferonen. Profylactisch en gelijktijdig gebruik van ontstekingsremmende, analgetische en/of antipyretische behandelingen kan griepachtige symptomen die soms worden ervaren tijdens behandeling met interferon voorkomen of verminderen (zie rubriek 4.8).

Overstappen tussen de subcutane en intramusculaire toedieningsweg en andersom is niet onderzocht. Op basis van de bio-equivalentie die tussen de twee toedieningswegen is aangetoond, is het niet te verwachten dat dosistitratie nodig zal zijn bij het overstappen tussen subcutaan en intramusculair, of andersom (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Als een dosis is overgeslagen, dient deze zo spoedig mogelijk alsnog te worden toegediend.

- Indien 7 dagen of langer voorafgaand aan de volgende geplande dosis: patiënten moeten hun overgeslagen dosis onmiddellijk toedienen. De behandeling kan dan volgens schema doorgaan met de volgende geplande dosis.
- Indien minder dan 7 dagen voorafgaand aan de volgende geplande dosis: patiënten moeten met een nieuw 2-wekelijks dosisschema beginnen vanaf het moment waarop zij hun overgeslagen dosis toedienen. Een patiënt mag geen 2 doses peginterferon bèta-1a toedienen binnen een tijdsbestek van 7 dagen.

Speciale populaties

Ouderen
De veiligheid en werkzaamheid van peginterferon bèta-1a bij patiënten ouder dan 65 jaar is niet voldoende onderzocht, vanwege het beperkte aantal van dergelijke patiënten dat deelnam aan klinisch onderzoek.

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie op basis van onderzoeksgegevens bij lichte, matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie en nierziekte in het eindstadium (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie
Peginterferon bèta-1a is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van peginterferon bèta-1a bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld bij multiple sclerose. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

De veiligheid en werkzaamheid van peginterferon bèta-1a bij kinderen jonger dan 10 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt dat een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg patiënten traint in de juiste techniek voor zelftoediening van subcutane injecties met de voorgevulde spuit/voorgevulde pen voor subcutaan gebruik of van intramusculaire injecties met de voorgevulde spuiten voor intramusculair gebruik. Patiënten moet worden aangeraden de plaatsen voor de subcutane of intramusculaire injecties om de twee weken af te wisselen. De gebruikelijke plaatsen voor subcutane injecties zijn onder meer buik, arm en dijbeen. De gebruikelijke plaats voor intramusculaire injectie is het dijbeen.

Elke Plegridy voorgevulde pen/spuit voor subcutaan gebruik wordt geleverd met een vooraf bevestigde naald. De Plegridy voorgevulde spuit voor intramusculair gebruik wordt geleverd als een voorgevulde spuit met een aparte naald voor intramusculair gebruik.

Zowel voorgevulde spuiten voor subcutaan en intramusculair gebruik als voorgevulde pennen voor subcutaan gebruik zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en moeten na gebruik worden weggegooid.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel.
Zodra het uit de koelkast is gehaald, moet Plegridy eerst op kamertemperatuur komen (tot maximaal 25 °C) gedurende ongeveer 30 minuten voordat de injectie wordt gegeven. Externe warmtebronnen zoals warm water mogen niet worden gebruikt voor het opwarmen van het geneesmiddel.

Plegridy voorgevulde spuit mag niet worden gebruikt als de vloeistof verkleurd is, troebel is of zwevende deeltjes bevat. De vloeistof in de spuit moet helder en kleurloos zijn.

Plegridy voorgevulde pen mag alleen worden gebruikt wanneer de groene strepen zichtbaar zijn in het injectiestatusvenster van de pen. Plegridy voorgevulde pen mag niet worden gebruikt als de vloeistof verkleurd is, troebel is of zwevende deeltjes bevat. De vloeistof in het geneesmiddelvenster moet helder en kleurloos zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor natuurlijk of recombinant interferon bèta of peginterferon of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een actuele ernstige depressie en/of suïcidale gedachten (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Leverletsel

Bij het gebruik van geneesmiddelen met interferon bèta zijn verhoogde levertransaminaseconcentraties in serum, hepatitis, auto-immuunhepatitis en zeldzame gevallen van ernstig leverfalen gemeld. Verhogingen van de leverenzymen zijn waargenomen bij gebruik van peginterferon bèta-1a. Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwijzingen voor leverbeschadiging (zie rubriek 4.8).

Depressie

Peginterferon bèta-1a dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerdere depressieve stoornissen (zie rubriek 4.3). Depressie treedt met toenemende frequentie op bij patiënten met multiple sclerose en in samenhang met het gebruik van interferon. Aan patiënten moet worden geadviseerd symptomen van depressie en/of suïcidale gedachten onmiddellijk aan hun voorschrijvend arts te melden.

Patiënten die symptomen van depressie vertonen, moeten tijdens de behandeling goed worden geobserveerd en op de juiste manier worden behandeld. Staken van de behandeling met peginterferon bèta-1a moet worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder gevallen van anafylaxie, zijn gemeld als zeldzame complicatie van behandeling met interferon bèta, waaronder peginterferon bèta-1a. Aan patiënten moet worden aangeraden dat ze moeten stoppen met de behandeling met peginterferon bèta-1a en onmiddellijk medische zorg moeten krijgen als ze tekenen en symptomen van anafylaxie of ernstige overgevoeligheid ervaren. Behandeling met peginterferon bèta-1a mag niet opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.8).

Injectieplaatsreacties

Injectieplaatsreacties, waaronder injectieplaatsnecrose, zijn gemeld bij gebruik van subcutaan interferon bèta. Om het risico op injectieplaatsreacties zoveel mogelijk te beperken, moeten patiënten worden geïnstrueerd in het gebruik van een aseptische injectietechniek. De procedure voor zelftoediening door de patiënt moet periodiek worden beoordeeld, vooral als injectieplaatsreacties zijn opgetreden. Als de patiënt huidbeschadiging ervaart, die vergezeld kan gaan van zwelling of drainage van vocht uit de injectieplaats, moet de patiënt worden aangeraden om dit met zijn/haar arts te bespreken. Eén patiënt die behandeld werd met peginterferon bèta-1a in klinisch onderzoek kreeg injectieplaatsnecrose bij gebruik van subcutaan peginterferon bèta-1a. Of in geval van een enkele injectieplaatsnecrose de behandeling moet worden gestaakt, hangt af van de omvang van de necrose (zie rubriek 4.8).

Verlaagde perifere bloedtellingen

Verlaagde perifere bloedtellingen in alle cellijnen, waaronder zeldzame pancytopenie en ernstige trombocytopenie, zijn gemeld bij patiënten die interferon bèta kregen. Cytopenieën, waaronder zeldzame ernstige neutropenie en trombocytopenie, zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met peginterferon bèta-1a. De patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten of symptomen van verlaagde perifere bloedtellingen (zie rubriek 4.8).

