

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PLEGRIDY RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 125 mcg/0,5 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Plegridy 125 microgramos solución inyectable en presentaciones jeringa precargada cartucho precargado.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de 125 microgramos contiene 125 microgramos de peginterferón beta-1a* en 0,5 mL de solución inyectable.

Cada cartucho precargado de 125 microgramos contiene 125 microgramos de peginterferón beta-1a* en 0,5 mL de solución inyectable.

La dosis indica la cantidad de la fracción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a sin tener en cuenta la fracción de PEG unida.

*El principio activo, peginterferón beta-1a, es un conjugado covalente de interferón beta-1a, producido en células de ovario de hámster chino, con 20 000 Dalton (20 kDa) metoxi poli(etilenglicol) usando un conector de O-2-metilpropionaldehído.

La potencia de este medicamento no se debe comparar con la de ninguna otra proteína pegilada o no pegilada de la misma clasificación terapéutica. Para más información, ver sección 5.1.

Excipientes con efecto conocido

Cada jeringa o cartucho precargado contiene 0,13 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora con un pH 4,5-5,1.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Plegridy está indicado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) remitente recidivante en adultos **de 18 años de edad o mayores** (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La eficacia de Plegridy se ha demostrado sobre placebo. No hay disponibles datos comparativos directos de Plegridy frente a interferón beta no pegilado o datos de eficacia de Plegridy después de cambiar desde un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados. Por favor ver también sección 5.1.

Posología

La dosis recomendada de Plegridy es 125 microgramos en inyección subcutánea cada 2 semanas.

Inicio del tratamiento

Por lo general se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con 63 microgramos en la dosis 1, aumenten a 94 microgramos en la dosis 2, alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas a partir de entonces (ver Tabla 1). Hay disponible un envase de iniciación que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Tabla 1: Programa de ajuste al inicio

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta de la jeringa
Dosis 1	Día 1	63	Naranja
Dosis 2	Día 15	94	Azul
Dosis 3	Día 29 (y a partir de entonces cada 14 días)	125 (dosis completa)	Gris

*Administración cada 2 semanas

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a paliar los síntomas pseudogripales que pueden aparecer al comienzo del tratamiento con interferones. El uso

profiláctico y simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o paliar los síntomas seudogripales que algunas veces aparecen durante el tratamiento con interferón (ver sección 4.8).

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible.

- Si faltan 7 días o más hasta la siguiente dosis programada: los pacientes se deben administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar con la siguiente dosis programada de la forma prevista.
- Si faltan menos de 7 días hasta la siguiente dosis programada: los pacientes deben comenzar un nuevo esquema de administración de 2 semanas a partir del momento en el que se administran la dosis olvidada. Los pacientes no se deben administrar dos dosis de Plegridy antes de que transcurran 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado suficientemente la seguridad y eficacia de Plegridy en pacientes mayores de 65 años debido al número limitado de dichos pacientes en los ensayos clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, y enfermedad renal terminal basado en datos del estudio clínico. (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Plegridy en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Plegridy en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad en la esclerosis múltiple. No se dispone de datos.

Forma de administración

Plegridy se administra por vía subcutánea.

Se recomienda que un profesional sanitario instruya al paciente en la técnica correcta para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas. Se debe aconsejar a los pacientes que alternen los sitios de administración de las inyecciones subcutáneas. Los sitios habituales para las inyecciones subcutáneas son el abdomen, brazo y muslo.

Cada jeringa o cartucho precargado de Plegridy está provista de una aguja. Las jeringas precargadas o cartuchos precargados son de un solo uso y deben desecharse una vez usados.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Una vez retirado del refrigerador, se debe dejar que Plegridy alcance la temperatura ambiente (unos 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor como agua caliente para calentar Plegridy.

La jeringa precargada de Plegridy no se debe usar si el líquido presenta un cambio de color, está turbio o contiene partículas en suspensión. El líquido de la jeringa debe ser transparente e incoloro.

