

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 250 микрограма ропегинтерферон алфа-2b (ropegininterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание. Това съответства на 500 микрограма/ml.

Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 500 микрограма ропегинтерферон алфа-2b (ropegininterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание. Това съответства на 1 000 микрограма/ml.

Концентрацията изразява количественото съдържание на интерферон алфа-2b в ропегинтерферон алфа-2b без отчитане на пегилирането.

Ропегинтерферон алфа-2b е ковалентен конюгат на интерферон алфа-2b, произведен в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология, с метоксиполиетиленгликол (мПЕГ).

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с активността на друг пегилиран или непегилиран протеин от същия терапевтичен клас (вж. точка 5.1).

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 10 mg бензилов алкохол на милилитър.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (инжекция)

Бистър, безцветен до бледо жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Besremi е показан като монотерапия при възрастни за лечение на полицитемия вера без симптоматична спленомегалия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдение на лекар с опит в лечението на заболяването.

Дозировка

Фаза на титриране

Дозата се титрира индивидуално, като препоръчителната начална доза е 100 микрограма (или 50 микрограма при пациенти на друга циторедуктивна терапия). Дозата трябва да се повишава постепенно с по 50 микрограма на всеки две седмици (успоредно другата циторедуктивна терапия трябва да се намалява постепенно, както е подходящо) до достигане на стабилни хематологични параметри (хематокрит <45%, тромбоцити <400 x 10⁹/l и левкоцити <10 x 10⁹/l). Максималната препоръчителна единична доза е 500 микрограма, инжектирана на всеки две седмици. Може да е необходима флеботомия като спасително лечение за нормализиране на хипервискозитета на кръвта.

Поддържаща фаза

Дозата, при която е достигната стабилизация на хематологичните параметри, трябва да се поддържа с двуседмичен интервал на приложение в продължение на поне 1,5 години. След това дозата може да се адаптира и/или честотата на прилагане да се намали до веднъж на четири седмици, ако е подходящо за пациента.

Ако по време на лечението възникнат нежелани събития, прилаганата доза трябва да се намали или лечението да се преустанови временно, докато нежеланите събития отзвучат; след това лечението трябва да се започне отново с по-ниска доза от дозата, която е причинила нежеланите събития.

Ако се наблюдава повишаване на хематологичните параметри (хематокрит, тромбоцити, левкоцити), дозата и/или интервалът на прилагане трябва да се адаптират индивидуално.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с компенсирана цироза (т.е. Child-Pugh A) е установено, че друг лекарствен продукт, съдържащ пегилиран интерферон алфа (пегилиран интерферон алфа-2a), е безопасен. Не се изисква коригиране на дозата на ропегинтерферон алфа-2b при възрастни с леко чернодробно увреждане.

Употребата на интерферон алфа не е оценявана при пациенти с декомпенсирана цироза (т.е. Child-Pugh B или C) и е противопоказана при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Наблюдавани са повишени нива на чернодробните ензими при пациенти, лекувани с ропегинтерферон алфа-2b. Когато повишаването на нивата на чернодробните ензими е прогресивно и постоянно, дозата трябва да се намали. Ако повишаването на чернодробните ензими е прогресивно и клинично значимо въпреки намаляването на дозата или ако има данни за чернодробна декомпенсация, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичният профил на други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа (пегилиран интерферон алфа-2a и пегилиран интерферон алфа-2b), е оценен при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Не се налага коригиране на дозата на ропегинтерферон алфа-2b за възрастни пациенти с леко (GFR 60-89 ml/min) или умерено бъбречно увреждане (GFR 30-59 ml/min). За пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR 15-29 ml/min) се препоръчва началната доза ропегинтерферон алфа-2b да бъде намалена на 50 микрограма. Ропегинтерферон алфа-2b е противопоказан при пациенти в терминален стадий на бъбречна болест (GFR <15 ml/min) (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

При започване на лечение при пациенти в старческа възраст не е необходимо коригиране на препоръчителната доза на ропегинтерферон алфа-2b (вж. точка 5.2).

Пациенти със затлъстяване или с поднормено тегло

Фармакокинетичният профил на ропегинтерферон алфа-2b не е определен при пациенти със затлъстяване и с поднормено тегло. За тези пациенти не може да бъде дадена препоръка за коригиране на дозата ропегинтерферон алфа-2b.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Vesremi при деца и юноши не са установени. Липсват данни (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За подкожно приложение. Лекарственият продукт е предназначен за дългосрочно лечение и може да бъде прилаган от лекар, медицинска сестра, член на семейството или пациента, след като е обучен за поставяне на подкожни инжекции с предварително напълнената писалка. Трябва да се спазват инструкциите за употреба в листовката.

Препоръчителното място за инжектиране е кожата на корема около, но на не по-малко от 5 cm от пъпа, или на бедрото. Не инжектирайте на място, където кожата е раздразнена, зачервена, инфектирана, има синина или белег. Писалката може да се настройва със стъпка 50 микрограма за прилагане на дози в интервала от 50 до 250 микрограма или от 50 до 500 микрограма.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Съществуващо заболяване на щитовидната жлеза, освен ако може да се контролира с конвенционално лечение
- Наличие на или анамнеза за тежки психични разстройства, по-специално тежка депресия, суицидна идеация или опит за самоубийство
- Тежко съществуващо сърдечносъдово заболяване (т.е. неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност (\geq клас 2 по NYHA), сериозна сърдечна аритмия, значима стеноза на коронарните артерии, нестабилна стенокардия) или скорошен инсулт или инфаркт на миокарда
- Анамнеза за или наличие на автоимунно заболяване
- Имуносупресирани реципиенти на трансплантат
- Комбинация с телбивудин (вж. точка 4.5)
- Декомпенсирана цирроза на черния дроб (Child-Pugh B или C)
- Терминален стадий на бъбречна болест (GFR <15 ml/min)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Фаза на титриране на дозата

Препоръчаната дозировка за фазата на титриране на ропегинтерферон алфа-2b (вж. точка 4.2) води до удължаване на времето до достигане на индивидуалната оптимална доза в сравнение с хидроксикарбамид. В клинично проучване при полицитемия вера краят на средната индивидуална фаза на титриране за ропегинтерферон алфа-2b се достига след приблизително 3,7 месеца, за хидроксикарбамид след приблизително 2,6 месеца лечение. Поради това други продукти (например хидроксикарбамид) могат да бъдат предпочетени при пациенти, за които е необходимо ранно понижаване на повишения брой кръвни клетки, за да се предотврати тромбоза и кървене.

По време на фазата на титриране ефикасността за намаляване на сърдечносъдовия и тромбоемболичния риск от основното заболяване може да не е пълна. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны, по-специално по време на фазата на титриране; редовно трябва да се прави пълна кръвна картина, включително определяне на нивото на хематокрита, броя на левкоцитите и тромбоцитите, също и след като е установена индивидуалната оптимална доза. Може да е необходима флеботомия като спасително лечение за нормализиране на хипервискозитета на кръвта.

Ендокринна система

Преди започване на лечение с ропегинтерферон алфа-2b всяко съществуващо заболяване на щитовидната жлеза трябва да бъде лекувано и овладяно с конвенционална терапия (вж. точка 4.3). При пациенти, които по време на лечение с ропегинтерферон алфа-2b развият симптоми, показателни за нарушение на функцията на щитовидната жлеза, трябва да се оценят нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH). Ако нивата на TSH могат да се поддържат в границите на нормалния диапазон, лечението може да продължи.

При други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа, е наблюдаван захарен диабет (вж. точка 4.8). Пациенти с това заболяване, при които то не може да бъде успешно овладяно с лекарствени продукти, не трябва да започват лечение с ропегинтерферон алфа-2b. Пациенти, които развият това заболяване по време на лечението и то не може да бъде успешно овладяно с лекарствени продукти, трябва да прекратят лечението с ропегинтерферон алфа-2b.