Nier- en urinewegaandoeningen

Nefrotisch syndroom (klasse-effecten)

Gevallen van nefrotisch syndroom met verschillende onderliggende nefropathieën waaronder collaberende focale segmentale glomerulosclerose (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranoproliferatieve glomerulonefritis (MPGN) en membraneuze glomerulopathie (MGN) zijn gemeld tijdens behandeling met interferon bèta-producten. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene jaren behandeling met interferon bèta. Periodieke controle op vroege klachten of symptomen, bijv. oedeem, proteïnurie en nierinsufficiëntie, wordt aanbevolen, vooral bij patiënten met een hoger risico op nierziekte. Een snelle behandeling van nefrotisch syndroom is vereist en staking van de behandeling met peginterferon bèta-1a moet worden overwogen.

Ernstige nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van peginterferon bèta-1a aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Trombotische microangiopathie (TMA) (klasse-effecten)

Bij gebruik van interferon bèta-producten zijn gevallen van TMA, gemanifesteerd als trombotische trombocytopenische purpura (TTP) of hemolytisch uremisch syndroom (HUS) gemeld, waaronder fatale gevallen. Voorvallen werden gemeld op verschillende momenten tijdens de behandeling en kunnen optreden na verscheidene weken tot jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta. Vroege klinische kenmerken zijn trombocytopenie, nieuw ontstane hypertensie, koorts, symptomen van het centrale zenuwstelsel (bijv. verwardheid en parese) en verminderde nierfunctie. Laboratoriumbevindingen die wijzen op TMA omvatten verlaagde trombocytentelling, verhoogd serumlactaatdehydrogenase (LDH) ten gevolge van hemolyse en schistocyten (erythrocytfragmentatie) op een bloeduitstrijkje. Daarom worden, als klinische kenmerken van TMA worden waargenomen, verdere tests van de bloedplaatjesniveaus, serum LDH, bloeduitstrijkjes en nierfunctie aanbevolen. Als TMA wordt gediagnosticeerd, is een snelle behandeling vereist (waarbij plasma-uitwisseling moet worden overwogen) en wordt onmiddellijk staken van peginterferon bèta-1a aanbevolen.

Afwijkende laboratoriumuitslagen

Het gebruik van interferonen wordt in verband gebracht met afwijkende laboratoriumuitslagen. In aanvulling op de laboratoriumonderzoeken die standaard nodig zijn bij de controle van patiënten met multiple sclerose, worden compleet bloedbeeld en differentiële bloedceltellingen, bloedplaatjestellingen en bloedchemie, waaronder leverfunctietests (bijv. aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT)), aanbevolen voorafgaand aan de start en met regelmatige tussenpozen na het begin van de behandeling met peginterferon bèta-1a en dan periodiek daarna in afwezigheid van klinische symptomen.

Bij patiënten met myelosuppressie kan intensievere controle van het volledige bloedbeeld, inclusief differentiële en trombocytentellingen, nodig zijn.

Hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie zijn waargenomen bij gebruik van interferon bèta-producten. Regelmatige schildklierfunctietests worden aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van schildklierdisfunctie of zoals klinisch geïndiceerd.

Convulsies

Peginterferon bèta-1a moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies, aan patiënten die met anti-epileptica worden behandeld, met name indien de epilepsie niet afdoende is gereguleerd met anti-epileptica (zie rubriek 4.8).

Hartaandoening

Verslechtering van een hartaandoening is gemeld bij patiënten die interferon bèta kregen. De incidentie van cardiovasculaire voorvallen was gelijk tussen de peginterferon bèta-1a - (125 microgram elke 2 weken) en de placebobehandelingsgroep (7% in elke groep). Er werden geen ernstige cardiovasculaire voorvallen gemeld bij patiënten die peginterferon bèta-1a kregen in het ADVANCE-onderzoek. Toch moeten patiënten met reeds bestaande significante hartziekten, zoals congestief hartfalen, ziekte van de kransslagader of aritmie, worden gecontroleerd op verergering van hun hartaandoening, met name tijdens de start van de behandeling.

Immunogeniciteit

Patiënten kunnen antilichamen tegen peginterferon bèta-1a ontwikkelen. Gegevens van patiënten die tot 2 jaar werden behandeld met peginterferon bèta-1a die subcutaan werd toegediend, geven aanwijzingen dat minder dan 1% (5/715) persisterende neutraliserende antilichamen ontwikkelde tegen het interferon bèta-1a-gedeelte van peginterferon bèta-1a. Neutraliserende antilichamen kunnen de klinische werkzaamheid verminderen. Echter de ontwikkeling van antilichamen tegen het interferongedeelte van peginterferon bèta-1a had geen merkbare impact op de veiligheid of de klinische werkzaamheid, hoewel de analyse werd beperkt door de lage immunogeniciteitsincidentie.

Drie procent van de patiënten (18/681) ontwikkelde persisterende antilichamen tegen het PEG-gedeelte van peginterferon bèta-1a. In het uitgevoerde klinische onderzoek had de ontwikkeling van antilichamen tegen het PEG-gedeelte van peginterferon bèta-1a geen merkbare impact op de veiligheid of de klinische werkzaamheid (met inbegrip van het aantal recidieven op jaarbasis, magnetische resonantiebeeldvorming (MRI-) laesies en invaliditeitsprogressie).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden en nauwgezette observatie moet worden overwogen bij het toedienen van peginterferon bèta-1a aan patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op aanwijzingen voor leverbeschadiging en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer interferonen gelijktijdig worden gebruikt met andere geneesmiddelen die in verband worden gebracht met leverbeschadiging (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De klinische onderzoeken duiden erop dat patiënten met multiple sclerose tijdens recidieven gelijktijdig met peginterferon bèta-1a en corticosteroïden kunnen worden behandeld. Gemeld is dat interferonen bij mensen en dieren de activiteit verminderen van enzymen die afhankelijk zijn van hepatisch cytochroom P450. Voorzichtigheid is geboden indien peginterferon bèta-1a wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die een smalle therapeutische breedte hebben en die voor klaring grotendeels afhankelijk zijn van het hepatische cytochroom P450-systeem, bijv. sommige klassen anti-epileptica en antidepressiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een grote hoeveelheid gegevens (resultaten van meer dan 1.000 zwangerschappen), die uit registers en tijdens de postmarketingfase zijn verzameld, blijkt dat er geen toegenomen risico op ernstige congenitale afwijkingen is wanneer de moeder voor de conceptie of tijdens het eerste zwangerschapstrimester aan interferon bèta wordt blootgesteld. De duur van de blootstelling tijdens het eerste trimester is echter onduidelijk, omdat de gegevens werden verzameld in een periode waarin het gebruik van interferon bèta tijdens de zwangerschap was gecontra-indiceerd en de behandeling wellicht werd onderbroken zodra de zwangerschap werd vastgesteld en/of bevestigd. De ervaring met blootstelling tijdens het tweede en derde trimester is zeer beperkt.