El cartucho precargado de Plegridy no se debe usar a menos que se puedan ver las rayas verdes en la ventana del estado de inyección, yno debe usarse si el líquido presenta un cambio de color, está turbio o contiene partículas en suspensión. El líquido de la ventana del medicamento debe ser transparente e incoloro.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Inicio del tratamiento en el embarazo (ver sección 4.6).
- Pacientes con depresión grave activa y/o pensamientos suicidas (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lesión hepática

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de Plegridy. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (ver sección 4.8).

Depresión

Se debe administrar Plegridy con precaución a pacientes con trastornos depresivos anteriores (ver sección 4.3). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas.

Se debe controlar estrechamente durante el tratamiento a aquellos pacientes que muestren signos de depresión y tratarlos de manera adecuada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Plegridy (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido Plegridy. Se debe suspender el tratamiento con peginterferón beta-1a si se producen reacciones de hipersensibilidad graves (ver sección 4.8).

Reacciones en el lugar de inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección, incluida necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de inyección se debe instruir a los pacientes en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración por el paciente se debe revisar periódicamente, especialmente si se producen reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente experimenta una herida abierta en la piel, que puede ir acompañada de inflamación o drenaje de líquido del lugar de inyección, se debe advertir al paciente que consulte con su médico. Un paciente tratado con Plegridy en los ensayos clínicos presentó necrosis en el lugar de inyección. La decisión de interrumpir el tratamiento tras la presencia de necrosis en un solo lugar dependerá del grado de la necrosis (ver sección 4.8).

Disminución del recuento de células en sangre periférica

Se han notificado casos de disminución del recuento de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con Plegridy. Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución del recuento de células en sangre periférica (ver sección 4.8).

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con interferón beta. Los eventos se notificaron en varios puntos temporales durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, p. ej.: edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con Plegridy.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre Plegridy a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales con medicamentos de interferón beta. Los acontecimientos se notificaron en varios puntos temporales durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las manifestaciones clínicas incipientes incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento de plaquetas, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en una extensión de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para controlar los niveles de plaquetas en sangre, la LDH en suero, extensiones de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento pronto con plasmaferesis y se recomienda suspender inmediatamente Plegridy.

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones analíticas. Además de las pruebas analíticas que se realizan normalmente para controlar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda llevar a cabo un recuento hematológico completo y diferencial, recuento de plaquetas y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (p. ej., aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con Plegridy y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más estrecha del recuento hematológico completo, con recuento diferencial y recuento de plaquetas.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de medicamentos con interferón beta. Se recomienda realizar periódicamente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Se debe administrar Plegridy con precaución a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas y a los que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, en particular si la epilepsia no está adecuadamente controlada con antiepilépticos (ver sección 4.8).

Enfermedad cardíaca

Se ha notificado un empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de acontecimientos cardiovasculares fue similar entre el

grupo de Plegridy (125 microgramos cada 2 semanas) y el grupo de placebo (7 % en cada grupo). No se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves en los pacientes tratados con Plegridy en el estudio ADVANCE. No obstante, a los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria o arritmia, se les debe controlar por si empeora la afección cardíaca, especialmente al comienzo del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a Plegridy. Los datos obtenidos de pacientes tratados con Plegridy hasta dos años sugieren que menos del 1 % (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a del peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes tienen el potencial de reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos frente a la porción de interferón del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica, aunque el análisis estaba limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3 % de los pacientes (18/681) desarrolló anticuerpos persistentes a la porción de PEG del peginterferón beta-1a. En el estudio clínico realizado, el desarrollo de anticuerpos frente a la porción de PEG del peginterferón beta-1a no tuvo un impacto apreciable en la seguridad o eficacia clínica (incluida la tasa anualizada de brotes, lesiones detectadas en la RM y progresión de la discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar un control estrecho cuando se administre Plegridy a pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática y se debe tener precaución cuando se utilicen interferones conjuntamente con otros medicamentos asociados a lesión hepática (ver secciones 4.8 y 5.2). Contenido de sodio