Централна нервна система (ЦНС)

При някои пациенти, лекувани с ропегинтерферон алфа-2b по време на програмата за клинично разработване са наблюдавани ефекти върху ЦНС, по-специално депресия (вж. точка 4.8). Други ефекти върху ЦНС, включително суицидни мисли, опит за самоубийство, агресия, биполярно разстройство, мания и обърканост, са наблюдавани при други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за всякакви симптоми на психични разстройства и лекуващият лекар трябва да обмисли лечение, ако се появят такива симптоми. Ако психичните симптоми се влошат, се препоръчва преустановяване на лечението с ропегинтерферон алфа-2b. Ропегинтерферон алфа-2b не трябва да се прилага при пациенти с наличие на или анамнеза за тежки психични разстройства, особено тежка депресия, суицидна идеация или опит за самоубийство (вж. точка 4.3).

Сърдечносъдова система

Лечението с интерферон алфа се свързва със сърдечни събития, включващи кардиомиопатия, инфаркт на миокарда, предсърдно мъждене и исхемични коронарни нарушения (вж. точка 4.8). Пациентите със съществуващи или с анамнеза за сърдечносъдови нарушения трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението с ропегинтерферон алфа-2b. Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с съществуващо тежко сърдечносъдово заболяване или пациенти, които наскоро са претърпели инсулт или инфаркт на миокарда (вж. точка 4.3).

Дихателна система

Рядко при пациенти, лекувани с интерферон алфа, са наблюдавани респираторни нарушения като белодробна инфилтрация, пневмонит, пневмония или белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.8). Пациенти, които развият респираторни симптоми, трябва да се наблюдават внимателно и, ако това е необходимо, лечението с ропегинтерферон алфа-2b трябва да се преустанови.

Зрителна система

При пациенти, лекувани с интерферон алфа, рядко са наблюдавани тежки очни заболявания като ретинопатия, ретинален кръвоизлив, ретинални ексудати, отлепване на ретината и оклузия

на ретинална артерия или вена, които може да доведат до слепота (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се подлагат на прегледи на очите преди и по време на лечението с ропегинтерферон алфа-2b, особено такива със заболяване, което се свързва с ретинопатия, каквито са например захарен диабет или хипертония. Всеки пациент, който съобщава за намаление или загуба на зрението, или други очни симптоми, трябва незабавно да бъде подложен на преглед на очите. При пациенти, при които се развият нови или настъпи влошаване на съществуващи очни нарушения, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с ропегинтерферон алфа-2b.

Остра свръхчувствителност

Сериозни остри реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия) са наблюдавани рядко при други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа. Ако това се случи, лечението с ропегинтерферон алфа-2b трябва да се прекрати и незабавно да се приложи подходяща медицинска терапия. Преходните обриви не изискват прекъсване на лечението.

Чернодробна функция

Лечението с интерферон алфа се свързва с хепатотоксичност, характеризираща се с потенциално значимо повишаване на чернодробните ензими. При други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа, е съобщавана чернодробна недостатъчност при пациенти, инфектирани с вируса на хепатит С (вж. точка 4.8).

Увеличение на нивата на ALT (≥ 3 пъти над горната граница на нормата), AST (≥ 3 пъти над горната граница на нормата), GGT (≥ 3 пъти над горната граница на нормата) и билирубин (> 2 пъти над горната граница на нормата) се наблюдава при пациенти, лекувани с ропегинтерферон алфа-2b. Тези повишения са предимно преходни и са възникнали през първата година на лечение.

Чернодробни нарушения са съобщени при пациенти след дългосрочно лечение с ропегинтерферон алфа-2b (вж. точка 4.8). Чернодробните ензими и чернодробната функция трябва редовно да се контролират при пациенти на дългосрочно лечение с ропегинтерферон алфа-2b. Лечението с ропегинтерферон алфа-2b трябва да се преустанови, когато, въпреки намаляването на дозата, повишаването на нивата на чернодробните ензими е прогресивно и клинично значимо. При пациенти, които развият признаци за чернодробна декомпенсация по време на лечението, прилагането на ропегинтерферон алфа-2b трябва да се преустанови. Ропегинтерферон алфа-2b е противопоказан при пациенти с декомпенсирана цироза на черния дроб (вж. точка 4.3).

Бъбречна функция

Пациентите трябва да се наблюдават независимо от началната доза и степента на бъбречно увреждане. Ако бъбречната функция намалява по време на лечението, терапията с ропегинтерферон алфа-2b трябва да се преустанови. Ропегинтерферон алфа-2b е противопоказан при пациенти в терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 4.3).

Дентални и пародонтални нарушения

Дентални и пародонтални нарушения, които могат да доведат до загуба на зъби, са съобщени при други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа (вж. точка 4.8). В допълнение, сухотата в устата може да има вредно въздействие върху зъбите и лигавицата на устата по време на дългосрочно лечение с ропегинтерферон алфа-2b. Пациентите трябва да мият старателно зъбите си с четка два пъти дневно и да се подлагат на редовни дентални прегледи.

Кожни нарушения

Употребата на ропегинтерферон алфа-2b се свързва с кожни нарушения (сърбеж, алопеция, обрив, еритема, псориазис, ксеродерма, акнеформен дерматит, хиперкератоза, хиперхидроза).

При поява или влошаване на тези кожни нарушения трябва да се има предвид спиране на лечението.

Помощни вещества

Besremi съдържа бензилов алкохол.

Големи обеми трябва да се използват внимателно и само при необходимост, особено при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, поради риска от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

Besremi съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Смята се, че в метаболизма на ропегинтерферон алфа-2b участват ензимите, разграждащи протеините. Участието на транспортни протеини в абсорбцията, разпределението и елиминирането на ропегинтерферон алфа-2b не е известно. Установено е, че интерферон алфа влияе върху активността на цитохром P450 (CYP) изоензимите CYP1A2 и CYP2D6.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на ропегинтерферон алфа-2b.

Проучвания за взаимодействията на други лекарствени продукти, съдържащи пегилиран интерферон алфа

Едновременното приложение на пегилиран интерферон алфа-2a с телбивудин при пациенти с хепатит В повишава риска от развитие на периферна невропатия. Комбинираното лечение с телбивудин и ропегинтерферон алфа-2b е противопоказано (вж. точка 4.3).

Прилагането на 180 микрограма пегилиран интерферон алфа-2a веднъж седмично в продължение на 4 седмици при здрави мъже не показва ефект върху фармакокинетичния профил на мекфенитоин, дапсон, дебризохин и толбутамид, което предполага, че пегилираният интерферон алфа-2a няма ефект върху метаболитната активност *in vivo* на цитохром P450 (CYP) изоензимите 3A4, 2C9, 2C19 и 2D6. В същото проучване е наблюдавано увеличение с 25% на AUC на теофилин (субстрат на CYP1A2), което показва, че пегилираният интерферон алфа-2a е инхибитор на активността на CYP1A2.

Едновременното приложение на пегилиран интерферон алфа-2b не показва значимо взаимодействие с толбутамид (субстрат на CYP2C9), мидазолам (субстрат на CYP3A4), дапсон (субстрат на N-ацетилтрансферазата) и умерено повишава експозицията на кофеин (субстрат на CYP1A2) и дезипрамин (субстрат на CYP2D6).

Поради това трябва да се внимава, когато ропегинтерферон алфа-2b се прилага едновременно със субстрати на CYP1A2, особено тези с малка терапевтична ширина като теофилин или метадон. Също така се препоръчва повишено внимание при комбиниране на субстрати на CYP2D6 (напр. вортиоксетин, рисперидон) с ропегинтерферон алфа-2b. Ропегинтерферон алфа-2b може да инхибира активността на CYP1A2 и CYP2D6 и по този начин може да повиши концентрацията на тези лекарствени продукти в кръвта.

