

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar PLEGRIDY™ de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de PLEGRIDY.

PLEGRIDY (peginterferón beta-1a), inyección subcutánea
Aprobación inicial de EE. UU.: 2014

PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES

Advertencias y precauciones; microangiopatía trombótica (5.8) 10/2015

INDICACIONES Y USO

PLEGRIDY es un interferón beta indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (1)

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

- Solo para uso subcutáneo (2.1)
- Dosis recomendada: 125 microgramos cada 14 días (2.1)
- La dosis de PLEGRIDY debe ajustarse, comenzando con 63 microgramos el día 1, 94 microgramos el día 15 y 125 microgramos (dosis completa) el día 29 (2.1)
- Un profesional de atención médica debe enseñar a los pacientes la técnica correcta para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas mediante la pluma o la jeringa precargadas (2.2)
- Los analgésicos y/o antipiréticos en los días de tratamiento pueden ayudar a aliviar los síntomas similares a los de la gripe (2.3)

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 125 microgramos por 0.5 ml de solución en una pluma precargada de dosis única (3)
- Paquete de inicio inyectable: 63 microgramos por 0.5 ml de solución en una pluma precargada de dosis única y 94 microgramos por 0.5 ml de solución en una pluma precargada de dosis única (3)
- Inyección: 125 microgramos por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada de dosis única (3)
- Paquete de inicio inyectable: 63 microgramos por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada de dosis única y 94 microgramos por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante, o a cualquier otro componente de la formulación (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Lesión hepática: controle las pruebas de la función hepática; controle a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión hepática; considere la interrupción de PLEGRIDY si se produce una lesión hepática (5.1)
- Depresión y suicidio: recomiende a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión o ideación suicida a su proveedor de atención médica; considere la interrupción de PLEGRIDY si se produce depresión (5.2)
- Convulsiones: las convulsiones se asocian al uso del interferón beta. Sea precavido al administrar PLEGRIDY a pacientes con un trastorno convulsivo (5.3)
- Anafilaxia y otras reacciones alérgicas: se han informado reacciones alérgicas graves como una complicación poco frecuente del tratamiento con interferón beta. Interrumpa PLEGRIDY si se produce una reacción alérgica grave (5.4)
- Reacciones en el lugar de la inyección: cambie el lugar de la inyección o considere la interrupción de PLEGRIDY si se produce necrosis (5.5)
- Insuficiencia cardíaca congestiva: controle a los pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes significativas para determinar si empeoran los síntomas cardíacos (5.6)
- Disminución de los recuentos de sangre periférica: controle los hemogramas completos (5.7)
- Microangiopatía trombótica: se han informado casos de microangiopatía trombótica con productos con interferón beta. Interrumpa PLEGRIDY si se manifiestan síntomas clínicos y resultados de laboratorio congruentes con la MAT (5.8)
- Trastornos autoinmunitarios: considere la interrupción de PLEGRIDY si se produce un nuevo trastorno autoinmunitario (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de $\geq 10\%$ y al menos 2% más frecuente con PLEGRIDY que con placebo) fueron eritema en el lugar de la inyección, enfermedad similar a la gripe, pirexia, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección, astenia, prurito en el lugar de la inyección y artralgia (6.1)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen llamando al 1-800-456-2255 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: según información obtenida de estudios sobre animales, puede causar daño fetal (8.1)
- Deficiencia renal grave: controle si se producen reacciones adversas (8.6)

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía de medicamentos

Revisado: 07/2016

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO	8.4	Uso pediátrico
2	POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN	8.5	Uso geriátrico
2.1	Información sobre la administración de dosis	8.6	Deficiencia renal
2.2	Instrucciones importantes de administración (todas las formulaciones)	11	DESCRIPCIÓN
2.3	Premedicación para los síntomas similares a los de la gripe	11.1	Pluma precargada de dosis única de PLEGRIDY PEN
3	FORMULACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES	11.2	Jeringa precargada de dosis única de PLEGRIDY
4	CONTRAINDICACIONES	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	12.1	Mecanismo de acción
5.1	Lesión hepática	12.2	Farmacodinámica
5.2	Depresión y suicidio	12.3	Farmacocinética
5.3	Convulsiones	13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
5.4	Anafilaxia y otras reacciones alérgicas	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
5.5	Reacciones en el lugar de la inyección	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
5.6	Insuficiencia cardíaca congestiva	16	FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
5.7	Disminución de los recuentos de sangre periférica	16.1	Pluma precargada de dosis única de PLEGRIDY PEN
5.8	Microangiopatía trombótica	16.2	Jeringa precargada de dosis única de PLEGRIDY
5.9	Trastornos autoinmunitarios	16.3	Almacenamiento y manipulación
6	REACCIONES ADVERSAS	16.4	Instrucciones para el desecho
6.1	Experiencia en ensayos clínicos	17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS		
8.1	Embarazo		
8.3	Madres lactantes		

*No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

PLEGRIDY (peginterferón beta-1a) está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre la administración de dosis

PLEGRIDY se administra por vía subcutánea.