Op basis van gegevens uit onderzoeken met dieren (zie rubriek 5.3) is het risico op een spontane abortus mogelijk iets hoger. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens kan het risico op een spontane abortus bij zwangere vrouwen die aan interferon bèta zijn blootgesteld niet op een adequate manier worden geëvalueerd, maar uit de gegevens blijkt tot op heden geen verhoogd risico.

Indien dit klinisch nodig is, kan het gebruik van peginterferon bèta-1a tijdens de zwangerschap worden overwogen.

Borstvoeding

Beperkte informatie die beschikbaar is over de overdracht van interferon bèta-1a/peginterferon bèta-1a in moedermelk, in combinatie met de chemische/fysiologische kenmerken van interferon bèta, duidt erop dat de hoeveelheden interferon bèta-1a/peginterferon bèta-1a die in de moedermelk worden uitgescheiden verwaarloosbaar zijn. Er worden geen schadelijke effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Peginterferon bèta-1a kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van peginterferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij de mens. In zeer hoge doseringen werden bij dieren anovulatoire effecten waargenomen (zie rubriek 5.3). Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de effecten van interferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannetjesdieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Peginterferon bèta-1a heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen (met een hogere incidentie dan placebo) voor peginterferon bèta-1a 125 microgram subcutaan om de 2 weken waren injectieplaatserytheem, influenza-achtige ziekte, pyrexie, hoofdpijn, myalgie, koude rillingen, injectieplaatspijn, asthenie, injectieplaatspruritus en artralgie.
De vaakst gemelde bijwerking die leidde tot het staken van de behandeling bij patiënten behandeld met peginterferon bèta-1a 125 microgram subcutaan elke 2 weken was influenza-achtige ziekte (< 1%).

Lijst van bijwerkingen via subcutane toedieningsweg in tabelvorm
In klinische onderzoeken kregen in totaal 1.468 patiënten peginterferon bèta-1a subcutaan gedurende maximaal 278 weken met een totale blootstelling overeenkomend met 4.217 persoonjaren. 1.285 patiënten kregen minimaal 1 jaar, 1.124 patiënten kregen minimaal 2 jaar, 947 patiënten kregen minimaal 3 jaar en 658 patiënten kregen minimaal 4 jaar behandeling met peginterferon bèta-1a. De ervaring in de gerandomiseerde, ongecontroleerde fase (jaar 2) van het ADVANCE-onderzoek en in het vervolgonderzoek ATTAIN (behandeling gedurende maximaal 4 jaar) was consistent met de ervaring in de 1 jaar durende placebogecontroleerde fase van het ADVANCE-onderzoek.

Tabel 2 geeft een samenvatting van de bijwerkingen (incidentie hoger dan placebo en met een redelijk aannemelijke causaliteit) van 512 patiënten behandeld met peginterferon bèta-1a 125 microgram subcutaan elke 2 weken en 500 patiënten die gedurende maximaal 48 weken placebo kregen en van postmarketinggegevens.

De bijwerkingen worden weergegeven als MedDRA voorkeurstermen volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. De incidentie van de onderstaande bijwerkingen wordt weergegeven volgens de volgende categorieën:

- Zeer vaak (≥ 1/10)
- Vaak (≥ 1/100, < 1/10);
- Soms (≥ 1/1.000, < 1/100);

- Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000);
- Zeer zelden (< 1/10.000)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 2 Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

MedDRA systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentiecategorie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Soms
	Trombotische microangiopathie waaronder trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom*	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Angio-oedeem	Soms
	Overgevoeligheid	
	Anafylaxie[1]	Niet bekend
Psychische stoornissen	Depressie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Convulsies	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Pulmonale arteriële hypertensie†	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea	Vaak
	Braken	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia$	Vaak
	Pruritus	
	Urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Zeer vaak
	Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen	Nefrotisch syndroom, glomerulosclerose	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Influenza-achtige ziekte	Zeer vaak
	Pyrexie	
	Koude rillingen	
	Injectieplaatserytheem	
	Injectieplaatspijn	
	Injectieplaatspruritus	
	Asthenie	
	Hyperthermie	Vaak
	Injectieplaatsontsteking	

	Pijn	
	Injectieplaatshematoom	
	Zwelling van injectieplaats	
	Injectieplaatsoedeem	
	Injectieplaatsrash	
	Injectieplaatswarmte	
	Injectieplaatsverkleuring	
	Injectieplaatsnecrose	Zelden
Onderzoeken	Alanineaminotransferase verhoogd	Vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd	
	Gammaglutamyltransferase verhoogd	
	Witte bloedceltelling verlaagd	
	Hemoglobine verlaagd	
	Lichaamstemperatuur verhoogd	
	Bloedplaatjestelling verlaagd	Soms

* Van toepassing op de gehele klasse van interferon bèta-producten (zie rubriek 4.4)
┼ Van toepassing op de gehele klasse van interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'
$ Van toepassing op de gehele klasse van interferonproducten
1 Bijwerkingen alleen ondervonden tijdens postmarketingervaring

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen via subcutane toedieningsweg

Griepachtige symptomen
Influenza-achtige ziekte werd ervaren door 47% van de patiënten die peginterferon bèta-1a 125 microgram elke 2 weken kregen en 13% van de patiënten die placebo kregen. De incidentie van griepachtige symptomen (bijv. influenza-achtige ziekte, koude rillingen, hyperpyrexie, pijn in het skeletspierstelsel, myalgie, pijn, pyrexie) was het hoogst aan het begin van de behandeling en nam over het algemeen af tijdens de eerste 6 maanden. Van de patiënten die griepachtige symptomen meldden, meldde 90% dat deze licht of matig ernstig waren. Geen ervan werd als ernstig van aard beschouwd. Minder dan 1% van de patiënten die peginterferon bèta-1a kregen tijdens de placebogecontroleerde fase van het ADVANCE-onderzoek, staakte de behandeling als gevolg van griepachtige symptomen. Een *open-label* onderzoek bij patiënten die overstapten van behandeling met interferon bèta naar peginterferon bèta-1a evalueerde het begin en de duur van profylactisch behandelde griepachtige symptomen. Bij patiënten die griepachtige symptomen hadden, bedroeg de mediane tijd tot het begin van de symptomen 10 uur (interkwartiel bereik: 7 tot 16 uur) na injectie en de mediane duur was 17 uur (interkwartiel bereik: 12 tot 22 uur).