При едновременното приложение с лекарствени продукти, метаболизиращи чрез CYP2C9/19, CYP3A4 или от N-ацетилтрансфераза, не се налага коригиране на дозата на ропегинтерферон алфа-2b.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при прилагане на ропегинтерферон алфа-2b в комбинация с други потенциално миелосупресивни/химиотерапевтични средства. Наркотичните, сънотворните или седативните средства трябва да се прилагат с повишено внимание, когато се използват едновременно с ропегинтерферон алфа-2b.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с ропегинтерферон алфа-2b, освен ако е обсъдено друго с лекаря.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на интерферон алфа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Тъй като ропегинтерферон алфа-2b може да има същия ефект, Besremi не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали ропегинтерферон алфа-2b се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Besremi, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на терапията с ропегинтерферон алфа-2b върху фертилитета при жени или мъже.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Besremi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получат замаяност, сънливост или халюцинации (вж. точка 4.8) по време на лечението с Besremi, трябва да избягват шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са левкопения (20,2%), тромбоцитопения (18,5%), артралгия (13,5%), умора (12,4%), повишена гама-глутамилтрансфераза (11,2%), грипоподобно заболяване (11,2%), миалгия (10,7%), анемия (9,6%), повишена аланинаминотрансфераза (8,4%), неутропения (7,9%), пирексия (7,9%), повишена аспартатаминотрансфераза (7,3%), пруритус (6,8%), болка в крайниците (6,7%), алоpecia (6,7%), главоболие (6,2%), диария (5,7%), реакция на мястото на инжектиране (5,6%), втрисане (5,1%) и замаяност (5,1%). Сериозните нежелани реакции са депресия (1,1%), предсърдно мъждене (1,1%) и остро стресово разстройство (0,6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции, свързани с лечението с ропегинтерферон алфа-2b, са съобщени в клинични проучвания при 178 възрастни пациенти с полицистемия вера. Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	<i>чести</i>	инфекция на дихателните пътища, грип, ринит, гъбична кожна инфекция
	<i>нечести</i>	орален херпес, херпес зостер, орална кандидоза, синусит, езофагеална кандидоза, вулвовагинална микотична инфекция, хордеолум, онихомикоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>много чести</i>	левкопения, тромбоцитопения
	<i>чести</i>	панцитопения, неутропения, анемия
Нарушения на имунната система	<i>нечести</i>	саркоидоза
	<i>много редки</i>	идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура [#]
	<i>с неизвестна честота</i>	болест на Vogt-Koyanagi-Harada [#] , остри реакции на свръхчувствителност ^{***}
Нарушения на ендокринната система	<i>чести</i>	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, тиронит
	<i>нечести</i>	базедова болест, захарен диабет [#]
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>чести</i>	хипертриглицеридемия, намален апетит
Психични нарушения	<i>чести</i>	депресия, агресия [#] , безсъние, тревожност, променено настроение, колебания в настроението, разстройства на настроението
	<i>нечести</i>	опит за самоубийство [#] , суицидна идеация [#] , състояние на обърканост [#] , остро стресово разстройство, халюцинации, емоционален дистрес, нервност, кошмари, раздразнителност
	<i>редки</i>	биполярно разстройство [#] , мания [#]
Нарушения на нервната система	<i>чести</i>	главоболие, замаяност, хипоестезия, сънливост, парестезия
	<i>нечести</i>	полиневропатия, периферна моторна невропатия, радикулопатия, мигрена, умствено увреждане, тремор, аура
Нарушения на очите	<i>чести</i>	сухо око
	<i>нечести</i>	ретинална хеморагия [#] , ретинални ексудати [#] , зрително увреждане, намалена зрителна острота, замъглено зрение, очен дискомфорт, екзема на клепачите
	<i>редки</i>	ретинопатия [#] , невропатия на зрителния нерв [#] , оклузия на ретинална артерия [#] , оклузия на ретинална вена [#] ,
	<i>много редки</i>	слепота [#]
	<i>с неизвестна честота</i>	отлепване на ретината [#]
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>нечести</i>	глухота, шум в ушите, световъртеж
Сърдечни нарушения	<i>чести</i>	предсърдно мъждене
	<i>нечести</i>	инфаркт на миокарда [#] , атриовентрикуларен блок, интракардиален тромб, аортна клапна недостатъчност, сърдечносъдово нарушение
	<i>редки</i>	кардиомиопатия [#] , стенокардия [#]
	<i>много редки</i>	исхемия на миокарда [#]

Съдови нарушения	<i>чести</i>	микроангиопатия
	<i>нечести</i>	феномен на Raynaud, хипертония, хематом, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>чести</i>	диспнея
	<i>нечести</i>	пневмонит, кашлица, епистаксис, дразнене в гърлото
	<i>много редки</i>	белодробна инфилтрация [#]
	<i>с неизвестна честота</i>	белодробна фиброза [#] , пневмония [#] , белодробна артериална хипертония ^{**}
Стомашно-чревни нарушения	<i>чести</i>	диария, гадене, коремна болка, запек, раздуване на корема, сухота в устата
	<i>нечести</i>	гастрит, нарушение на коремната стена, флатуленция, чести дефекации, одинофагия, кървене от венците
	<i>с неизвестна честота</i>	нарушения на зъбите [#] , пародонтално заболяване [#]
Хепатобилиарни нарушения	<i>много чести</i>	повишена гама-глутамилтрансфераза
	<i>чести</i>	чернодробно нарушение, повишена аланин-аминотрансфераза, повишена аспартат-аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта
	<i>нечести</i>	хепатотоксичност, токсичен хепатит, хепатомегалия, порфирия (не остра)
	<i>редки</i>	чернодробна недостатъчност [#]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>чести</i>	пруритус, алоpecia, обрив, еритема, псориазис, ксеродерма, акнеiformен дерматит, хиперкератоза, хиперхидроза, суха кожа
	<i>нечести</i>	реакция на фоточувствителност, ексфолиация на кожата, дистрофия на ноктите
	<i>с неизвестна честота</i>	депигментация на кожата [#]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>много чести</i>	артралгия, миалгия
	<i>чести</i>	синдром на Sjogren, артрит, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, болка в костите, мускулни спазми
	<i>нечести</i>	мускулна слабост, болка във врата, болка в слабините
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>нечести</i>	хеморагичен цистит, дизурия, внезапни непреодолими позиви за уриниране, задържане на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>нечести</i>	еректилна дисфункция, хематоспермия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>много чести</i>	грипоподобно заболяване, умора
	<i>чести</i>	пирексия, реакция на мястото на инжектиране, астения, втрисане, общо влошаване на физическото здраве, еритема на мястото на инжектиране
	<i>нечести</i>	болка на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, чувствителност към промени на времето
	<i>с неизвестна честота</i>	хиперпигментация на езика [#]
Изследвания	<i>чести</i>	положителен резултат за антитиреоидни антитела, повишени нива на тиреостимулиращия хормон в кръвта, повишена телесна температура, положителен

		результат за антинуклеарни антитела, повишени нива на лактатдехидрогеназа в кръвта, намалено тегло
	<i>нечести</i>	увеличение на броя на тромбоцитите, повишена пикочна киселина в кръвта, положителен тест на Coombs

#Съобщавани са като нежелани реакции по време на лечение с други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа.

*Присъща на класа лекарствени продукти, съдържащи интерферон, вижте белодробна артериална хипертония по-долу.

**например уртикария, ангиоедем, бронхоконстрикция или анафилаксия.

Описание на избрани нежелани реакции

Най-честите нежелани реакции

Най-честите нежелани реакции (включително броят на пациентите, честотата, степента на тежест, необходимостта от коригиране на дозата и изходът), съобщени по време на програмата за клинично разработване на ропегинтерферон алфа-2b, са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1. Най-честите нежелани реакции по време на лечението с ропегинтерферон алфа-2b.