La posología recomendada de PLEGRIDY es 125 microgramos inyectados por vía subcutánea cada 14 días.

Inicio del tratamiento

Los pacientes deben comenzar el tratamiento con 63 microgramos el día 1. El día 15 (14 días después), la dosis se aumenta a 94 microgramos y se alcanza la dosis completa de 125 microgramos el día 29 (después de otros 14 días). Desde ese momento, los pacientes continúan con la dosis completa (125 microgramos) cada 14 días (consulte la [Tabla 1](#)). Se encuentra disponible un Paquete de inicio de PLEGRIDY que contiene dos jeringas o dos plumas precargadas: 63 microgramos (dosis 1) y 94 microgramos (dosis 2).

Tabla 1: Esquema de ajuste de dosis

Dosis	Momento de administración*	Cantidad (microgramos)	Color de la pluma o etiqueta de la jeringa
Dosis 1	El día 1	63	Anaranjado
Dosis 2	El día 15	94	Azul
Dosis 3	El día 29 y cada 14 días desde ese momento	125 (dosis completa)	Gris

*Cada 14 días

2.2 Instrucciones importantes de administración (todas las formulaciones)

Los profesionales de la atención médica deben enseñar a los pacientes la técnica correcta para autoadministrarse las inyecciones subcutáneas mediante la pluma o la jeringa precargadas. Se debe aconsejar a los pacientes que alternen los lugares donde se colocan las inyecciones subcutáneas. Los lugares habituales para las inyecciones subcutáneas son el abdomen, la parte posterior del brazo superior y el muslo.

Cada pluma y cada jeringa de PLEGRIDY vienen con la aguja precolocada. Las plumas y jeringas precargadas solo sirven para una dosis única y deben desecharse después de su uso.

2.3 Premedicación para los síntomas similares a los de la gripe

El uso profiláctico y concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o aliviar los síntomas similares a los de la gripe que a veces se presentan durante el tratamiento con PLEGRIDY.

3 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Pluma

- Inyección: 125 microgramos de PLEGRIDY por 0.5 ml de solución en una pluma precargada de dosis única
- Inyección: Paquete de inicio que contiene 63 microgramos por 0.5 ml de solución en una pluma precargada de dosis única y 94 microgramos por 0.5 ml de solución en una pluma precargada de dosis única

Jeringa precargada

- Inyección: 125 microgramos de PLEGRIDY por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada de dosis única
- Inyección: Paquete de inicio que contiene 63 microgramos por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada de dosis única y 94 microgramos por 0.5 ml de solución en una jeringa precargada de dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

PLEGRIDY está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta o peginterferón natural o recombinante, o a cualquier otro componente de la formulación [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Lesión hepática

Se han informado lesiones hepáticas graves, que incluyen hepatitis, hepatitis autoinmunitaria y casos poco frecuentes de insuficiencia hepática grave, con interferón beta. También se ha informado un aumento asintomático de las transaminasas hepáticas y, en algunos pacientes, esto se ha reiterado posteriormente a una nueva exposición al interferón beta.

Se han observado aumentos en las enzimas y lesiones hepáticas con el uso de PLEGRIDY en estudios clínicos. La incidencia de los aumentos de las transaminasas hepáticas fue mayor en los pacientes que tomaban PLEGRIDY que en los que tomaban placebo. La incidencia de los aumentos de la alanina-aminotransferasa mayores a 5 veces el límite superior de lo normal fue del 1% en los pacientes tratados con placebo y del 2% en los pacientes tratados con PLEGRIDY. La incidencia de los aumentos de la aspartato-aminotransferasa mayores a 5 veces el límite superior de lo normal fue del 1% en los pacientes tratados con placebo y del 1% en los pacientes

tratados con PLEGRIDY. En 2 pacientes se produjeron aumentos de las transaminasas hepáticas séricas junto con aumentos de la bilirrubina. Ambos casos se resolvieron tras la interrupción de PLEGRIDY.

Controle a los pacientes para determinar si tienen signos y síntomas de lesión hepática.

5.2 Depresión y suicidio

La depresión, la ideación suicida y el suicidio se producen con mayor frecuencia en los pacientes que reciben interferón beta que en los pacientes que reciben placebo.

En estudios clínicos, la incidencia general de los eventos adversos relacionados con la depresión y la ideación suicida en pacientes con esclerosis múltiple fue del 8% en ambos grupos, los que recibieron PLEGRIDY y placebo. La incidencia de eventos graves relacionados con la depresión y la ideación suicida fue similar y menor del 1% en ambos grupos.

Recomiende a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión o ideación suicida a su proveedor de atención médica. Si un paciente tiene depresión u otros síntomas psiquiátricos graves, considere interrumpir el tratamiento con PLEGRIDY.

5.3 Convulsiones

Las convulsiones se asocian al uso del interferón beta.

La incidencia de las convulsiones en estudios clínicos sobre esclerosis múltiple fue menor del 1% en pacientes que recibieron PLEGRIDY y en los que recibieron placebo.