Injectieplaatsreacties
Injectieplaatsreacties (bijv. injectieplaatserytheem, -pijn, -pruritus of -oedeem) werden gemeld door 66% van de patiënten die peginterferon bèta-1a 125 microgram om de 2 weken kregen, vergeleken met 11% van de patiënten die placebo kregen. Injectieplaatserytheem was de vaakst gemelde injectieplaatsreactie. Van de patiënten met injectieplaatsreacties meldde 95% dat deze licht of matig ernstig waren. Eén patiënt van de 1.468 patiënten die in klinische onderzoeken peginterferon bèta-1a kregen, kreeg injectieplaatsnecrose die met standaard medische behandeling herstelde.

Levertransaminaseafwijkingen
De incidentie van levertransaminasestijgingen was groter bij patiënten die peginterferon bèta-1a kregen vergeleken met placebo. De meeste enzymverhogingen waren < 3 maal de bovengrens van normaal (ULN). Verhogingen van alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase (> 5 maal ULN) werden gemeld bij respectievelijk 1% en < 1% van de met placebo behandelde patiënten en bij 2% en < 1% van de patiënten behandeld met peginterferon bèta-1a. Verhogingen van de serumlevertransaminases gecombineerd met verhoogd bilirubine werden waargenomen bij twee patiënten met reeds bestaande levertestafwijkingen voordat zij peginterferon bèta-1a kregen in de klinische onderzoeken. Beide gevallen herstelden na staken van het geneesmiddel.

Hematologische aandoeningen
Dalingen in witte bloedcel (WBC-) tellingen van < 3,0 x 10^9/l werden waargenomen bij 7% van de patiënten die peginterferon beta-1a kregen en bij 1% van degenen die placebo kregen. De gemiddelde WBC-tellingen bleven binnen de normale grenzen bij patiënten behandeld met peginterferon bèta-1a. Dalingen in WBC-tellingen waren niet geassocieerd met een verhoogd risico op infecties of ernstige infecties. De incidentie van mogelijk klinisch significante dalingen in lymfocytentellingen (< 0,5 x 10^9/l) (< 1%), neutrofielentellingen (≤ 1,0 x 10^9/l) (<1%) en bloedplaatjestellingen (≤ 100 x 10^9/l) (≤ 1%) was vergelijkbaar bij met peginterferon bèta-1a behandelde patiënten en patiënten behandeld met placebo. Twee ernstige gevallen werden gemeld bij patiënten behandeld met peginterferon bèta-1a: één patiënt (< 1%) ervoer ernstige trombocytopenie (bloedplaatjestelling < 10 x 10^9/l), een andere patiënt (< 1%) ervoer ernstige neutropenie (neutrofielentelling < 0,5 x 10^9/l). Bij beide patiënten herstelden de celtellingen na staken van peginterferon bèta-1a. Lichte dalingen van de gemiddelde rode bloedcel (RBC-) tellingen werden waargenomen bij peginterferon bèta-1a behandelde patiënten. De incidentie van mogelijk klinisch significante dalingen in RBC-tellingen (< 3,3 x 10^{12}/l) was vergelijkbaar bij met peginterferon beta-1a behandelde patiënten en patiënten behandeld met placebo.

Overgevoeligheidsreacties
Overgevoeligheidsvoorvallen werden gemeld bij 16% van de patiënten behandeld met peginterferon bèta-1a 125 microgram elke 2 weken en bij 14% van de patiënten die placebo kregen. Minder dan 1% van de met peginterferon bèta-1a behandelde patiënten ervoer een ernstig overgevoeligheidsvoorval (bijv. angio-oedeem, urticaria) en zij herstelden direct na behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden. In postmarketingervaring zijn na toediening van peginterferon bèta-1a ernstige gevallen van overgevoeligheid gemeld, waaronder gevallen van anafylaxie (frequentie niet bekend).

Pulmonale arteriële hypertensie
Met interferon bèta-producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld. De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, waaronder tot enkele jaren na aanvang van de behandeling met interferon bèta.

Intramusculaire toedieningsweg
Aan een open-label, cross-overonderzoek namen 136 proefpersonen deel om de bio-equivalentie te beoordelen van enkelvoudige doses van 125 microgram peginterferon bèta-1a die subcutaan en intramusculair werden toegediend bij gezonde vrijwilligers. De meest gemelde bijwerkingen (met >10% incidentie in beide groepen) in beide behandelperioden waren koude rillingen (35,6% bij IM versus 26,9% bij SC), pijn (22,0% bij IM versus 14,2% bij SC), injectieplaatspijn (11,4% bij IM versus 14,9% bij SC), injectieplaatserytheem (2,3% bij IM versus 25,4% bij SC) en hoofdpijn (35,6% bij IM versus 41,0% bij SC). Injectieplaatsreacties werden met een lagere frequentie gemeld bij IM (14,4%) vergeleken met SC (32,1%).

Abnormaal urine-eiwit werd gemeld bij 1/130 (0,8%) voor de SC-groep en 4/131 (3,1%) in de IM-groep zonder enige geassocieerde bijwerkingen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van peginterferon bèta-1a bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot jonger dan 18 jaar is onderzocht in een open-label, gerandomiseerd pediatrisch onderzoek met actieve controle met 152 pediatrische patiënten met *relapsing remitting* multiple sclerose (RRMS) (peginterferon bèta-1a: n=75; interferon bèta-1a: n=77). In de groep met peginterferon bèta-1a voltooiden 66 patiënten 48 weken van dit onderzoek. De volgende bijwerkingen die zeer vaak voorkomen bij volwassen patiënten, werden ook gemeld als zeer vaak voorkomend bij pediatrische patiënten: injectieplaatserytheem, influenza-achtige ziekte, hoofdpijn en pyrexie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij overdosering is het mogelijk dat patiënten ter observatie in het ziekenhuis worden opgenomen en moet gepaste ondersteunende behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende stoffen, immunostimulantia, interferonen, ATC-code: L03AB13

Peginterferon bèta-1a is een interferon bèta-1a geconjugeerd met een enkel, lineair molecuul van 20.000 Da methoxypoly-(ethyleenglycol)-O-2-methylpropionaldehyde (20 kDa mPEG-O-2-methylpropionaldehyde) met een substitutiegraad van 1 mol polymeer/mol eiwit. De gemiddelde molecuulmassa is ongeveer 44 kDa, waarvan het eiwitgedeelte ongeveer 23 kDa uitmaakt.