НЛР >10% ПТ	N (%) N = 178	IR	Степен на интензивност по СТСАЕ ≥3 N (%)	Дозата е намалена N (%)	Прекъсване на приложението на лекарствен продукт N (%)	Прекратяване на приложението на лекарствен продукт N (%)	Възстановени N (%)
Левкопения	36 (20,2%)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	н.с.	8 (22,2)
Тромбоцитопения	33 (18,5%)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	н.с.	6 (18,2)
Артралгия	24 (13,5%)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Умора	22 (12,4%)	6,6	н.с.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Повишена гама-глутамил-трансфераза	20 (11,2%)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	н.с.	н.с.	4 (20,0)
Грипоподобно заболяване	20 (11,2)	4,9	н.с.	4 (20,0)	2 (10,0)	н.с.	10 (50,0)
Миалгия	19 (10,7)	3,5	н.с.	2 (10,5)	1 (5,3)	н.с.	9 (47,4)

Няма съобщени нежелани реакции по СТСАЕ от степен 5 (смърт) по тези предпочитани термини; съобщено е 1 нежелано събитие степен 4 (животозастрашаващи или инвалидизиращи) на повишена гама-глутамилтрансфераза. Съкращения: СТСАЕ (common terminology criteria for adverse events) – общи критерии за терминология за нежелани събития; н.с. – няма съобщени; НЛР – нежелана лекарствена реакция; ПТ – предпочитан термин; IR (incidence rate of mean adverse events per 100 patients per year) – средна честота на нежеланите събития на 100 пациенти годишно; N – брой пациенти.

N (%) брой и процентен дял на пациентите с дадено нежелано събитие

Стомашно-чревни нарушения

Стомашно-чревни нарушения са съобщавани при други лекарствени продукти, съдържащи интерферон алфа, и са съобщени при 15,7% от пациентите, лекувани с ропегинтерферон алфа-2b. Най-честите стомашно-чревни нарушения, съобщени в тези проучвания, са диария

(5,1%; честота: 2,8 [събития/100 пациенти годишно]) и гадене (4,5%; честота: 1,2 събития/100 пациенти годишно).

ЦНС

В програмата за клинично разработване на ропегинтерферон алфа-2b са наблюдавани два случая на сериозна депресия (1,1%; честота: 0,4 събития/100 пациенти годишно). Пациентите са се възстановили напълно след окончателно прекратяване на приема на лекарствения продукт. Един пациент е получил сериозно остро стресово разстройство (0,6%; честота: 0,2 събития/100 пациенти годишно) с умерена интензивност и се е възстановил напълно след намаляване на дозата на ропегинтерферон алфа-2b. При интерферон алфа са съобщавани ефекти върху ЦНС, включително опит за самоубийство, суицидна идеация, агресия, биполярно разстройство, мания и обърканост (вж. точка 4.4).

Сърдечносъдова система

По време на лечение с ропегинтерферон алфа-2b са наблюдавани три случая на предсърдно мъждене при двама пациенти (1,1%; честота: 0,3 събития/100 пациенти годишно) със степен на интензивност от 1 до 3. Лечението с ропегинтерферон алфа-2b е продължено и пациентите са получили съответни лекарствени продукти за лечение на тези събития. Пациентите са се възстановили от двете събития, а третото събитие е протичало в момента на оценката.

Дихателна система

Съобщени са случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ) при лечение с интерферон алфа, особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, инфекция с HIV, цирроза). Събитията са съобщавани в различно време, обикновено няколко месеца след началото на лечението с интерферон алфа.

Зрителна система

За интерферон алфа са съобщавани сериозни нарушения на очите като ретинопатия, ретинален кръвоизлив, ретинални ексудати, отлепване на ретината и оклузия на ретинална артерия или вена (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

По време на програмата за клинично проучване е съобщен един случай на случайно предозиране на ропегинтерферон алфа-2b. Пациентът е получил 10 пъти по-висока начална доза от препоръчителната и е развил грипоподобни симптоми в продължение на три дни, които са оценени като несериозни. Пациентът се е възстановил напълно след лечение с парацетамол и временно прекъсване на лечението с ропегинтерферон алфа-2b.

Не съществува антидот за лекарствения продукт. В случай на предозиране се препоръчва внимателно наблюдение на пациента и симптоматично лечение, ако е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, интерферони, АТС код: L03AB15

Ропегинтерферон алфа-2b е рекомбинантен интерферон алфа-2b, конюгиран с двураменен мМПЕГ със степен на заместване 1 “mol” полимер/мол протеин. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от които приблизително 40 kDa са от полиетиленгликоловата част.

Механизъм на действие

Интерферон алфа принадлежи към класа интерферони тип I, които проявяват клетъчните си ефекти чрез свързване с трансмембранен рецептор, наречен рецептор за интерферон алфа (interferon alfa receptor - IFNAR). Свързването с IFNAR инициира низходяща сигнална каскада чрез активиране на кинази, по-специално Янус киназа 1 (Janus kinase 1 - JAK1), тирозин киназа 2 (TYK2), сигнален трансдуктор и протеини-активатори на транскрипцията (STAT). Ядрената транслокация на STAT протеините контролира отделни програми за генна експресия и проявява различни клетъчни ефекти. Установено е, че интерферон алфа има инхибиращ ефект върху пролиферацията на хемопоеични и костномозъчни прогениторни клетки на фибробластите и антагонизира действието на растежни фактори и други цитокини, които играят роля в развитието на миелофиброза. Тези действия могат да участват в терапевтичните ефекти на интерферон алфа при полицитемия вера.

Освен това е установено, че интерферон алфа може да намали количеството на мутантния алел *JAK2V617F* при пациенти с полицитемия вера (точковата мутация V617F в JAK2 киназата е типичен белег на полицитемия вера и се открива при приблизително 95% от пациентите).

Клинична ефикасност и безопасност

В едно открито рандомизирано проучване фаза III (PROUD-PV) са оценени ефикасността и безопасността на ропегинтерферон алфа-2b в сравнение с хидроксикарбамид при 254 възрастни пациенти с полицитемия вера (рандомизация 1:1). Пациентите са стратифицирани по предишна експозиция на хидроксикарбамид, възраст към момента на скрининга (≤ 60 или >60 години) и наличие на тромбоемболични събития в миналото. Характеристиките на изследваната популация са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Характеристики на пациентите при скрининга в проучването PROUD-PV.

	Рамо на лечение с ропегинтерферон алфа-2b (n=127)	Рамо с контролното лечение (n=127)
Възраст Години*	58,5 ±10,81	57,9±13,10
Пол Жени n (%) Мъже n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Раса Бяла n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Давност на ПВ (месеци)*	12,6±24,70	15,7±25,65
JAK2V617F алелен товар (%)*	41,9±23,49	42,8±24,14
Хематологични параметри Хематокрит (%)* Тромбоцити ($\cdot 10^9/l$)* Левкоцити ($\cdot 10^9/l$)*	47,8±5,22 537,7±273,08 11,5±4,76	48,6±5,39 516,8±254,43 11,9±4,88
Наличие на спленомегалия Не n (%) Да n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*стойностите са средно аритметично ±SD.

Нелекуваните по-рано с хидроксикарбамид (n=160) и лекуваните с хидроксикарбамид (n=94) пациенти са рандомизирани да получават ропегинтерферон алфа-2b или хидроксикарбамид. Дозата е увеличавана постепенно в зависимост от отговора на заболяването и поносимостта (за ропегинтерферон алфа-2b от 50 до 500 микрограма, прилагани подкожно на всеки две

седмици). Средната доза след 12-месечно лечение е 382 (± 141) микрограма за ропегинтерферон алфа-2b.

Повлияването на заболяването (дефиниран като хематокрит <45% без флеботомия [последна флеботомия преди не по-малко от 3 месеца], тромбоцити <400 x 10⁹/l и левкоцити <10 x 10⁹/l след 12 месеца лечение) е 43,1% [53/123 пациенти] за рамото, лекувано с ропегинтерферон алфа-2b, след 12 месеца лечение.

За оценка на дългосрочната ефикасност и безопасност на ропегинтерферон алфа-2b 169 възрастни пациенти с полицитемия вера, които преди това са завършили проучването PROUD-PV, са включени в открито разширено проучване фаза IIIb (CONTINUATION-PV). Деветдесет и пет пациенти са продължили да получават ропегинтерферон алфа-2b (от 50 до 500 микрограма, прилаган подкожно на всеки две, три или четири седмици). Средните дози след 36-месечно и 72-месечно лечение (12-месечна продължителност на лечението в проучването PROUD-PV и 24-месечна и 60-месечна продължителност на лечението в разширеното проучване) са съответно 363 (± 149) микрограма и 356 (± 144) микрограма ропегинтерферон алфа-2b.