Sea precavido al administrar PLEGRIDY a pacientes con un trastorno convulsivo.

5.4 Anafilaxia y otras reacciones alérgicas

La anafilaxia y otras reacciones alérgicas son complicaciones poco frecuentes del tratamiento con interferón beta.

Menos del 1% de los pacientes tratados con PLEGRIDY tuvo una reacción alérgica grave, como angioedema o urticaria. Las personas que tuvieron reacciones alérgicas graves se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides.

Interrumpa PLEGRIDY si se produce una reacción alérgica grave.

5.5 Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección, que incluyen necrosis en el lugar de la inyección, con el uso del interferón beta subcutáneo.

En estudios clínicos, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., eritema, dolor, prurito o edema en el lugar de la inyección) fue del 66% en el grupo de PLEGRIDY y del 11% en el grupo del placebo; la incidencia de las reacciones graves en el lugar de la inyección fue del 3% en el grupo de PLEGRIDY y del 0% en el grupo del placebo. Un paciente entre 1468 pacientes que recibieron PLEGRIDY en estudios clínicos tuvo necrosis en el lugar de la inyección. La lesión se resolvió con tratamiento médico estándar.

Las decisiones sobre la interrupción de la terapia tras una necrosis en un solo lugar de la inyección deben basarse en el grado de la necrosis. En el caso de los pacientes que continúan con la terapia con PLEGRIDY después de producirse necrosis en el lugar de la inyección,

evite la administración de PLEGRIDY cerca del área afectada hasta que se cicatrice por completo. Si se producen varias lesiones, interrumpa PLEGRIDY hasta que se cicatricen las heridas.

5.6 Insuficiencia cardíaca congestiva

Se producen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía y cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes que reciben interferón beta.

En estudios clínicos, la incidencia de los eventos cardiovasculares fue del 7% en ambos grupos de tratamiento, con PLEGRIDY y placebo. No se informaron eventos cardiovasculares graves en el grupo de PLEGRIDY.

Controle a los pacientes con enfermedades cardíacas significativas para determinar si empeoran las afecciones cardíacas durante el inicio y la continuación del tratamiento con PLEGRIDY.

5.7 Disminución de los recuentos de sangre periférica

El interferón beta puede provocar una disminución de los recuentos de sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos poco frecuentes de pancitopenia y trombocitopenia grave.

En estudios clínicos, las disminuciones de los recuentos leucocitarios por debajo de $3.0 \times 10^9/l$ se produjeron en el 7% de los pacientes que recibieron PLEGRIDY y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No hay una asociación aparente entre las disminuciones de los recuentos leucocitarios y un mayor riesgo de infecciones o infecciones graves. La incidencia de disminuciones clínicamente significativas de los recuentos linfocitarios (por debajo de $0.5 \times 10^9/l$), recuentos de neutrófilos (por debajo de $1.0 \times 10^9/l$) y recuentos plaquetarios (por debajo de $100 \times 10^9/l$) fue menor del 1% en todos los casos y similar en ambos grupos, de PLEGRIDY y placebo. Se informaron dos casos graves en pacientes tratados con PLEGRIDY: un paciente (menos del 1%) tuvo trombocitopenia grave (definida como un recuento plaquetario menor de $10 \times 10^9/l$ o igual a esta cifra) y otro paciente (menos del 1%) tuvo neutropenia grave (definida como un recuento de neutrófilos menor de $0.5 \times 10^9/l$ o igual a esta cifra). En ambos pacientes, los recuentos celulares se recuperaron tras la interrupción de PLEGRIDY. En comparación con el placebo, no hubo diferencias significativas en los recuentos de glóbulos rojos en pacientes tratados con PLEGRIDY.

Controle a los pacientes para determinar si tienen infecciones, sangrado y síntomas de anemia. Controle los hemogramas completos, las fórmulas leucocíticas y los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con PLEGRIDY. Los pacientes con mielodepresión pueden requerir un control más intensivo de los recuentos de glóbulos.

5.8 Microangiopatía trombótica

Se han informado casos de microangiopatía trombótica (MAT), que incluyen púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico, algunos mortales, con productos con interferón beta. Se han informado casos entre varias semanas y años después de haber iniciado el tratamiento con productos con interferón beta. Interrumpa PLEGRIDY si se manifiestan síntomas clínicos y resultados de laboratorio congruentes con la MAT, y trate según las indicaciones clínicas.

5.9 Trastornos autoinmunitarios

Se han informado trastornos autoinmunitarios de varios órganos específicos, que incluyen trombocitopenia idiopática, hiper- e hipotiroidismo y hepatitis autoinmunitaria, con interferón beta.

En estudios clínicos, la incidencia de los trastornos autoinmunitarios fue menor del 1% en ambos grupos de tratamiento, con PLEGRIDY y placebo.