Werkingsmechanisme

Een definitief werkingsmechanisme van peginterferon bèta-1a bij multiple sclerose (MS) is niet bekend. Peginterferon bèta-1a bindt aan de type I interferonreceptor op het celoppervlak en wekt een cascade van intracellulaire voorvallen op die leiden tot de regulering van interferon-responsieve genexpressie. Biologische effecten die kunnen worden gemedieerd door peginterferon bèta-1a zijn opregulering van anti-inflammatoire cytokinen (bijv. IL-4, IL-10, IL-27), omlaagregulering van pro-inflammatoire cytokinen (bijv. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) en remming van de migratie van

geactiveerde T-cellen door de bloedhersenbarrière; hier kunnen echter aanvullende mechanismen bij betrokken zijn. Of het werkingsmechanisme van peginterferon bèta-1a bij MS wordt gemedieerd door dezelfde route(s) als de biologische effecten die hierboven worden beschreven, is niet bekend, omdat de pathofysiologie van MS slechts deels wordt begrepen.

Farmacodynamische effecten

Peginterferon bèta-1a is interferon bèta-1a geconjugeerd aan een enkel, lineair 20 kDa methoxypoly(ethyleenglycol) molecuul bij de alfa-aminogroep van de N-terminale aminozuurrest.

Interferonen vormen een familie van natuurlijk voorkomende eiwitten die worden geïnduceerd door cellen als reactie op biologische en chemische stimuli en mediëren talrijke celresponsen die zijn geclassificeerd als antiviraal, antiproliferatief en immunomodulatoir van aard. De farmacologische eigenschappen van peginterferon bèta-1a zijn consistent met die van interferon bèta-1a en worden verondersteld te worden gemedieerd door het eiwitgedeelte van het molecuul.

De farmacodynamische responsen werden beoordeeld door het meten van de inductie van interferon-responsieve genen, waaronder die welke zorgen voor het coderen van 2′,5′-oligoadenylaatsynthetase (2′,5′-OAS), *myxovirus resistance protein A* (MxA), en verscheidene chemokinen en cytokinen, alsmede neopterine (D-erythro-1, 2, 3,-trihydroxypropylpterine), een product van het interferon-induceerbare enzym, GTP-cyclohydrolase I. Gen-inductie bij gezonde proefpersonen was groter in termen van piekniveau en blootstelling (gebied onder de effectcurve) voor peginterferon bèta-1a vergeleken met niet-gepegyleerd interferon bèta-1a (IM) wanneer beide werden gegeven in dezelfde dosis uitgedrukt als activiteit (6 MIU). De duur van deze respons was aanhoudend en verlengd voor peginterferon bèta-1a, met verhogingen gedetecteerd tot maximaal 15 dagen vergeleken met 4 dagen voor niet-gepegyleerd interferon bèta-1a. Verhoogde concentraties neopterine werden waargenomen bij zowel gezonde proefpersonen als patiënten met multiple sclerose behandeld met peginterferon bèta-1a, met een aanhoudende en verlengde verhoging gedurende 10 dagen, vergeleken met 5 dagen waargenomen voor niet-gepegyleerd interferon bèta-1a. De neopterineconcentraties gingen terug naar de uitgangswaarde na het twee weken durende doseringsinterval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid via subcutane weg

De werkzaamheid en veiligheid van peginterferon bèta-1a werden beoordeeld op basis van het placebogecontroleerde eerste jaar van een 2 jaar durend gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek bij patiënten met *relapsing remitting* multiple sclerose (het ADVANCE-onderzoek). 1.512 patiënten werden gerandomiseerd naar en gedoseerd met 125 microgram peginterferon bèta-1a, subcutaan geïnjecteerd om de 2 (n=512) of 4 (n=500) weken, versus placebo (n=500).

Het primaire eindpunt was het aantal recidieven op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) gedurende 1 jaar. De onderzoeksopzet en de demografische gegevens van de patiënten worden weergegeven in Tabel 3.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische werkzaamheids-/veiligheidsonderzoeken waarin gepegyleerd interferon bèta-1a direct wordt vergeleken met niet-gepegyleerd interferon bèta-1a bij volwassenen of van patiënten die overstappen van niet-gepegyleerd naar gepegyleerd interferon en omgekeerd.

Tabel 3: Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet	
Ziektegeschiedenis	Patiënten met RRMS, met ten minste 2 recidieven binnen de voorgaande 3 jaren en 1 recidief in het voorgaande jaar, met een EDSS-score van ≤ 5,0
Follow-up	1 jaar
Onderzoekspopulatie	83% behandelingsnaïeve patiënten 47% ≥ 2 recidieven in het voorgaande jaar 38% minimaal 1 Gd+-laesie in de uitgangssituatie 92% ≥ 9 T2-laesies in de uitgangssituatie 16% EDSS ≥ 4 17% eerder behandeld
Kenmerken in de uitgangssituatie	
Gemiddelde leeftijd (jaar)	37
Gemiddelde/mediane ziekteduur (jaren)	3,6/2,0
Gemiddeld aantal recidieven in de voorgaande 3 jaar	2,5
Gemiddelde EDSS-score in de uitgangssituatie	2,5

RRMS: relapsing remitting multiple sclerose
EDSS: *expanded disability status scale*
Gd+: gadolinium-aankleurend

Peginterferon bèta-1a elke 2 weken verlaagde het aantal recidieven op jaarbasis (ARR) significant met 36% vergeleken met placebo (p=0,0007) na 1 jaar (Tabel 4) met consistente verlagingen van de ARR in subgroepen gedefinieerd door demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie. Peginterferon bèta-1a leidde ook tot een significante verlaging van het risico op recidief met 39% (p=0,0003), van het risico op

aanhoudende invaliditeitsprogressie, bevestigd na 12 weken met 38% (p=0,0383) en na 24 weken (post-hoc-analyse) met 54% (p=0,0069), het aantal nieuwe of nieuw groeiende T2-laesies met 67% (p<0,0001), het aantal Gd-aankleurende laesies met 86% (p<0,0001) en het aantal nieuwe T1 hypo-intense laesies vergeleken met placebo met 53% (p<0,0001). Een behandelingseffect werd reeds na 6 maanden waargenomen, waarbij peginterferon bèta-1a 125 microgram elke 2 weken een 61% verlaging (p<0,0001) toonde in nieuwe of nieuw groeiende T2-laesies in vergelijking met placebo. Over de recidief- en MRI-eindpunten toonde peginterferon bèta-1a 125 microgram elke twee weken een numeriek groter behandelingseffect vergeleken met het peginterferon bèta-1a doseringsregime van elke vier weken na jaar 1.