Отговорът към ечението с ропегинтерферон алфа-2b е представен в Таблица 3 и Таблица 4. След 72-месечно лечение отговорът на заболяването, дефиниран само като пълен хематологичен отговор е 54,5%, а 39,8% от пациентите показват пълен хематологичен отговор с подобрение по отношение на болестния товар. Пациентите показват статистически значима разлика в JAK2V617F алелния товар (16,6%) и промяна в количеството на алела JAK2V617F спрямо изходното ниво (-25,4%).

Таблица 3. Отговор на заболяването след 12 до 72 месеца лечение с ропегинтерферон алфа-2b.

Отговор на заболяването	Пациенти на лечение с ропегинтерферон алфа-2b с отговор на лечението N (%)			
	12 месеца	24 месеца ¹	36 месеца ²	72 месеца ³
Пълен хематологичен отговор ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Пълен хематологичен отговор ^a и подобрение по отношение на болестния товар ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^a дефиниран като хематокрит <45% без флеботомия (най-малко 3 месеца след последната флеботомия), тромбоцити <400 x 10⁹/l и левкоцити <10 x 10⁹/l.

^b дефинирано като подобряване на свързаните със заболяването признаци (клинично значима спленомегалия) и свързаните със заболяването симптоми (микроваскуларни нарушения, сърбеж, главоболие).

¹12-месечна продължителност на лечението в проучването PROUD-PV и 12-месечна продължителност на лечението в разширеното проучване

²12-месечна продължителност на лечението в проучването PROUD-PV и 24-месечна продължителност на лечението в разширеното проучване

³12-месечна продължителност на лечението в проучването PROUD-PV и 60-месечна продължителност на лечението в разширеното проучване

Средният JAK2V617F алелен товар постоянно намалява в хода на 6-годишното лечение с ропегинтерферон алфа-2b, от изходна стойност 42,8% (преди лечението в PROUD-PV) до 15,5% след 72 месеца лечение.

Таблица 4. JAK2V617F алелен товар [%] – абсолютни стойности и промяна спрямо изходното ниво в разширеното проучване CONTINUATION-PV.

Месец на проучването	n	Средна стойност (\pm SD)	Промяна спрямо изходното ниво
изходно ниво	94	42,8 ($\pm 23,40$)	-
M12	92	30,1 ($\pm 23,03$)	-12,13 ($\pm 17,04$)
M24 ¹	73	18,5 ($\pm 17,09$)	-24,59 ($\pm 22,07$)

M36 ²	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (±24,39)
M72 ³	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (±27,29)

¹12-месечна продължителност на лечението в проучването PROUD-PV и 12-месечна продължителност на лечението в разширеното проучване

²12-месечна продължителност на лечението в проучването PROUD-PV и 24-месечна продължителност на лечението в разширеното проучване

³12-месечна продължителност на лечението в проучването PROUD-PV и 60-месечна продължителност на лечението в разширеното проучване

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Besremi във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на полицитемия вера (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на ропегинтерферон алфа-2b при пациентите е с постоянна скорост, като пикови серумни концентрации се достигат след 3 до 6 дни.

Абсолютната бионаличност на подкожно приложен ропегинтерферон алфа-2b не е изследвана при хора. Следователно не може да се направи валидна оценка на абсолютната бионаличност. Въз основа на данните при маймуни тя е приблизително 80%, подобно на наблюдаваната при пегилиран интерферон алфа-2a.

Разпределение

Ропегинтерферон алфа-2b се намира главно в кръвта и извънклетъчната течност, както се вижда от обема на разпределение в стационарно състояние (V_d) от 6,6 до 17 литра при пациенти след подкожно приложение (при дозов диапазон 50 – 450 микрограма). Средната стойност на C_{max} е 2,4 ng/ml (при доза 50 – 80 микрограма) до 49 ng/ml (при доза 450 микрограма), а AUC_{0-t} е в диапазона от 28,5 ng.h/ml (при доза 50 – 80 микрограма) до 552,6 ng.h/ml (при доза 450 микрограма) при пациенти след подкожно многократно приложение. Наблюдавана е интериндивидуална вариабилност 25% и 35% съответно за AUC и C_{max} при здрави доброволци.

При пациенти, при които ропегинтерферон алфа-2b е прилаган с интервал между дозите 2 седмици (400 – 500 микрограма, ФК Група 1) или 4 седмици (100 – 500 [средно 350] микрограма, ФК Група 2) средният обем на разпределение в стационарно състояние $V_{d,ss}$ е 10,7 l във ФК Група 1 и 18,3 l във ФК Група 2. Във ФК Група 1 средната $C_{max,ss}$ е 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ е 7504,0 ng.h/ml, а C_{min} е 14,52 ng/ml. Във ФК Група 2 средната $C_{max,ss}$ е 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ е 6021,3 ng.h/ml, а C_{min} е 2,10 ng/ml.

Проучвания за баланс на масите, тъканното разпределение и автордиолюминография на цяло тяло, проведени при плъхове, са показали, че подобен лекарствен продукт с интерферон алфа (пегилиран интерферон алфа-2a) се разпределя и в черния дроб, бъбреците и костния мозък, освен че се съдържа във висока концентрация в кръвта.

Биотрансформация

Метаболизмът на ропегинтерферон алфа-2b не е напълно охарактеризиран. Прикрепването на интерферон алфа-2b към разклонен високомолекулен (40 kDa) полиетиленгликолов носител се разглежда като основна причина за разликите в елиминирането в сравнение с непегилираните интерферони. Проучвания при плъхове с подобен лекарствен продукт с интерферон алфа (пегилиран интерферон алфа-2a) показват елиминиране предимно чрез чернодробен метаболизъм. Същият път на елиминиране се предполага и за ропегинтерферон алфа-2b.

Изследвания на фармакокинетичните взаимодействия при хора с пегилиран интерферон алфа-2а показват умерен инхибиторен ефект върху субстрати, метаболизирани чрез CYP1A2 и CYP2D6 (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Елиминирането на ропегинтерферон алфа-2b не е напълно охарактеризирано. Проучвания с подобен лекарствен продукт с интерферон алфа (пегилиран интерферон алфа-2а) показват, че бъбреците са основен орган за екскреция на радиоактивно белязани метаболитни продукти (проучване при плъхове) и че системният клирънс на пегилиран интерферон алфа-2а при хора е около 100 пъти по-нисък в сравнение с нативния, непегилиран интерферон алфа-2а.

След подкожно многократно приложение (дозов диапазон 50 – 500 микрограма) терминалният полуживот на ропегинтерферон алфа-2b при пациенти е приблизително 6 до 10 дни, а клирънсът на ропегинтерферон алфа-2b е 0,023 до 0,066 l/h.

Участието на транспортни протеини в абсорбцията, разпределението и елиминирането на ропегинтерферон алфа-2b не е известно.

Линейност/нелинейност

При дозов диапазон от 24 до 270 микрограма C_{max} на ропегинтерферон алфа-2b се увеличава пропорционално на дозата във фармакокинетично проучване при здрави индивиди.

Наблюдавано е по-голямо от пропорционалното увеличение на експозицията.

Интериндивидуалната вариабилност за ропегинтерферон алфа-2b е 35% (C_{max}) и 25% (AUC).

Чернодробно увреждане

За друг лекарствен продукт с интерферон алфа (пегилиран интерферон алфа-2а) са съобщени сравнима експозиция и фармакокинетичен профил при пациенти с цироза (Child-Pugh A) и без цироза. Фармакокинетиката не е оценявана при пациенти с по-тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичният профил при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане и при пациенти в терминален стадий на бъбречна болест (ESRD) е оценен само за други лекарствени продукти, съдържащи пегилиран интерферон алфа.

В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция пациентите с умерено или тежко бъбречно увреждане, получаващи 180 микрограма пегилиран интерферон алфа-2а веднъж седмично, показват сравнима или съответно с 60% по-висока плазмена експозиция на лекарството.