Cada jeringa o cartucho prellenado contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio y por lo tanto se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios clínicos indican que los pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir Plegridy y corticoesteroides durante los brotes. Se ha notificado que los interferones reducen la actividad de las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 en humanos y en animales. Se debe tener precaución cuando se administre Plegridy en combinación con medicamentos con un índice terapéutico estrecho y muy dependientes del sistema hepático del citocromo P450 para la eliminación, p. ej.: antiepilépticos y algunas clases de antidepresivos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si la paciente queda embarazada o tiene intención de quedarse embarazada durante el tratamiento con Plegridy, se le debe informar de los posibles riesgos y considerar la conveniencia de interrumpir el tratamiento (ver sección 5.3). En pacientes con una tasa elevada de brotes antes del inicio del tratamiento, hay que sopesar el riesgo de un brote severo después de interrumpir la administración de Plegridy en caso de embarazo frente al posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

Los datos relativos al uso de Plegridy en mujeres embarazadas son limitados. Los datos disponibles indican que puede haber un aumento del riesgo de aborto espontáneo. Está contraindicado iniciar el tratamiento durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si peginterferón beta-1a se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Plegridy.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos del peginterferón beta-1a en la fertilidad humana. En animales se observaron efectos anovulatorios con dosis muy altas (ver sección 5.3). No hay datos disponibles sobre los efectos de peginterferón beta-1a en la fertilidad masculina en animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los acontecimientos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados al uso de interferón beta (p. ej.: náuseas) pueden influir sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes (con una incidencia mayor que con placebo) de 125 microgramos de Plegridy por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema en el lugar de inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el lugar de inyección, astenia, prurito en el lugar de inyección y artralgia.

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia y que dio lugar a la suspensión en los pacientes tratados con 125 microgramos de Plegridy por vía subcutánea cada 2 semanas fue enfermedad seudogripal (<1 %).

Tabla de reacciones adversas

En los estudios clínicos 1468 pacientes recibieron Plegridy durante un tiempo de hasta 177 semanas (exposición global equivalente a 1932 personas-año). 1093 pacientes recibieron al menos 1 año, y 415 pacientes han recibido al menos 2 años de tratamiento con Plegridy. La experiencia en la fase aleatorizada, no controlada (año 2) del estudio ADVANCE y en el estudio ATTAIn de extensión de seguridad de 2 años fue coherente con la experiencia de la fase controlada con placebo de 1 año del estudio ADVANCE.

La tabla resume las RAM (con mayor incidencia que el placebo y con una posibilidad de causalidad razonable) de 512 pacientes, tratados con 125 microgramos de Plegridy por vía subcutánea, cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante un periodo de hasta 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- **Muy frecuentes ($\geq 1/10$)**
- **Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
- **Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)**
- **Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)**
- **Muy raras ($< 1/10.000$)**
- **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuentes
	Microangiopatía trombótica que incluye púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Crisis epilépticas	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Muy frecuentes
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Eritema en el lugar de inyección	Muy frecuentes
	Enfermedad seudogripal	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el lugar de inyección	
	Astenia	
	Prurito en el lugar de	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
	inyección	
	Hipertermia	Frecuentes
	Dolor	
	Edema en el lugar de inyección	
	Calor en el lugar de inyección	
	Hematoma en el lugar de inyección	
	Exantema en el lugar de inyección	
	Hinchazón en el lugar de inyección	
	Cambio de color en el lugar de inyección	
	Inflamación en el lugar de inyección	
	Necrosis en el lugar de inyección	Raras
Exploraciones complementarias	Aumento de la temperatura corporal	Frecuentes
	Aumento de la alanina aminotransferasa	
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	
	Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa	
	Aumento de la hemoglobina	
	Disminución del recuento de plaquetas	Poco frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
	Disminución del recuento de leucocitos	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuentes

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de Plegridy cada 2 semanas y el 13 % de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (p. ej.: enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó a lo largo de los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron Plegridy durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales.