Si los pacientes manifiestan un nuevo trastorno autoinmunitario, considere interrumpir PLEGRIDY.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en mayor detalle en las otras secciones de la ficha técnica:

- Lesión hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Depresión y suicidio [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Anafilaxia y otras reacciones alérgicas [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Reacciones en el lugar de la inyección [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Insuficiencia cardíaca congestiva [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Disminución de los recuentos de sangre periférica [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Microangiopatía trombótica [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Trastornos autoinmunitarios [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de PLEGRIDY no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otros fármacos y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En estudios clínicos (estudio 1 y estudio 2), 1468 pacientes en total con esclerosis múltiple recurrente recibieron PLEGRIDY durante 177 semanas (41 meses) como máximo, con una exposición global equivalente a 1932 años-persona. En total, 1093 pacientes recibieron al menos 1 año, y 415 pacientes recibieron al menos 2 años de tratamiento con PLEGRIDY. En total, 512 y 500 pacientes, respectivamente, recibieron PLEGRIDY 125 microgramos cada 14 días o cada 28 días durante la fase controlada con placebo del estudio 1 (año 1). La experiencia en el año 2 del estudio 1 y en el estudio de extensión de seguridad de 2 años (estudio 2) concordó con la experiencia en la fase controlada con placebo de 1 año del estudio 1.

En la fase controlada con placebo del estudio 1, las reacciones adversas más frecuentes de PLEGRIDY 125 microgramos de administración subcutánea cada 14 días fueron eritema en el lugar de la inyección, enfermedad similar a la gripe, pirexia, dolor de cabeza, mialgia, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección, astenia, prurito en el lugar de la inyección y artralgia (todos tuvieron una incidencia mayor del 10% y de al menos 2% más que el placebo). El evento adverso informado con mayor frecuencia que generó la interrupción en los pacientes tratados con PLEGRIDY 125 microgramos de administración subcutánea cada 14 días fue la enfermedad similar a la gripe (en menos del 1% de los pacientes).

La [Tabla 2](#) resume las reacciones adversas informadas durante 48 semanas en pacientes tratados en la fase controlada con placebo del estudio 1 que recibieron PLEGRIDY 125 microgramos de administración subcutánea (n = 512) o placebo (n = 500), cada 14 días.

Tabla 2: Reacciones adversas en la fase controlada con placebo de 48 semanas del estudio 1 con una incidencia 2% mayor para PLEGRIDY que para placebo

	PLEGRIDY (N = 512) %	Placebo (N = 500) %
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	44	33
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	9	6
Vómitos	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	19	6
Artralgia	11	7
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Eritema en el lugar de la inyección	62	7
Enfermedad similar a la gripe	47	13
Pirexia	45	15
Escalofríos	17	5
Dolor en el lugar de la inyección	15	3
Astenia	13	8
Prurito en el lugar de la inyección	13	1
Hipertermia	4	1
Dolor	5	3
Edema en el lugar de la inyección	3	0
Sensación de calor en el lugar de la inyección	3	0
Hematoma en el lugar de la inyección	3	1
Erupción en el lugar de la inyección	2	0
Análisis		
Aumento de la temperatura corporal	6	3
Aumento de la alanina-aminotransferasa	6	3
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	4	2
Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa	3	1
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo		
Prurito	4	1

Inmunogenicidad

En el caso de las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. En el estudio 1, menos del 1% de los pacientes tratados con PLEGRIDY cada 14 días durante 1 año desarrolló anticuerpos neutralizantes. Aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con PLEGRIDY desarrollaron anticuerpos contra el PEG.

La detección de la formación de anticuerpos depende considerablemente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el cronograma de recogida de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra PLEGRIDY con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

Síntomas similares a los de la gripe

El 47% de los pacientes que recibieron PLEGRIDY 125 microgramos cada 14 días y el 13% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una enfermedad similar a la gripe. Menos del 1% de los pacientes tratados con PLEGRIDY en el estudio 1 interrumpió el tratamiento debido a síntomas similares a los de la gripe.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C para el embarazo

No hay estudios adecuados ni bien controlados en embarazadas. PLEGRIDY debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

No se ha estudiado PLEGRIDY para determinar la toxicidad en el desarrollo en animales gestantes. En monas que recibieron interferón beta mediante inyección subcutánea en días alternos durante las primeras etapas del embarazo, no se observaron efectos teratogénicos ni otros efectos adversos en el desarrollo fetal. La actividad abortiva fue evidente después de 3 a 5 dosis.

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que vigila los desenlaces de los embarazos de mujeres expuestas a PLEGRIDY durante el embarazo. Aliente a las pacientes a que se inscriban llamando al 1-866-810-1462 o visitando <https://www.plegridypregnancyregistry.com/>.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener cautela cuando PLEGRIDY se administra a una mujer que está amamantando.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

No se han establecido la seguridad ni la efectividad en pacientes geriátricos.

8.6 Deficiencia renal

Controle si se producen reacciones adversas debido a una mayor exposición al fármaco en pacientes con deficiencia renal grave [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

PLEGRIDY (peginterferón beta-1a) es un interferón beta-1a al cual se une covalentemente una única molécula lineal de metoxi poli(etilenglicol)-O-2-metilpropionaldehído de 20,000 daltones (Da) en el grupo alfaamino del residuo aminoácido N-terminal.