При 13 пациенти с ESRD, нуждаещи се от дългосрочна хемодиализа, приложението на 135 микрограма пегилиран интерферон алфа-2а веднъж седмично води до с 34% по-ниска лекарствена експозиция отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

Пациенти с бъбречно увреждане, получаващи единична доза от 1,0 микрограм/kg пегилиран интерферон алфа-2b, са показали повишена зависимост на C_{max} , AUC и полуживота от степента на бъбречното увреждане. След многократно прилагане на пегилиран интерферон алфа-2b (1,0 микрограм/kg подкожно, прилаган ежеседмично в продължение на четири седмици) клирънсът на пегилиран интерферон алфа-2b е намален със средно 17% и 44% при пациенти съответно с умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Въз основа на данните за единична доза, клирънсът при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които не са подложени на хемодиализа, и при пациенти, които са подложени на хемодиализа, е сходен.

Пациенти в старческа възраст

Има само ограничени фармакокинетични данни от употребата на ропегинтерферон алфа-2b при пациенти в старческа възраст. Въз основа на резултатите от проучванията PROUD-PV и CONTINUATION-PV относно експозицията на лекарството, фармакодинамичния отговор и поносимостта не се счита за необходимо да се коригира дозата на ропегинтерферон алфа-2b при пациенти в старческа възраст.

Пациенти със затлъстяване или с поднормено тегло

Фармакокинетичният профил на ропегинтерферон алфа-2b не е определен при пациенти със затлъстяване и с поднормено тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Не са провеждани репродуктивни проучвания и проучвания относно развитието с ропегинтерферон алфа-2b. Установено е, че интерферон алфа предизвиква аборт при примати и се очаква ропегинтерферон алфа-2b да има подобен ефект. Ефектите върху фертилитета не са оценявани.

Не е известно дали активното вещество на лекарствения продукт се екскретира в млякото при опитни животни или кърмата при хора (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Натриев ацетат, безводен
Ледена оцетна киселина
Бензилов алкохол
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
3 години

Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
3 години

След първата употреба на писалката

Предварително напълнената писалка може да се съхранява не повече от 30 дни, в хладилник (2 °C – 8 °C) при условие, че се съхранява затворена с капачката на писалката и поставена в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Предварително напълнената писалка може да се използва не повече от два пъти в рамките на тези 30 дни. Лекарственият продукт, останал

в предварително напълнената писалка след втората употреба, както и такъв, останал в нея повече от 30 дни след първата употреба, трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Предварително напълнената писалка е изработена от бял полипропилен със сив бутон и концентрация „250 µg/0,5 ml“, маркирана в сиво върху етикета. Тя може да доставя дози 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg и 250 µg.

Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага в 2 вида опаковки:

- Опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и 2 инжекционни игли
- Опаковки, съдържащи 3 предварително напълнени писалки и 6 инжекционни игли

Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Предварително напълнената писалка е изработена от бял полипропилен със син бутон и концентрация „500 µg/0,5 ml“, маркирана в синьо върху етикета. Тя може да доставя дози 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg и 500 µg.

Всяка опаковка Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка съдържа:

- 1 предварително напълнена писалка и 2 инжекционни игли

Всяка предварително напълнена писалка съдържа патрон (от безцветно стъкло от тип 1) със сиво бутало (от бромобутилова гума) и обкатка (от алуминий) със запушалка (от бромобутилова гума). Патронът е запечатан в инжектора на писалката. Всеки патрон съдържа 0,5 ml разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба предварително напълнената писалка трябва да се temperира до стайна температура (15 °C – 25 °C) в продължение на до 15 минути.

Тъй като Besremi е разтвор, не е необходимо ресуспендиране преди употреба. Преди употреба огледайте разтвора. Той може да се използва само ако е бистър, безцветен до бледожълт, без видими частици.

Етикетът на предварително напълнената писалка трябва винаги да се проверява преди всяко инжектиране, за да се избегнат лекарствени грешки вследствие объркване на Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор с Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор. Предварително напълнената писалка с 250 микрограма/0,5 ml е със сив бутон. Предварително напълнената писалка с 500 микрограма/0,5 ml е със син бутон.

Преди всяко инжектиране трябва към предварително напълнената писалка внимателно да се прикрепва нова стерилна игла, предоставена с предварително напълнената писалка. Иглите трябва да се изхвърлят веднага след употреба.

Ако предварително напълнената писалка се използва за първи път, тя се подготвя за инжектиране чрез завъртане на копчето за дозата, докато в прозорчето се появи символът за капка. Като се държи предварително напълнената писалка с иглата нагоре, се потува леко с пръсти, така че въздушните мехурчета да се издигнат към иглата. След това се натиска бутонът, докато в прозорчето за дозата се покаже „0“. Това може да се повтори до шест пъти. След като на върха на иглата се появи капчица течност, предварително напълнената писалка и иглата работят правилно.

Дозата може да се зададе на стъпки от 50 микрограма чрез завъртане на копчето за дозата. Ако желаната доза не може да бъде зададена, в писалката може да е останало недостатъчно количество от лекарствения продукт и трябва да се използва нова писалка.

Иглата трябва да се въведе в кожата. Бутонът трябва да се натисне до край и да се задържи натиснат поне 10 секунди, преди иглата да се извади.

За да се предотврати евентуално предаване на заболяване или някакво замърсяване, предварително напълнената писалка Vesremi трябва да се използва само за един пациент, независимо че иглата се сменя. Предварително напълнената писалка не трябва да се използва повече от два пъти и трябва да се изхвърли 30 дни след първата употреба, независимо че може да има останало лекарство в нея.

Празните писалки никога не трябва да се използват повторно и трябва да се изхвърлят правилно.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1352/001
EU/1/18/1352/002
EU/1/18/1352/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 февруари 2019 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

PharmaEssentia Corp.
3F, No. 28, Keya West Road
Daya District
428 Taichung
ТАЙВАН

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ропегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 250 микрограма
ропегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание, съответстващи на
500 микрограма/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев хлорид, полисорбат 80, безводен натриев ацетат, ледена оцетна
киселина, вода за инжекции и бензилов алкохол.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка + 2 инжекционни игли
3 предварително напълнени писалки + 6 инжекционни игли
0,5 ml разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първата употреба: може да се съхранява не повече от 30 дни, в хладилник
(2°C-8°C) при условие, че е затворен с капачката на писалката и е поставен в картонената
опаковка, за да се предпази от светлина.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Besremi 250 микрограма/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Besremi 250 µg/0,5 ml инжекция
ропегинтерферон алфа-2b
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ропегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 500 микрограма
ропегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание, съответстващи на
1 000 микрограма/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев хлорид, полисорбат 80, безводен натриев ацетат, ледена оцетна
киселина, вода за инжекции и бензилов алкохол.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 предварително напълнена писалка + 2 инжекционни игли
0,5 ml разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след първата употреба: може да се съхранява не повече от 30 дни, в хладилник
(2°C-8°C) при условие, че е затворен с капачката на писалката и е поставен в картонената
опаковка, за да се предпази от светлина.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1352/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Besremi 500 микрограма/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Besremi 500 µg/0,5 ml инжекция
ропегинтерферон алфа-2b
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Besremi 250 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка ропегинтерферон алфа-2b (ropeginterferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Besremi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Besremi
3. Как да използвате Besremi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Besremi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Besremi и за какво се използва

Besremi съдържа активното вещество ропегинтерферон алфа-2b, което принадлежи към групата лекарства, наречени интерферони. Интерферони се произвеждат от Вашата имунна система, за да блокират растежа на раковите клетки.