Reacciones en el lugar de inyección

El 66 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de Plegridy cada 2 semanas notificó reacciones en el lugar de inyección (p. ej.: eritema en el lugar de inyección, dolor, prurito o edema), en comparación con el 11 % de los pacientes que recibieron placebo. El eritema fue la reacción en el lugar de inyección comunicada con mayor frecuencia. De los pacientes que experimentaron reacciones en el lugar de inyección, el 95 % los notificó de intensidad leve o moderada. Un paciente de 1468 pacientes que recibieron Plegridy en los estudios clínicos experimentó necrosis en el lugar de inyección que remitió con el tratamiento médico habitual.

Alteraciones en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de aumento de las aminotransferasas hepáticas fue mayor en los pacientes que recibieron Plegridy en comparación con el placebo. La mayoría de los aumentos de las enzimas eran <3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Se notificó un aumento de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa (>5 veces el LSN) en el 1 % y <1 % de los pacientes tratados con placebo y del 2 % y <1 % de los pacientes tratados con Plegridy, respectivamente. Se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas en suero combinado con un aumento de la bilirrubina en dos pacientes que ya presentaban anomalías en las pruebas de función hepática antes de recibir Plegridy en los ensayos clínicos. Ambos casos remitieron tras suspender Plegridy.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en el recuento de leucocitos de $<3,0 \times 10^9/l$ en el 7 % de los pacientes que recibieron Plegridy y en el 1 % de los que recibieron placebo. El recuento medio de leucocitos permaneció dentro de los límites normales en los pacientes tratados con Plegridy. La disminución en los recuentos de leucocitos no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en el recuentos de linfocitos ($<0,5 \times 10^9/l$) ($<1 \%$), **recuento de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/l$) ($<1 \%$) y recuento de plaquetas ($\leq 100 \times 10^9/l$) ($\leq 1 \%$)** fue similar en los pacientes tratados con Plegridy en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con Plegridy: un paciente ($<1 \%$) presentó trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $<10 \times 10^9/l$) y otro paciente ($<1 \%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$). En ambos pacientes los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender Plegridy. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con Plegridy. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en el recuento de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/l$) fue similar en los pacientes tratados con Plegridy en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacción de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 16 % de los pacientes tratados con 125 microgramos de Plegridy cada 2 semanas y en el 14 % de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1 % de los pacientes tratados con Plegridy presentó una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej.: angioedema, urticaria) y se recuperaron pronto con un tratamiento antihistamínico y/o de corticoesteroides.

Depresión y pensamientos suicidas

La incidencia global de eventos adversos relacionados con depresión y pensamientos suicidas fue del 8 % para los grupos tratados con 125 microgramos de Plegridy cada 2 semanas y con placebo. La incidencia de acontecimientos graves relacionados con depresión y pensamientos suicidas fue similar y baja ($<1 \%$) tanto en el grupo tratado con 125 microgramos de Plegridy cada 2 semanas como con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron Plegridy (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo ($<1 \%$ en cada grupo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe hospitalizar a los pacientes para su observación y administrar el tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; inmunoestimulantes; interferones, código ATC: L03AB13

Plegridy es un interferón beta-1a conjugado con una única molécula lineal de metoxi poli(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído de 20 000 Da (mPEG-O-2-metilpropionaldehído de 20 kDa) a un grado de sustitución de 1 mol de polímero/mol de proteína. La masa molecular media es de 44 kDa aproximadamente de la que la porción de proteína constituye aproximadamente 23 kDa.

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción definitivo de peginterferón beta-1a en la esclerosis múltiple (EM). Plegridy se une al receptor de interferón de tipo I en la superficie de las células y provoca una cascada de fenómenos intracelulares que conduce a la regulación de la expresión de los genes sensibles al interferón. Los efectos biológicos que pueden ser mediados por Plegridy incluyen el aumento de la síntesis de las citocinas antiinflamatorias (p. ej.: IL-4, IL-10, IL-27), la disminución de las citocinas proinflamatorias (p. ej.: IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) y la inhibición de la migración de los linfocitos T activados a través de la barrera hematoencefálica; sin embargo, puede que intervengan otros mecanismos. Se desconoce si el mecanismo de acción de Plegridy en la EM está mediado por las mismas vías que los efectos biológicos descritos anteriormente, ya que la fisiopatología de la EM solo se entiende parcialmente.