De resultaten van 2 jaar bevestigden dat de werkzaamheid werd gehandhaafd na het placebogecontroleerde eerste jaar van het onderzoek. De patiënten blootgesteld aan peginterferon bèta-1a elke 2 weken toonden statistisch significante verlagingen vergeleken met patiënten blootgesteld aan peginterferon bèta-1a elke 4 weken gedurende 2 jaar in een post-hoc-analyse voor eindpunten inclusief ARR (24%, p=0,0209), het risico op recidief (24%, p=0,0212), het risico op invaliditeitsprogressie met bevestiging na 24 weken (36%, p=0,0459) en MRI-eindpunten (nieuw/groter wordend T2 60%, Gd+ 71%, en nieuwe T1 hypo-intense laesies 53%; p<0,0001 voor alle). In het vervolgonderzoek ATTAIN bleef de werkzaamheid met peginterferon bèta-1a op lange termijn gehandhaafd met continue behandeling tot 4 jaar, zoals blijkt uit klinische en MRI-metingen van de ziekteactiviteit van MS. Van in totaal 1.468 patiënten zetten 658 patiënten gedurende minstens 4 jaar de behandeling met peginterferon bèta-1a voort.

De resultaten van dit onderzoek worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Klinische en MRI-resultaten

	Placebo	Peginterferon bèta-1a 125 microgram om de 2 weken	Peginterferon bèta-1a 125 microgram om de 4 weken
Klinische eindpunten			
N	500	512	500
Aantal recidieven op jaarbasis	0,397	0,256	0,288
Rate ratio 95% CI P-waarde		0,64 0,50 – 0,83 p=0,0007	0,72 0,56 – 0,93 p=0,0114
Proportie proefpersonen met recidief	0,291	0,187	0,222
HR 95% CI P-waarde		0,61 0,47 – 0,80 p=0,0003	0,74 0,57 – 0,95 p=0,020
Proportie met bevestigde invaliditeitsprogressie na 12 weken*	0,105	0,068	0,068
HR 95% CI P-waarde		0,62 0,40 – 0,97 p=0,0383	0,62 0,40 – 0,97 p=0,0380
Proportie met bevestigde invaliditeitsprogressie na 24 weken*	0,084	0,040	0,058
HR 95% CI P-waarde		0,46 0,26 – 0,81 p=0,0069	0,67 (0,41 – 1,10) p=0,1116
MRI eindpunten			
N	476	457	462
Gemiddeld [mediaan] aantal nieuwe of nieuw groter wordende T2 hyperintense laesies (bereik)	13,3 [6,0] (0 – 148)	4,1 [1,0] (0 – 69)	9,2 [3,0] (0 – 113)
gemiddeld laesie-percentage (95% CI) P-waarde		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) p=0,0008
Gemiddeld [mediaan] aantal Gd-aankleurende laesies (bereik)	1,4^ [0,0] (0 – 39)	0,2 [0,0] (0 – 13)	0,9 [0,0] (0 – 41)
% vermindering vs. placebo P-waarde		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Gemiddeld [mediaan] aantal nieuwe T1 hypo-intense laesies (bereik)	3,8 [1,0] (0 – 56)	1,8 [0,0] (0 – 39)	3,1 [1,0] (0 – 61)
% vermindering vs. placebo P-waarde		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Hazard ratio
CI: Betrouwbaarheidsinterval
* Aanhoudende invaliditeitsprogressie werd gedefinieerd als ten minste 1 punt stijging vanaf de EDSS ≥ 1 in de uitgangssituatie of 1,5 punt stijging voor patiënten met een EDSS van 0 in de uitgangssituatie, aanhoudend gedurende 12/24 weken.
^n=477

Patiënten bij wie eerdere behandeling van MS niet was geslaagd, waren niet in het onderzoek opgenomen.

Subgroepen van patiënten met een hogere ziekteactiviteit werden gedefinieerd op basis van recidief en MRI-criteria zoals hieronder vermeld, met de volgende werkzaamheidsresultaten:

- Voor patiënten met ≥ 1 recidief in het voorgaande jaar en ≥ 9 T2-laesies of ≥ 1 Gd+-laesie (n=1.401) was het jaarlijkse recidiefpercentage na 1 jaar 0,39 voor placebo, 0,29 voor peginterferon bèta-1a elke 4 weken en 0,25 voor peginterferon bèta-1a elke 2 weken.

De resultaten in deze subgroep waren consistent met die in de totale populatie.

- Voor patiënten met ≥ 2 recidieven in het voorgaande jaar en ten minste 1 Gd+-laesie (n=273) was het jaarlijkse recidiefpercentage na 1 jaar 0,47 voor placebo, 0,35 voor peginterferon bèta-1a elke 4 weken en 0,33 voor peginterferon bèta-1a elke 2 weken.

De resultaten in deze subgroep waren numeriek consistent met die in de totale populatie, maar niet statistisch significant.

IM en SC bio-equivalentieonderzoek
Aan een open-label, cross-overonderzoek namen 136 proefpersonen deel om de bio-equivalentie te beoordelen van enkelvoudige doses van 125 microgram Plegridy die subcutaan en intramusculair werden toegediend bij gezonde vrijwilligers.

De serumconcentratie van neopterine, een marker van interferon bèta-activiteit, na toediening van 125 microgram peginterferon bèta-1a IM en SC werd gemeten voor farmacodynamische analyse.

De profielen van de serumconcentratie van neopterine versus de tijd na enkelvoudige doses van 125 microgram peginterferon bèta-1a SC of 125 microgram peginterferon bèta-1a IM waren vergelijkbaar, waarbij maximale concentraties (E_{piek}) werden bereikt bij een mediane E_{Tmax} van respectievelijk 40,1 uur en 44,0 uur. Geometrisch gemiddelde neopterineconcentraties stegen van de uitgangswaarde tot de maximale concentratie op vergelijkbare wijze tussen de 2 injectiewegen, met een toename van 8,0 tot 22,6 nmol/l voor SC en van 8,1 tot 23,2 nmol/l voor IM. De algehele systemische blootstelling aan neopterine ($EAUC_{0-336h}$ en $EAUC_{0-504h}$) was ook vergelijkbaar tussen de twee toedieningswegen.

Aangezien bio-equivalentie is aangetoond tussen de intramusculaire en subcutane toedieningsweg, wordt verwacht dat IM en SC peginterferon bèta-1a een vergelijkbaar werkzaamheidsprofiel zullen hebben.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van peginterferon bèta-1a bij pediatrische RRMS zijn onderzocht in een gerandomiseerd, open-label onderzoek met actieve controle (interferon bèta-1a) met parallelle groepen bij patiënten met RRMS in de leeftijd van 10 tot jonger dan 18 jaar.