Besremi се използва като монотерапия за лечение на полицитемия вера при възрастни. Полицитемия вера е вид рак, при който костният мозък произвежда твърде много червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Besremi

Не използвайте Besremi

- ако сте алергични към ропегинтерферон алфа-2b или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира с лекарства;
- ако имате или сте имали тежки психични разстройства (като например депресия или мисли за самоубийство, или ако сте се опитвали да се самоубиете);
- ако наскоро сте имали тежки сърдечни проблеми (като инфаркт или инсулт);
- ако имате или сте имали автоимунно заболяване (като например ревматоиден артрит, псориазис или възпалителна болест на червата);
- ако Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които потискат имунната система;
- ако приемате телбивудин (лекарство, което се използва за лечение на инфекция с хепатит В);
- ако имате напреднало, неконтролирано чернодробно заболяване;
- ако имате тежко бъбречно заболяване (Вашите бъбреци функционират по-малко от 15% от нормалното).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Besremi:

- ако имате заболяване на щитовидната жлеза;
- ако имате диабет или високо кръвно налягане – Вашият лекар може да поиска да Ви бъде направен преглед на очите;
- ако имате чернодробни проблеми – редовно ще Ви се правят изследвания на кръвта, за да се види как работи черният Ви дроб, ако сте на дългосрочно лечение с Besremi;
- ако имате бъбречни проблеми;
- ако имате псориазис или други кожни проблеми, тъй като те могат да се влошат по време на лечението с Besremi.

След като сте започнали лечение с Besremi, говорете с Вашия лекар:

- ако развиете симптоми на депресия (като чувство на тъга, потиснатост и мисли за самоубийство);
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднено дишане, хрипове или копривна треска), докато използвате Besremi – ако това се случи, трябва незабавно да потърсите медицинска помощ;
- ако развиете симптоми на простуда или друга дихателна инфекция (като затруднено дишане, кашлица, висока температура и болка в гърдите);
- ако имате промени в зрението – трябва да кажете на Вашия лекар и незабавно да Ви бъде направен преглед на очите. По време на лечение с Besremi могат да възникнат тежки проблеми с очите. Обикновено преди започване на лечението Вашият лекар ще провери зрението Ви. Ако имате здравословни проблеми, които могат да доведат до проблеми с очите, като например диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар трябва да проверява зрението Ви и по време на лечението. Ако зрението Ви се влоши, Вашият лекар може да реши да преустанови лечението.

При лечение с лекарства, съдържащи интерферон, могат да възникнат нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това при дългосрочно лечение с Besremi сухотата в устата може да увреди зъбите и лигавицата на устата. Трябва старателно да миете зъбите си с четка два пъти дневно и да Ви се правят редовни прегледи на зъбите.

Ще е необходимо известно време, за да достигнете индивидуалната си оптимална доза Besremi. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да се лекувате с друго лекарство за ранно намаляване на броя на кръвните клетки, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци и кръвене.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши, тъй като няма информация за употребата на Besremi в тази възрастова група.

Други лекарства и Besremi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не използвайте Besremi, ако приемате телбивудин (за лечение на хепатит В), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от периферна невропатия (изтръпване, мравучкане или чувство на парене в ръцете и краката). Информирайте Вашия лекар, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, особено ако приемате някое от следните лекарства:

- теофилин (лекарство, използвано за лечение на дихателни заболявания като например астма)
- метадон (лекарство, използвано за лечение на болка или зависимост от опиати)
- вортиоксетин или рисперидон (лекарства, използвани за лечение на психични разстройства)

- противоракови лекарства като такива, които спират или забавят растежа на кръвообразуващите клетки в костния мозък (например хидроксикарбамид)
- лекарства, които действат върху централната нервна система, за да облекчат болката, да Ви помогнат да спите или имат успокояващ ефект (например морфин, мидазолам)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Ефектът на Vesremi по време на бременност не е известен. Употребата на Vesremi не се препоръчва по време на бременност. Ако сте жена с детероден потенциал, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали по време на лечението Ви с Vesremi трябва да прилагате ефикасни мерки за предотвратяване на забременяване.

Кърмене

Не е известно дали Vesremi преминава в кърмата. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да спрете кърменето, когато използвате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате замаяни, сънливи или объркани, докато използвате Vesremi.

Vesremi съдържа бензилов алкохол

Това лекарство съдържа 5 mg бензилов алкохол на всеки 0,5 ml. Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет:

- ако сте бременна или кърмите;
- ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб.

Това е необходимо, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

Vesremi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Vesremi

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозата ще бъде определена лично за Вас от Вашия лекар според Вашето състояние. Обичайната начална доза Vesremi е 100 микрограма на всеки 2 седмици. След това Вашият лекар ще увеличи постепенно дозата Ви и може да я променя по време на лечението. Вашият лекар ще намали началната Ви доза на 50 микрограма, ако имате сериозни бъбречни проблеми.

Това лекарство е за подкожно приложение, което означава, че се инжектира в тъканта под кожата. То не трябва да се инжектира на място, където кожата е раздразнена, зачервена, инфектирана, има синина или белег.

Ако си инжектирате това лекарство сами, ще получите ясни инструкции как да го подготвите и инжектирате.

За да предотвратите предаване на заразни болести, никога не трябва да споделяте предварително напълнената писалка Vesremi с други хора, независимо че иглата ще бъде сменена.

Информация за това как да се подготвя и инжектира Besremi е дадена в Инструкциите за употреба. Прочетете ги преди да започнете да използвате Besremi.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Besremi
Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Besremi

Трябва да инжектирате дозата веднага щом си спомните. Ако обаче са изминали повече от 2 дни след като сте пропуснали дозата, не инжектирайте пропуснатата доза, а инжектирайте следващата доза, когато стане време за нея. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Besremi

Не спирайте употребата на Besremi преди да сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции по време на лечението с Besremi:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- промени в сърдечния ритъм (когато сърцето бие много бързо и неравномерно)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- опит за самоубийство, мисли за самоубийство
- загуба на зрение, която може да бъде причинена от кървене в ретината (ретината е светлочувствителният слой в окото) или от натрупване на масти във или под ретината

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- загуба на зрение, която може да бъде причинена от увреждане на ретината (като запушване на кръвоносните съдове в окото) или на оптичния нерв

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- слепота
- проблеми с дишането, включително задух, кашлица и болка в гърдите, които може да са причинени от белодробна инфилтрация, пневмония (белодробна инфекция), белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, пренасящи кръв от сърцето към белите дробове) и белодробна фиброза (заболяване на белите дробове, при което в белодробната тъкан се образуват ръбци)

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отлепване на ретината (може да имате очни проблеми, включително промени в зрението)

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на един вид бели кръвни клетки (наречени левкоцити) и на кръвосъсирващите клетки (наречени тромбоцити)
- болки в ставите или мускулите
- грипоподобни симптоми, чувство на умора
- в резултатите от изследване на кръв: увеличаване на ензим, наречен гама-глутамилтрансфераза

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на дихателните пътища, хрема или запушен нос, гъбични инфекции, грип
- намаляване на броя или големината на червените кръвни клетки
- увеличаване или намаляване на активността на щитовидната жлеза, повишаване на тиреостимулиращия хормон, възпаление на щитовидната жлеза
- повишаване на триглицеридите (вид мастни вещества) в кръвта, намален апетит
- агресивно поведение, потиснатост, тревожност, проблеми със заспиването или продължителността на съня, промени в настроението, липса на енергия или мотивация
- главоболие, замаяност, намалено усещане за допир или сетивност, сънливост, усещане за изтръпване и мравучкане
- сухота в очите
- увреждане на капилярите (много малки кръвоносни съдове) в тялото
- проблеми с дишането
- диария, гадене, болка в корема или стомашен дискомфорт, запек, сухота в устата
- увреждане на черния дроб, повишение на някои чернодробни ензими (в резултатите от изследване на кръв)
- сърбеж, косопад, обрив, зачервяване на кожата, псориазис, суха и лющеща се кожа, акне, удебеляване на повърхностния слой на кожата, повишено потене
- нарушение, наречено синдром на Съогрен, при което имунната система на организма атакува жлези, които произвеждат течност (като слъзните и слюнчените жлези), артрит, болка в ръцете и краката, болка в костите, болезнено внезапно стягане на мускул
- висока температура, слабост, втрисане, общи здравословни проблеми, дразнене или зачервяване на мястото на инжектиране, понижаване на телесното тегло
- в резултатите от изследване на кръв: антитела, които се произвеждат от имунната система на организма; увеличение на ензим, наречен лактатдехидрогеназа