Efectos farmacodinámicos

Plegridy es un interferón beta-1a conjugado a una única molécula lineal de metoxi poli(etilenglicol) de 20 kDa en el grupo alfa-amino del residuo aminoácido N-terminal.

Los interferones son una familia de proteínas naturales inducidos por las células en respuesta a estímulos biológicos y químicos, y median numerosas respuestas celulares que se han clasificado como de naturaleza antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. Las propiedades farmacológicas de Plegridy son acordes con las del interferón beta-1a y se cree que están mediadas por la porción de proteína de la molécula.

Se evaluaron las respuestas farmacodinámicas midiendo la inducción de los genes **sensibles al interferón, incluidos los genes que codifican 2',5'-oligoadenilato sintetasa (2',5'-OAS)**, proteína A de resistencia a mixovirus (MxA), y varias quimiocinas y citocinas, así como la neopterina (D-eritro-1, 2, 3,-trihidroxipropilpterina), un producto de la enzima inducible por el interferón, GTP-ciclohidrolasa I. La inducción de genes en seres humanos sanos fue mayor en cuanto al nivel máximo y exposición (área bajo la curva de efecto) para Plegridy en comparación con el interferón beta-1a no pegilado (IM) cuando se administraron ambos a la misma dosis por actividad (6 MUI). La duración de esta respuesta fue sostenida y prolongada para Plegridy, con aumentos detectados hasta 15 días en comparación con 4 días para el interferón beta-1a no pegilado. Se observó un aumento de las concentraciones de neopterina tanto en sujetos sanos como en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Plegridy, con un aumento sostenido y prolongado a lo largo de 10 días en comparación con los 5 días observados para el interferón beta-1a no pegilado. Las concentraciones de neopterina vuelven a los niveles basales tras el intervalo de administración de dos semanas.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Plegridy a partir de los datos del primer año de la fase controlada con placebo de un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, de 2 años, en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante (el estudio ADVANCE). Se aleatorizaron 1512 pacientes que recibieron 125 microgramos de Plegridy en inyección subcutánea cada 2 (n=512) o 4 (n=500) semanas frente a placebo (n=500).

La variable principal fue la tasa anualizada de brotes (TAB) a lo largo de 1 año. El diseño del estudio y los datos demográficos de los pacientes se presentan en la Tabla 2.

No hay datos disponibles de estudios de seguridad y eficacia clínica que comparen directamente el interferón beta-1a pegilado con el no pegilado, o de pacientes que cambien entre interferón pegilado y no pegilado.

Tabla 2: Diseño del estudio

Diseño del estudio	
Historia de enfermedad	Pacientes con EMRR, con al menos 2 brotes en los últimos 3 años, y 1 brote en el último año, con una puntuación en la escala EDSS de ≤5,0
Seguimiento	1 año
Población del estudio	83 % pacientes sin tratamiento previo 47 % ≥2 brotes en el año anterior 38 % al menos 1 lesión basal con Gd+

	<p>92 % ≥ 9 lesiones basales en T2</p> <p>16 % EDSS ≥ 4</p> <p>17 % previamente tratados</p>
Características basales	
Edad media (años)	37
Media/mediana de duración de la enfermedad (años)	3,6/2,0
Número medio de brotes en los últimos 3 años	2,5
Puntuación media basal en la escala EDSS	2,5

EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad

Gd+: Realzada con gadolinio

Plegridy cada 2 semanas redujo significativamente la tasa anualizada de brotes (TAB) en un 36 % en comparación con el placebo ($p=0,0007$) a un año (Tabla 3) con resultados consistentes en los diferentes subgrupos definidos por las características basales de la enfermedad y demográficas. Plegridy también redujo significativamente el riesgo de brote en un 39 % ($p=0,0003$), el riesgo de progresión de la discapacidad sostenida confirmado a las 12 semanas en un 38 % ($p=0,0383$) y a las 24 semanas (análisis post-hoc) en un 54 % ($p=0,0069$), el número de nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2 en un 67 % ($p<0,0001$), el número de lesiones realzadas con Gd en un 86 % ($p<0,0001$) y el número de lesiones hipointensas en T1 en comparación con el placebo en un 53 % ($p<0,0001$). Se observó un efecto del tratamiento ya a los 6 meses, con 125 microgramos de Plegridy cada 2 semanas, lo que demuestra una reducción del 61 % ($p<0,0001$) en las nuevas lesiones o lesiones que crecen nuevamente en T2 en comparación con placebo. En los criterios de valoración de brote y de RM, 125 microgramos de Plegridy cada dos semanas mostró un efecto del tratamiento numéricamente mayor que el régimen de administración de Plegridy cada cuatro semanas, en el año 1.