152 patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar behandeling met peginterferon bèta-1a, toegediend in een dosis van 125 µg SC elke 2 weken of interferon bèta-1a toegediend als IM injectie in een dosis van 30 µg eenmaal per week, gedurende 48 weken. 124 patiënten (n=66 in de groep met peginterferon bèta-1a en n=58 voor interferon bèta-1a) voltooiden 48 weken van het onderzoek.

Het primaire eindpunt, het gecorrigeerde aantal recidieven op jaarbasis (ARR) in week 48 was numeriek lager bij patiënten die behandeld werden met peginterferon bèta-1a (0,386) dan bij patiënten die interferon bèta-1a kregen (0,521).

Het belangrijkste secundaire eindpunt in week 48 was het aantal deelnemers zonder nieuwe of nieuw groter wordende T2 hyperintense laesies op MRI-scans van de hersenen. In week 48 had in de groep met peginterferon bèta-1a 0,136 (95% CI: 0,064; 0,243) van de deelnemers geen nieuwe of nieuw groter wordende T2 hyperintense laesies, vergeleken met 0,065 (95% CI: 0,018; 0,157) van de deelnemers in de groep met interferon bèta-1a.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De serumhalfwaardetijd van peginterferon bèta-1a is verlengd vergeleken met niet-gepegyleerd interferon bèta-1a. De serumconcentratie van peginterferon bèta-1a was dosisproportioneel in het bereik van 63 tot 188 microgram zoals waargenomen bij gezonde proefpersonen in een onderzoek met enkelvoudige dosering en een onderzoek met meervoudige dosering. De farmacokinetiek die werd waargenomen bij patiënten met multiple sclerose was consistent met die gezien bij gezonde proefpersonen.

Absorptie

Na subcutane toediening van peginterferon bèta-1a bij patiënten met multiple sclerose werd de piekconcentratie bereikt tussen 1 tot 1,5 dag na dosering. De waargenomen C_{max} (gemiddelde±SE) was 280 ± 79 pg/ml na herhaalde dosering van 125 microgram elke twee weken.

Subcutaan peginterferon bèta-1a resulteerde in ongeveer 4-, 9-, en 13-voudig hogere blootstellingswaarden (AUC_{168h}) en ongeveer 2-, 3,5- en 5-voudig hogere C_{max}, na enkelvoudige doses van respectievelijk 63 (6MIU), 125 (12MIU) en 188 (18MIU) microgram, vergeleken met intramusculaire toediening van 30 (6MIU) microgram niet-gepegyleerd bèta-1a.

Distributie

Na herhaalde dosering van doses van 125 microgram elke twee weken via subcutane toediening was het, niet voor de biobeschikbaarheid gecorrigeerde, distributievolume (gemiddelde±SE) 481 ± 105 l.

Biotransformatie en eliminatie

Er wordt verondersteld dat renale klaring een belangrijke eliminatieroute voor peginterferon bèta-1a is. Het proces van covalent conjugeren van een PEG-gedeelte aan een eiwit kan de *in-vivo*-eigenschappen van het ongewijzigde eiwit veranderen, waaronder verminderde renale klaring en verminderde proteolyse, waardoor de circulerende halfwaardetijd wordt verlengd. Dienovereenkomstig is bij gezonde vrijwilligers de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van peginterferon bèta-1a ongeveer 2 maal zo lang als die van niet-gepegyleerd interferon bèta-1a. Bij patiënten met multiple sclerose was de $t_{1/2}$ (gemiddelde±SE) van peginterferon bèta-1a 78 ± 15 uur in de steady state. De gemiddelde steady-state-klaring van peginterferon bèta-1a was 4,1 ± 0,4 l/uur.

Speciale populaties

Ouderen
De klinische ervaring bij patiënten ouder dan 65 jaar is beperkt. De resultaten uit een farmacokinetische populatieanalyse (bij patiënten tot en met 65 jaar) suggereert echter dat leeftijd geen invloed heeft op de klaring van peginterferon bèta-1a.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van peginterferon bèta-1a bij pediatrische patiënten is onderzocht in een open-label, gerandomiseerd onderzoek met actieve controle met parallelle groepen bij RRMS-patiënten in de leeftijd van 10 tot jonger dan 18 jaar. De farmacokinetische populatieanalyse wees uit dat de individuele blootstelling bij pediatrische patiënten in steady state een aanzienlijke overlap had met de niveaus bij volwassenen, alhoewel de gemiddelde blootstelling bij pediatrische patiënten in steady state ongeveer 2,5 maal de blootstelling bij volwassen RRMS-patiënten bedroeg.

Nierinsufficiëntie
Een onderzoek met enkelvoudige dosering bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met verschillende maten van nierinsufficiëntie (lichte, matig ernstige en ernstige nierinsufficiëntie alsmede proefpersonen met nierziekte in het eindstadium) toonde een fractionele stijging van de AUC (13-62%) en de C_{max} (42-71%) bij proefpersonen met lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 50 tot ≤ 80 ml/min/1,73m^2), matig ernstige (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 30 tot <50 ml/min/1,73m^2) en ernstige (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73m^2) nierinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid > 80 ml/min/1,73m^2). Proefpersonen met nierziekte in het eindstadium die 2-3 maal per week hemodialyse moeten ondergaan, toonden een vergelijkbare AUC en C_{max} met proefpersonen met een normale nierfunctie. Elke haemodialyse verlaagde de peginterferon bèta-1a-concentratie met ongeveer 24%, wat suggereert dat haemodialyse peginterferon bèta-1a gedeeltelijk verwijdert uit de systemische circulatie.

Leverfunctie
De farmacokinetiek van peginterferon bèta-1a is niet beoordeeld bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Geslacht
In een farmacokinetische populatieanalyse is geen effect van het geslacht op de farmacokinetiek van peginterferon bèta-1a gevonden.

Ras
In een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen effect op de farmacokinetiek van peginterferon bèta-1.