La parte de interferón beta-1a de PLEGRIDY se produce como una glucoproteína mediante células de ovario de hámster chino modificadas genéticamente a las que se incorporó el gen del interferón beta humano. La secuencia de aminoácidos del interferón beta-1a recombinante es idéntica a la de su contraparte, el interferón beta humano. La masa molecular de PLEGRIDY es aproximadamente 44,000 Da, lo cual concuerda con la masa de la proteína (cerca de 20,000 Da), las fracciones de carbohidrato (alrededor de 2,500 Da) y el poli(etilenglicol) unido. No obstante, dado el carácter flexible y extendido de la cadena de poli(etilenglicol) unido, la masa aparente de PLEGRIDY en solución es mayor de 300,000 Da. Se ha demostrado que el incremento en 10 veces en la masa aparente de PLEGRIDY en comparación con el interferón beta-1a contribuye a una menor depuración *in vivo*.

PLEGRIDY 125 microgramos contiene 125 microgramos de interferón beta-1a más 125 microgramos de poli(etilenglicol). Conforme al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud para el interferón beta, PLEGRIDY tiene una actividad antiviral específica de 100 millones de unidades internacionales (MIU) por mg de proteína según lo determinado en un ensayo *in vitro* de efecto citopático. PLEGRIDY 125 microgramos contiene aproximadamente 12 MIU de actividad antiviral. PLEGRIDY no contiene conservantes.

11.1 Pluma precargada de dosis única de PLEGRIDY PEN

PLEGRIDY PEN está compuesta por un autoinyector que rodea una jeringa de vidrio precargada que contiene 0.5 ml de una solución estéril en agua para la inyección de 63, 94 o 125 microgramos de peginterferón beta-1a, 15.8 mg de L-arginina HCl, 0.79 mg de trihidrato de acetato de sodio, 0.25 mg de ácido acético glacial y 0.025 mg de polisorbato 20. El pH es aproximadamente 4.8.

11.2 Jeringa precargada de dosis única de PLEGRIDY

Una jeringa precargada PLEGRIDY para inyección subcutánea contiene 0.5 ml de una solución estéril en agua para la inyección de 63, 94 o 125 microgramos de peginterferón beta-1a, 15.8 mg de L-arginina HCl, 0.79 mg de trihidrato de acetato de sodio, 0.25 mg de ácido acético glacial y 0.025 mg de polisorbato 20. El pH es aproximadamente 4.8.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo mediante el cual PLEGRIDY ejerce su efecto en los pacientes con esclerosis múltiple.

12.2 Farmacodinámica

No se conoce un efecto bioquímico ni fisiológico para relacionarlo directamente con el efecto clínico de PLEGRIDY.

12.3 Farmacocinética

Después de la administración subcutánea de una dosis única o de dosis múltiples de PLEGRIDY a sujetos sanos, la concentración sérica máxima de PLEGRIDY ($C_{\text{máx}}$) y la exposición total con el tiempo (área bajo la curva o ABC) aumentó en proporción a las dosis de 63 a 188 microgramos. PLEGRIDY no se acumuló en el suero después de varias dosis de 125 microgramos cada 14 días. Los parámetros farmacocinéticos de PLEGRIDY, que incluyen la $C_{\text{máx}}$ y el ABC, no difirieron significativamente entre los voluntarios sanos y los pacientes con esclerosis múltiple ni entre las administraciones de dosis únicas y de dosis múltiples. Sin embargo, el coeficiente de variación entre los pacientes individuales para el ABC, la $C_{\text{máx}}$ y la semivida fue alto (del 41% al 68%, del 74% al 89% y del 45% al 93%, respectivamente).

Absorción

Después de las dosis subcutáneas de 125 microgramos de PLEGRIDY en pacientes con esclerosis múltiple, la concentración máxima se alcanzó entre 1 y 1.5 días, la $C_{\text{máx}}$ media fue de 280 pg/ml y el ABC durante el intervalo de administración de la dosis de 14 días fue de 34.8 ng.h/ml.

Distribución

En los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron dosis subcutáneas de 125 microgramos de PLEGRIDY cada 14 días, el volumen estimado de distribución fue de 481 litros.

Metabolismo y eliminación

Los mecanismos de depuración de PLEGRIDY incluyen catabolismo y excreción. La principal vía de eliminación es renal. La semivida es de aproximadamente 78 horas en pacientes con esclerosis múltiple. La depuración media en estado estable de PLEGRIDY es de aproximadamente 4.1 l/h. PLEGRIDY no se metaboliza ampliamente en el hígado.

Poblaciones específicas

No es necesario ajustar la dosis en función del peso, el sexo ni la edad.