Los resultados a los 2 años confirmaron que la eficacia se mantenía más allá del primer año controlado con placebo. Los pacientes expuestos a Plegridy cada 2 semanas mostraron una disminución estadísticamente significativa en comparación con los pacientes expuestos a Plegridy cada 4 semanas durante 2 años, en un análisis post-hoc para los criterios de valoración incluidos: la TAB (24 %, $p=0,0209$), el riesgo de brote (24 %, $p=0,0212$), el riesgo de progresión de la discapacidad con confirmación a las 24 semanas (36 %, $p=0,0459$) y los criterios de valoración de RM (lesiones nuevas/que crecen en T2 del 60 %, Gd+ del 71 %, y lesiones hipointensas en T1 del 53 %; $p<0,0001$ para todos).

Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados clínicos y de RM

	Placebo	Plegridy 125 microgramos cada 2 semanas	Plegridy 125 microgramos cada 4 semanas
VARIABLES CLÍNICAS			
N	500	512	500
Tasa anualizada de brotes	0,397	0,256	0,288
Cociente de tasas		0,64	0,72
IC del 95 %		0,50 – 0,83	0,56 – 0,93
Valor <i>p</i>		p=0,0007	p=0,0114
Proporción de sujetos con brote	0,291	0,187	0,222
Cociente de riesgos (Hazard Ratio)		0,61	0,74
IC del 95 %		0,47 – 0,80	0,57 – 0,95
Valor <i>p</i>		p=0,0003	p=0,020
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas*	0,105	0,068	0,068
Cociente de riesgos (Hazard Ratio)		0,62	0,62
IC del 95 %		0,40 – 0,97	0,40 – 0,97
Valor <i>p</i>		p=0,0383	p=0,0380
Proporción con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas*	0,084	0,040	0,058
Cociente de riesgos		0,46	0,67
IC del 95 %		(0,26 – 0,81)	(0,41 – 1,10)
Valor <i>p</i>		p=0,0069	p=0,1116
VARIABLES DE RM			

N	476	457	462
Número medio [mediana] de nuevas lesiones hiperintensas o que crecen nuevamente en T2 (rango)	13,3 [6,0] (0 - 148)	4,1 [1,0] (0 - 69)	9,2 [3,0] (0 - 113)
tasa media de lesiones (IC del 95 %) Valor <i>p</i>		0,33 (0,27, 0,40) p≤0,0001	0,72 (0,60, 0,87) 0,0008
Número medio [mediana] de lesiones realizadas con Gd (rango)	1,4 [^] [0,0] (0 - 39)	0,2 [0,0] (0 - 13)	0,9 [0,0] (0 - 41)
% de disminución frente a placebo Valor <i>p</i>		86 p<0,0001	36 p=0,0738
Número medio [mediana] de lesiones hipointensas nuevas en T1 (rango)	3,8 [1,0] (0 - 56)	1,8 [0,0] (0 - 39)	3,1 [1,0] (0 - 61)
% de disminución frente a placebo Valor <i>p</i>		53 p<0,0001	18 0,0815

HR: Cociente de riesgos (Hazard Ratio)

IC: Intervalo de confianza

* Se definió la progresión de la discapacidad sostenida como al menos un incremento de **1 punto desde EDSS basal ≥1 o un incremento de 1,5 puntos** para los pacientes con EDSS basal de 0, sostenida durante 12/24 semanas.

[^]n=477

Los pacientes que no respondieron a tratamientos previos para la EM no fueron incluidos en el estudio.