IM en SC bio-equivalentieonderzoek
De farmacokinetische profielen na enkelvoudige doses van 125 microgram peginterferon bèta-1a IM en 125 microgram peginterferon bèta-1a SC bij gezonde vrijwilligers waren vergelijkbaar, met maximale concentraties bereikt 40,0 uur na toediening (voor zowel SC en IM), en $t_{1/2}$ waarden van respectievelijk 97,1 uur en 79,1 uur. Statistische analyse van C_{max} en AUC_∞ toonde verder bio-equivalentie aan tussen 125 microgram peginterferon bèta-1a IM en SC. De geometrisch gemiddelde ratio (90% betrouwbaarheidsinterval) van IM versus SC voor C_{max} was 1,08 (0,98 tot 1,20) en 1,09 (1,02 tot 1,16) voor AUC_∞. Deze waarden vallen binnen het aangegeven equivalentiebereik van 0,80 tot 1,25.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit

Na herhaalde subcutane toediening van peginterferon bèta-1a bij resusapen in doseringen tot maximaal 400 maal (op basis van blootstelling, AUC) de aanbevolen therapeutische dosis werden na de eerste en de tweede wekelijkse dosis geen andere effecten dan de bekende lichte farmacologische reacties van resusapen op interferon bèta-1a waargenomen. Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering waren beperkt tot 5 weken, omdat de blootstelling sterk werd verminderd vanaf 3 weken als gevolg van de vorming van anti-geneesmiddel-antilichamen door resusapen tegen humaan interferon bèta-1a. Daarom kan de veiligheid op de lange termijn van chronische toediening van peginterferon bèta-1a aan patiënten op basis van deze onderzoeken niet worden bepaald.

Mutagenese

Peginterferon bèta-1a was niet mutageen bij een *in vitro* bacteriële reverse mutatie (Ames-) test en was niet clastogeen bij een *in-vitro*-assay in humane lymfocyten.

Carcinogenese

Peginterferon bèta-1a is niet getest op carcinogeniciteit bij dieren. Op basis van de bekende farmacologie van interferon bèta-1a en klinische ervaring met interferon bèta, is het potentieel voor carcinogeniciteit naar verwachting laag.

Reproductietoxiciteit

Peginterferon bèta-1a is niet getest op reproductietoxiciteit bij drachtige dieren. Fertiliteits- en ontwikkelingsonderzoeken bij resusapen zijn uitgevoerd met niet-gepegyleerd interferon bèta-1a. Bij zeer hoge doses werden bij proefdieren anovulatoire en abortieve effecten waargenomen. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot de potentiële effecten van peginterferon bèta-1a op de vruchtbaarheid bij mannetjesdieren. Na herhaalde dosering met peginterferon bèta-1a bij seksueel volgroeide vrouwtjesapen werden effecten op de lengte van de menstruatiecyclus en de progesteronspiegels waargenomen. De reversibiliteit van de effecten op de lengte van de menstruatiecyclus werd aangetoond. De validiteit van extrapolatie van deze niet-klinische gegevens naar mensen is onbekend.

Gegevens uit onderzoeken met andere interferon bèta-verbindingen toonden geen teratogeen potentieel. De beschikbare informatie over de effecten van interferon bèta-1a in de peri- en postnatale periode is beperkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaattrihydraat
IJsazijnzuur
Argininehydrochloride
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Plegridy voor subcutaan of intramusculair gebruik kan buiten de koelkast tot 30 dagen bij kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) worden bewaard, maar moet buiten invloed van licht worden bewaard. Als Plegridy in totaal 30 dagen bij kamertemperatuur is bewaard, moet het worden gebruikt of weggegooid. Als het niet duidelijk is of Plegridy 30 dagen of langer bij kamertemperatuur is bewaard, moet het worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor aanvullende informatie over bewaren bij kamertemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit/voorgevulde pen (subcutaan)

Voorgevulde 1 ml spuit van glas (Type 1) met een broombutylrubber stop en een stugge thermoplastische en polypropyleen naaldbeschermer, die 0,5 ml oplossing bevat. Een ingezette naald van 29 gauge, 0,5 inch, is reeds aan de spuit bevestigd.

Een voorgevulde spuit met Plegridy bevindt zich in een voor eenmalig gebruik bestemde, wegwerpbare, met veer uitgeruste pen-injector voor eenmalig gebruik, de Plegridy Pen. De spuit in de pen is een voorgevulde 1 ml spuit van glas (type 1) die 0,5 ml oplossing bevat, met een broombutylrubber stop en stugge thermoplastische en polypropyleen naaldbeschermer. Een ingezette naald van 29 gauge, 0,5 inch, is reeds aan de spuit bevestigd.

Verpakkingsgrootten
De Plegridy-startverpakking bevat één voorgevulde spuit met 63 microgram (spuit met oranje etiket, 1e dosis) en één voorgevulde spuit met 94 microgram (spuit met blauw etiket, 2e dosis) in verzegelde plastic bakjes.

De Plegridy Pen-startverpakking bevat één voorgevulde pen met 63 microgram (pen met oranje etiket, 1e dosis) en één voorgevulde pen met 94 microgram (pen met blauw etiket, 2e dosis) in een beschermend plastic bakje.

Doos met twee of zes voorgevulde spuiten met 125 microgram (spuiten met grijs etiket) in verzegelde plastic bakjes.

Doos met twee voorgevulde pennen met 125 microgram (pennen met grijs etiket) in een beschermend plastic bakje.

Meervoudige verpakkingen met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen met 125 microgram (pennen met grijs etiket). De verpakking bevat 3 binnendozen. Elke binnendoos bevat 2 pennen in een beschermend plastic bakje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Voorgevulde spuit (intramusculair)
Voorgevulde 1 ml Luer-Lok spuit van glas (Type I) met een broombutylrubberen stop met 0,5 ml oplossing en geleverd met een 23 gauge, 1,25 inch naald. Een enkele voorgevulde spuit bevat 0,5 ml oplossing van Plegridy met 125 microgram peginterferon bèta-1a.

Doos met twee of zes voorgevulde spuiten van 125 microgram in verzegelde plastic bakjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Plegridy voorgevulde spuiten (voor intramusculair en subcutaan gebruik) en pen (voor subcutaan gebruik) zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Controleer voor gebruik de te gebruiken doseringsvorm. Deze mag geen scheuren of beschadigingen vertonen en de oplossing moet helder en kleurloos zijn en mag geen deeltjes bevatten.

Zodra deze uit de koelkast is gehaald, moet de te gebruiken Plegridy voorgevulde spuit of pen eerst gedurende ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen (15 °C tot 30 °C).

Gebruik geen externe warmtebronnen, zoals warm water, om de Plegridy voorgevulde spuit of pen op te warmen. Titratie van Plegridy-doses voor patiënten die de behandeling starten, wordt beschreven in rubriek 4.2.

Voorgevulde spuit/voorgevulde pen (subcutaan)
Patiënten die een behandeling met Plegridy starten via subcutane toediening, dienen startverpakkingen te gebruiken.

Voorgevulde spuit (intramusculair)
Patiënten die een behandeling met Plegridy starten via intramusculaire toediening, dienen Plegridy-titratieklemmen te gebruiken die aan de spuit kunnen worden bevestigd om de dosis te beperken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2014
Datum van laatste verlenging: 25 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.