La deficiencia renal puede aumentar la $C_{\text{máx}}$ y el ABC para PLEGRIDY. Los resultados de un estudio farmacocinético en pacientes con deficiencia renal leve, moderada y grave (depuración de creatinina de 50 a 80, de 30 a 50 y de menos de 30 ml/minuto, respectivamente) mostraron aumentos por encima de los normales para la $C_{\text{máx}}$ del 27%, 26% y 42%, y para el ABC, aumentos del 30%, 40% y 53%. La semivida fue de 53, 49 y 82 horas en pacientes con deficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 54 horas en sujetos normales.

En el mismo estudio, los sujetos con enfermedad renal en etapa terminal que necesitaban hemodiálisis dos o tres veces por semana tuvieron valores del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de PLEGRIDY que fueron similares a los de los controles normales. Cada sesión de hemodiálisis eliminó aproximadamente el 24% de PLEGRIDY circulante de la circulación sistémica [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de PLEGRIDY en animales.

Mutagénesis

PLEGRIDY no fue mutágeno cuando se estudió en un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro* ni fue clastógeno en un ensayo *in vitro* en linfocitos humanos.

Deterioro de la fertilidad

En monas a las que se administró interferón beta mediante inyección subcutánea durante un ciclo menstrual, se observaron irregularidades menstruales, anovulación y disminución de los niveles séricos de progesterona. Estos efectos fueron reversibles luego de la interrupción del fármaco.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de PLEGRIDY se demostró en la fase aleatorizada, doble ciega y controlada con placebo (año 1) del estudio 1. El ensayo comparó los resultados clínicos y de las IRM a las 48 semanas en pacientes que recibieron PLEGRIDY 125 microgramos (n = 512) o placebo (n = 500) por vía subcutánea, una vez cada 14 días.

En el estudio 1 se inscribieron pacientes que tenían un puntaje inicial de la Escala ampliada del estado de discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS) de 0 a 5, que habían tenido al menos 2 recaídas dentro de los tres años previos y que habían tenido al menos 1 recaída el año anterior. El ensayo excluyó pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple. La edad media de la población de estudio fue de 37 años, la duración media de la enfermedad fue de 3.6 años y el puntaje medio de la EDSS al inicio fue de 2.46. La mayoría de los pacientes fueron mujeres (71%).

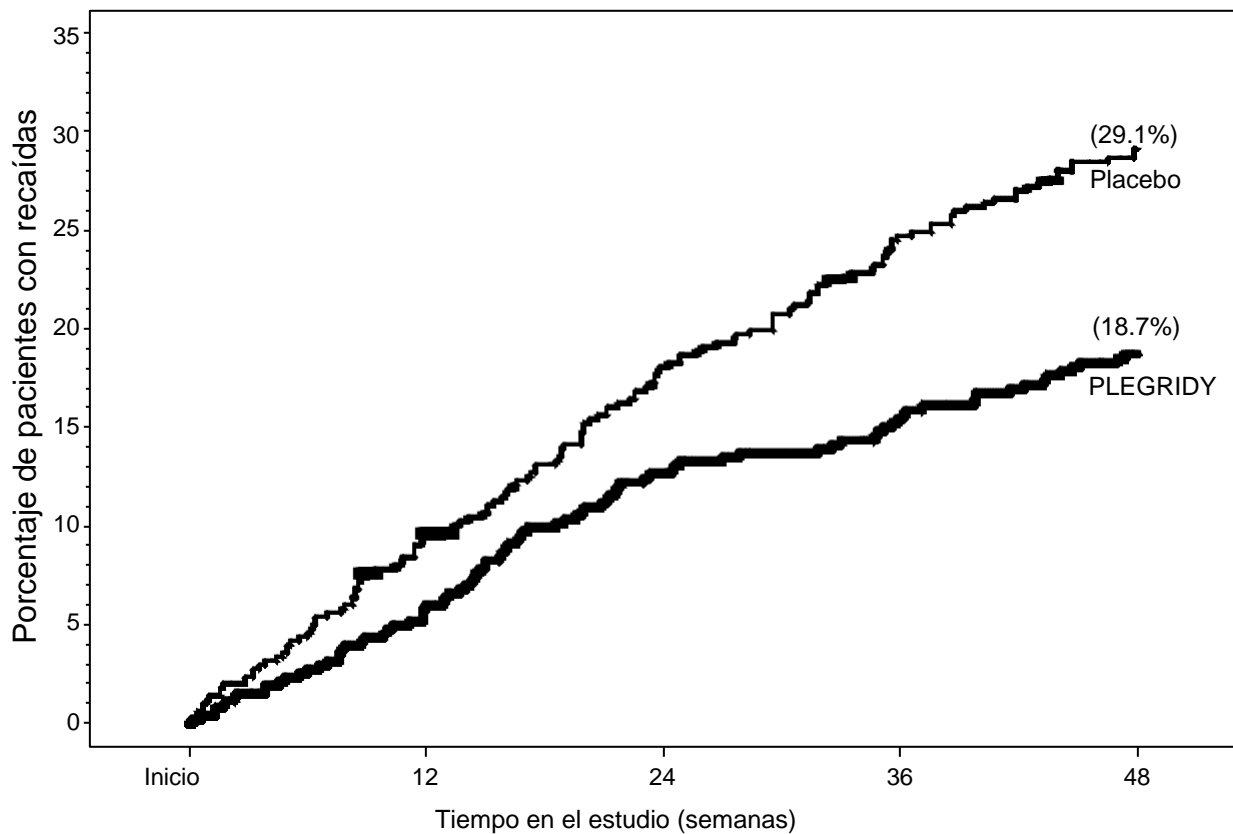
En el ensayo, se programaron evaluaciones neurológicas al inicio, cada 12 semanas y en el momento de una presunta recaída. Las evaluaciones por IRM del cerebro se programaron al inicio, a la semana 24 y a la semana 48.