Los subgrupos de pacientes con mayor actividad de la enfermedad se definieron por criterios de brote y de RM como se reporta a continuación, con los siguientes resultados de eficacia:

- **Para los pacientes con ≥1 brote en el año anterior y ≥9 lesiones en T2 o ≥1 lesión con Gd+** (n=1401), la tasa anual de brotes al año fue de 0,39 para el placebo, 0,29 para Plegridy cada 4 semanas y 0,25 para Plegridy cada 2 semanas.

Los resultados en este subgrupo fueron coherentes con los de la población general.

- Para los pacientes con ≥ 2 brotes en el año anterior y al menos 1 lesión con Gd+ (n=273), la tasa anual de brotes al año fue de 0,47 para el placebo, 0,35 para Plegridy cada 4 semanas y 0,33 para Plegridy cada 2 semanas.

Los resultados en este subgrupo fueron numéricamente coherentes con los de la población general pero no estadísticamente significativos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de estudios en uno o más grupos de población pediátrica en tratamiento de la esclerosis múltiple con Plegridy (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La vida media sérica de peginterferón beta-1a es prolongada en comparación con el interferón beta-1a no pegilado. La concentración sérica de peginterferón beta-1a fue proporcional a la dosis en el rango de 63 a 188 microgramos, como se observó en un estudio de dosis únicas y de dosis múltiples en sujetos sanos. La farmacocinética observada en los pacientes con esclerosis múltiple fue coherente con la observada en los sujetos sanos.

Absorción

Tras la administración subcutánea de peginterferón beta-1a en pacientes con esclerosis múltiple, se alcanzó la concentración máxima entre 1 y 1,5 días. La $C_{m\acute{a}x}$ observada (media \pm DE) fue de 280 ± 79 pg/ml tras la administración repetida de 125 microgramos cada dos semanas.

La administración de peginterferón beta-1a por vía subcutánea produjo unos valores de exposición (AUC_{168h}) aproximadamente 4, 9 y 13 veces superiores y de $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente 2, 3,5 y 5 veces superiores, tras dosis únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) y 188 (18 MUI) microgramos respectivamente, en comparación con la administración intramuscular de 30 (6 MUI) microgramos de beta-1a no pegilado.

Distribución

Tras la administración repetida de dosis de 125 microgramos cada dos semanas por vía subcutánea, el volumen de distribución sin corregir para la biodisponibilidad (media \pm DE) fue de 481 ± 105 l.

Biotransformación y eliminación

El aclaramiento urinario (renal) se postula como una vía principal de eliminación para Plegridy. El proceso de conjugar covalentemente una porción de PEG a una proteína puede

alterar las propiedades *in vivo* de la proteína no modificada, entre ellas una disminución del aclaramiento renal y una disminución de la proteólisis, prolongando por tanto la vida media circulante. En consecuencia, la vida media ($t_{1/2}$) de peginterferón beta-1a es aproximadamente 2 veces mayor que la del interferón beta-1a no pegilado en voluntarios sanos. En pacientes con esclerosis múltiple, el $t_{1/2}$ (media \pm DE) de peginterferón beta-1a fue de 78 ± 15 horas en estado estacionario. El aclaramiento medio en estado estacionario de peginterferón beta-1a fue de $4,1 \pm 0,4$ l/h.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Un estudio de dosis únicas con sujetos sanos y con sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (insuficiencia renal leve, moderada y grave, así como pacientes con enfermedad renal terminal) mostró un aumento fraccional en el AUC (13-62 %) y la $C_{m\acute{a}x}$ (42-71 %) en sujetos con insuficiencia renal leve (filtración glomerular estimada de 50 a ≤ 80 ml/min/1,73 m²), moderada (filtración glomerular estimada de 30 a <50 ml/min/1,73 m²) y grave (filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m²), en comparación con los sujetos con función renal normal (filtración glomerular estimada >80 ml/min/1,73 m²). Los sujetos con enfermedad renal terminal que requerían hemodiálisis 2 o 3 veces por semana mostraron un AUC y una $C_{m\acute{a}x}$ similares en comparación con los sujetos con función renal normal. Cada hemodiálisis redujo la concentración de peginterferón beta-1a en aproximadamente un 24 %, lo que sugiere que la hemodiálisis elimina parcialmente el peginterferón beta-1a de la circulación sistémica.