El criterio de valoración principal fue la tasa de recaídas anualizada a 1 año. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de pacientes con recaídas, el número de lesiones hiperintensas T2 nuevas o con hipertrofia reciente y el tiempo hasta la progresión confirmada de la discapacidad. La progresión confirmada de la discapacidad se definió de la siguiente manera: si el puntaje inicial de la EDSS fue 0, se requería de un aumento sostenido de 12 semanas en el puntaje de la EDSS de 1.5 puntos; si el puntaje inicial de la EDSS fue mayor de 0, se requería de un aumento sostenido de 12 semanas en el puntaje de la EDSS de 1 punto. La [Tabla 3](#) y la [Figura 1](#) muestran los resultados del estudio 1.

Tabla 3: Resultados clínicos y de la IRM del estudio 1

Criterio de valoración	PLEGRIDY 125 microgramos cada 14 días	Placebo	Valor de p
Resultados clínicos a las 48 semanas	N = 512	N = 500	
Tasa de recaídas anualizada	0.26	0.40	0.0007
Reducción relativa	36%		
Proporción de pacientes con recaídas	0.19	0.29	0.0003
Reducción relativa del riesgo	39%		
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad	0.07	0.11	0.0383
Reducción relativa del riesgo	38%		
Resultados de la IRM a las 48 semanas	N = 457	N = 476	
Media de la cantidad de lesiones hiperintensas T2 nuevas o con hipertrofia reciente	3.6	10.9	<0.0001
Reducción relativa	67%		
Cantidad media de lesiones con contraste con gadolinio	0.2	1.4	<0.0001
Reducción relativa	86%		

Figura 1: Tiempo hasta la primera recaída



Cantidad de sujetos en riesgo

Placebo	500	448	398	363	280
PLEGRIDY	512	458	414	389	318

PLEGRIDY 125 mcg cada 14 días (n = 512) frente a placebo (n = 500): Índice de riesgo (intervalo de confianza del 95%) = 0.61 (0.47, 0.80), p = 0.0003

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

PLEGRIDY se suministra como un líquido transparente y estéril para inyección subcutánea en dos presentaciones, una pluma precargada y una jeringa precargada.

16.1 Pluma precargada de dosis única de PLEGRIDY PEN

Cada dosis de PLEGRIDY se almacena en una jeringa de vidrio con una capacidad de 1 ml que tiene tapón de caucho y un protector rígido para la aguja. Una aguja ya adherida de 0.5 pulgadas y calibre 29 viene colocada en la jeringa. Una única jeringa precargada contiene 0.5 ml de solución de PLEGRIDY que contiene 63 microgramos, 94 microgramos o 125 microgramos de peginterferón beta-1a. La jeringa de vidrio viene en un dispositivo de inyección, desechable y de dosis única (pluma precargada). Están disponibles las siguientes configuraciones de envasado:

- Una caja que contiene dos plumas precargadas de dosis única; cada una trae 125 microgramos de PLEGRIDY. El NDC es 64406-011-01.
- Una caja de Paquete de inicio que contiene dos plumas precargadas de dosis única; la dosis 1 trae 63 microgramos de PLEGRIDY y la dosis 2 trae 94 microgramos de PLEGRIDY. El NDC es 64406-012-01.

16.2 Jeringa precargada de dosis única de PLEGRIDY

Cada dosis de PLEGRIDY se almacena en una jeringa de vidrio con una capacidad de 1 ml que tiene tapón de caucho y un protector rígido para la aguja. Una aguja ya adherida de 0.5 pulgadas y calibre 29 viene colocada en la jeringa. Una única jeringa precargada contiene 0.5 ml de solución de PLEGRIDY que contiene 63 microgramos, 94 microgramos o 125 microgramos de peginterferón beta-1a. Están disponibles las siguientes configuraciones de envasado:

- Una caja que contiene dos jeringas precargadas de dosis única; cada una trae 125 microgramos de PLEGRIDY. El NDC es 64406-015-01.
- Una caja de Paquete de inicio que contiene dos jeringas precargadas de dosis única; la dosis 1 trae 63 microgramos de PLEGRIDY y la dosis 2 trae 94 microgramos de PLEGRIDY. El NDC es 64406-016-01.

16.3 Almacenamiento y manipulación

Guarde el producto en la caja original cerrada para protegerlo de la luz hasta que esté listo para la inyección.

Guárdelo en un refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). No lo congele. Deséchelo si se congela. Una vez que lo saque del refrigerador, debe dejar que PLEGRIDY adquiera la temperatura ambiente (alrededor de 30 minutos) antes de la inyección. No use fuentes de calor externo, como agua caliente, para entibiar PLEGRIDY.

Si no puede refrigerar el producto, PLEGRIDY puede almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C (entre 36 °F y 77 °F) durante un período de 30 días como máximo, protegido de la luz. Puede sacar PLEGRIDY del refrigerador y volverlo a colocar, si es necesario. El tiempo total combinado fuera del refrigerador, a un rango de temperatura de entre 2 °C y 25 °C (entre 36 °F y 77 °F), no debe exceder los 30 días.

16.4 Instrucciones para el desecho

Deseche en un recipiente para objetos cortopunzantes o en otro recipiente rígido y hermético de plástico o metal. Cumpla siempre con las normativas locales para su desecho.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Consulte la ficha técnica aprobada por la FDA para el paciente (Guía de medicamentos e Instrucciones de uso).

Indique a los pacientes que deben leer detenidamente la Guía de medicamentos y las Instrucciones de uso de PLEGRIDY, y adviértales que no deben cambiar la dosis de PLEGRIDY ni el esquema de administración sin consultar con su médico.

Instrucciones para los procedimientos y la técnica de autoinyección

Proporcione las instrucciones correspondientes para los métodos de autoinyección, que incluyen la revisión de la Guía de medicamentos y las Instrucciones de uso de PLEGRIDY. Enseñe a los pacientes a usar una técnica aséptica cuando administren PLEGRIDY.

Infórmeles que un proveedor de atención médica debe mostrarles a ellos o a su cuidador cómo prepararse para inyectar PLEGRIDY antes de administrar la primera dosis. Comuníqueles que no deben reutilizar las agujas ni jeringas, y enséñeles los procedimientos para un desecho seguro. Infórmeles que deben desechar las agujas y jeringas usadas en un recipiente resistente a objetos cortopunzantes, y sobre el desecho seguro de los recipientes llenos.

Informe a los pacientes lo siguiente:

- deben alternar las áreas de inyección con cada dosis para minimizar la probabilidad de reacciones en el lugar de la inyección
- NO deben inyectarse en un área del cuerpo en la que la piel tenga irritación, enrojecimiento, moretones, infección o cicatrices de algún tipo
- deben examinar el lugar de la inyección 2 horas después por si se producen enrojecimiento, hinchazón y sensibilidad
- deben comunicarse con el profesional de atención médica si tienen una reacción en la piel y no desaparece al cabo de algunos días

Embarazo y registro de embarazos

Comunique a los pacientes que PLEGRIDY no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo para el feto.

Aliente a las pacientes a inscribirse en el Registro de embarazos durante el uso de PLEGRIDY si quedan embarazadas mientras toman PLEGRIDY [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Enfermedades hepáticas

Comunique a los pacientes que se han informado lesiones hepáticas graves, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática, durante el uso del interferón beta. Comunique a los pacientes los síntomas de la disfunción hepática e indíqueles que deben informarlos de inmediato a su médico.

Depresión y suicidio

Comunique a los pacientes que se han informado depresión, ideación suicida y suicidio con el uso del interferón beta. Indique a los pacientes que deben informar los síntomas de depresión o pensamientos de suicidio a su médico de inmediato.

Convulsiones

Comunique a los pacientes que se han informado convulsiones en pacientes que usaron PLEGRIDY. Indíqueles que deben informar las convulsiones de inmediato a su médico.

Anafilaxia y otras reacciones alérgicas

Comunique a los pacientes los síntomas de las reacciones alérgicas y de la anafilaxia, e indíqueles que deben buscar atención médica inmediata si se manifiestan estos síntomas.

Reacciones en el lugar de la inyección

Comunique a los pacientes que pueden producirse reacciones en el lugar de la inyección y que estas pueden incluir necrosis en el lugar de la inyección. Indique a los pacientes que deben informar de inmediato toda grieta en la piel que esté asociada con un cambio de color azul-negro, hinchazón o supuración del lugar de la inyección.

Enfermedades cardíacas

Comunique a los pacientes que se ha informado el empeoramiento de enfermedades cardíacas significativas en pacientes que usaron interferón beta. Comunique a los pacientes los síntomas del empeoramiento de una enfermedad cardíaca e indíqueles que deben informarlos de inmediato a su médico.

Síntomas similares a los de la gripe

Informe a los pacientes que los síntomas similares a los de la gripe son frecuentes tras el inicio de la terapia con PLEGRIDY. El uso profiláctico y concurrente de analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o aliviar los síntomas similares a los de la gripe que a veces se presentan durante el tratamiento con interferón.

Fabricado por:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

Licencia n.º 1697 en los EE. UU.

PLEGRIDY es una marca comercial de Biogen.

©2013-2016 Biogen