Función hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de peginterferón beta-1a en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años es limitada. Sin embargo, los resultados de un análisis farmacocinético poblacional (en pacientes menores de 65 años) sugieren que la edad no afecta al aclaramiento del peginterferón beta-1a.

Sexo

No se observó ningún efecto del sexo en la farmacocinética de peginterferón beta-1a en un análisis farmacocinético poblacional.

Raza

La raza no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de peginterferón beta-1a en un análisis farmacocinético poblacional.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

Tras la administración subcutánea repetida de peginterferón beta-1a a monos rhesus a dosis de hasta 400 veces (en base a la exposición, AUC) la dosis terapéutica recomendada, no se observaron efectos que no fueran las respuestas farmacológicas leves conocidas en los monos rhesus al interferón beta-1a tras la primera y la segunda dosis semanales. Los estudios de toxicología con dosis repetidas se limitaron a 5 semanas ya que la exposición disminuyó en gran medida a partir de la semana 3, debido a la formación de anticuerpos anti-fármaco por los monos rhesus al interferón beta-1a humano. Por lo tanto, no puede evaluarse la seguridad a largo plazo de la administración crónica de Plegridy en pacientes en base a estos estudios.

Mutagénesis

Peginterferón beta-1a no fue mutagénico cuando se analizó en un ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias (Ames) y no fue clastogénico en un ensayo *in vitro* en linfocitos humanos.

Carcinogénesis

No se ha estudiado la carcinogenicidad del peginterferón beta-1a en animales. En base a la farmacología conocida del interferón beta-1a y a la experiencia clínica con interferón beta, se espera que el potencial de carcinogenicidad sea bajo.

Toxicidad para la reproducción

No se ha estudiado la toxicidad del peginterferón beta-1a para la reproducción en animales gestantes. Se han llevado a cabo estudios de fertilidad y desarrollo en el mono rhesus con interferón beta-1a no pegilado. A dosis muy altas, se observaron efectos anovulatorios y abortivos en los animales. No hay información disponible sobre los posibles efectos del peginterferón beta-1a en la fertilidad masculina. Tras la administración repetida con peginterferón beta-1a a monas sexualmente maduras, se observaron efectos en la duración del ciclo menstrual y los niveles de progesterona. Se demostró la reversibilidad de los efectos en la duración del ciclo menstrual. Se desconoce la validez de la extrapolación de estos datos preclínicos a los seres humanos.

Los datos de estudios con otros compuestos de interferón beta no han demostrado efectos teratogénicos. La información disponible sobre los efectos del interferón beta-1a en los periodos perinatal y posnatal es limitada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato

Ácido acético glacial

Clorhidrato de arginina-L

Polisorbato 20

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Periodo de validez

~~2 años~~ **36 meses almacenado entre 2° C y 8° C**

Plegridy puede conservarse a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C) durante un tiempo máximo de 30 días siempre que se conserve protegido de la luz. Si Plegridy está a temperatura ambiente durante un total de 30 días, se debe utilizar o desechar. Si no se sabe con certeza si Plegridy ha estado a temperatura ambiente 30 días o más, se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el refrigerador (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación a temperatura ambiente (entre 2°C y 25°C), ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de 1 mL de vidrio (Tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y un protector de aguja rígido de polipropileno y termoplástico que contiene 0,5 mL de solución.

Tamaños de envases: caja de dos cartuchos precargadas de 125 microgramos (jeringas con etiquetas grises) en bandejas de plástico selladas.

Dentro cada cartucho precargado desechable, de un solo uso hay una jeringa precargada de Plegridy. La jeringa dentro del mismo es una jeringa precargada de 1 mL de vidrio (Tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y un protector de aguja rígido de polipropileno y termoplástico que contiene 0,5 mL de solución.

Tamaños de envases: caja de dos cartuchos precargados de 125 microgramos (etiquetas grises) en una bandeja de plástico protectora.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.