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекция и повторна инфекция с херпес, бактериални инфекции
- увеличение на броя на тромбоцитите
- автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, саркоидоза (зони с възпалена тъкан в различни части на тялото)
- диабет
- пристъпи на паника, халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са реални), стрес, нервност, липса на интерес към дейности, кошмари, раздразнителност, обърканост
- увреждане на нервната система, мигрена, психично разстройство (състояние, включващо промени в мисленето, емоциите или поведението), зрителни или сетивни смущения, треперене на ръцете
- дискомфорт в очите, екзема на клепачите
- загуба на слуха, звънтене в ушите (шум в ушите), световъртеж (вертиго)
- сърдечни заболявания като например сърдечен блок (нарушение на електрическата активност на сърцето), кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на сърцето, пропускане на аортната клапа

- високо кръвно налягане, намалено кръвоснабдяване на определени части на тялото, хематом (събиране на кръв под кожата), зачервяване
- възпаление на белодробната тъкан, кашлица, кръвене от носа, възпаление на гърлото
- възпаление на стомаха, нарушение на коремната стена, газове в червата, лошо храносмилане, болезнено гълтане, кръвене на венците
- възпаление на черния дроб, увреждане на черния дроб, увеличен черен дроб
- чувствителност към слънчева светлина, лющене на кожата, изменение на ноктите
- мускулна слабост, болка във врата, болка в слабините
- възпаление на пикочния мехур, болезнено уриниране, повишена нужда от уриниране, невъзможност за уриниране
- сексуални проблеми
- болка или сърбеж на мястото на инжектиране, чувствителност към промени на времето
- неостра порфирия (увреждане на черния дроб, при което в кожата се натрупват вещества, наречени порфирини, което при излагане на слънце причинява местно увреждане на кожата като обриви, мехури, разраняване или дискомфорт)
- в резултатите от изследване на кръв: повишаване на пикочната киселина, антителя, произведени от имунната система на организма срещу червените кръвни клетки

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- биполярни разстройства (разстройства на настроението с епизоди на тъга и възбуда), мания (изключителна възбуда или прекомерен ентузиазъм)
- кардиомиопатия (заболяване, което засяга сърдечния мускул), стенокардия (силна болка в гърдите в резултат на запушване на съдовете на сърцето)
- чернодробна недостатъчност

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура (повишено кръвонасядане, кръвене, понижаване на тромбоцитите, анемия и прекомерна слабост)
- миокардна исхемия (намален приток на кръв към сърдечния мускул)

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- болест на Фогт-Коянаги-Харада (рядко заболяване, което може да доведе до загуба на зрението, слуха и пигментацията на кожата), тежка алергична реакция
- промяна на цвета на кожата
- заболявания на пародонта (засягащи венците) и зъбите, промяна в цвета на езика

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Besremi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След отваряне предварително напълнената писалка може да се съхранява не повече от 30 дни, в хладилник (2°C-8°C) при условие, че се съхранява затворена с капачката на писалката и поставена в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че предварително напълнената писалка изглежда повредена, разтворът е мътен, съдържа частици или люспици, или има друг цвят, различен от безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vesremi

- Активно вещество: ропегинтерферон алфа-2b.
Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 250 микрограма ропегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Това съответства на 500 микрограма/ml.
- Други съставки: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, безводен натриев ацетат, ледена оцетна киселина и вода за инжекции. За бензиловия алкохол и натрия вижте точка 2 „Vesremi съдържа бензилов алкохол“ и „Vesremi съдържа натрий“.

Как изглежда Vesremi и какво съдържа опаковката

Vesremi се предлага като инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 0,5 ml разтвор. Тя се предлага в опаковки, съдържащи:

- 1 предварително напълнена писалка и 2 инжекционни игли (тип: mylife Clickfine 8 mm)
- 3 предварително напълнени писалки и 6 инжекционни игли (тип: mylife Clickfine 8 mm).

Притежател на разрешението за употреба и производител

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба

Моля, прочетете внимателно тази листовка, преди да използвате предварително напълнената писалка Besremi 250 микрограма. Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар или фармацевт ще Ви покаже как да използвате писалката. Предварително напълнената писалка Besremi 250 микрограма може да се използва за инжектиране на дози от 50, 100, 150, 200 и 250 микрограма. При дози до 100 микрограма една писалка може да се използва два пъти. Вашият лекар ще Ви каже дозата, от която се нуждаете. Моля, запишете си датите на инжектиране и дозата съгласно инструкциите на Вашия лекар. Ако имате нужда от доза, по-голяма от 250 микрограма, трябва да използвате две предварително напълнени писалки Besremi 250 микрограма. Трябва да използвате различно място на инжектиране за всяка от двете писалки. Вашият лекар или фармацевт ще Ви обясни как да използвате двете писалки.

Съхранявайте писалката в картонената кутия в хладилник. Изваждайте писалката от хладилника 15 минути преди инжектирането, за да достигне стайна температура. За инжектирането изберете тиха и добре осветена зона.

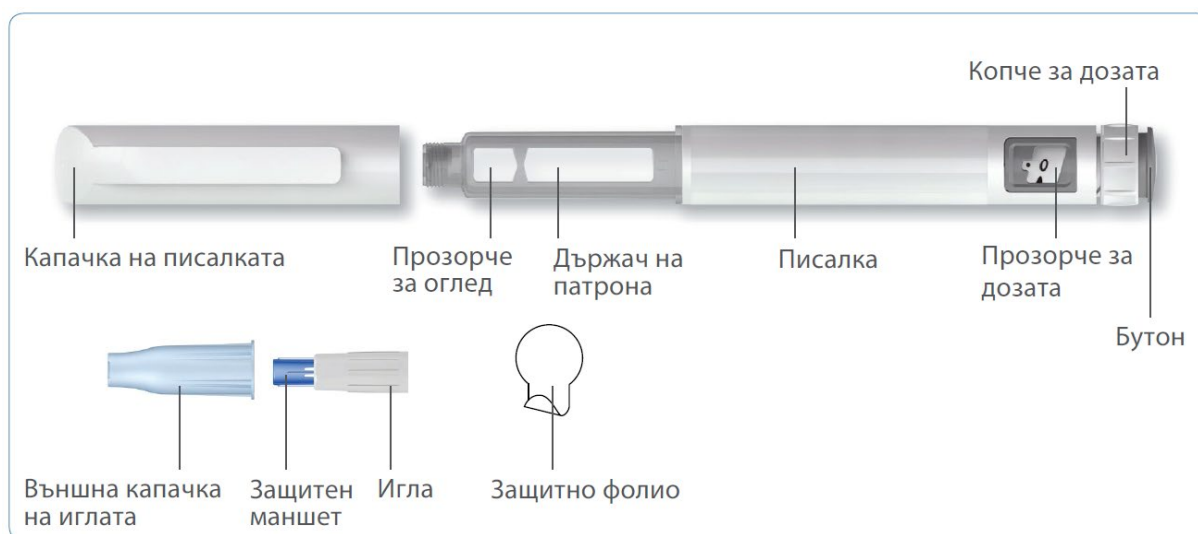
За инжектирането ще са Ви необходими следните консумативи:

- Предварително напълнена писалка Besremi
- Игла (тип: mylife Clickfine 8 mm)
- Тампон, напоен със спирт (не е включен)
- По желание: лейкопласт (не е включен)

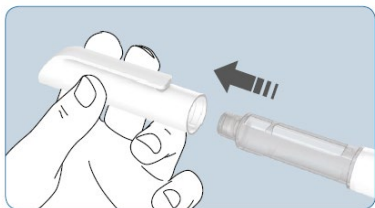
Предварително напълнената писалка Besremi се доставя с две или шест игли (в зависимост от вида на опаковката). За всяко инжектиране използвайте нова игла.

Не използвайте писалката, ако изглежда повредена. Ако по време на употреба на писалката мислите, че може да сте я повредили (например, ако я изпуснете или използвате прекомерна сила), не продължавайте да използвате писалката. Вземете нова писалка и започнете отначало.

Описание на Besremi 250 микрограма предварително напълнена писалка

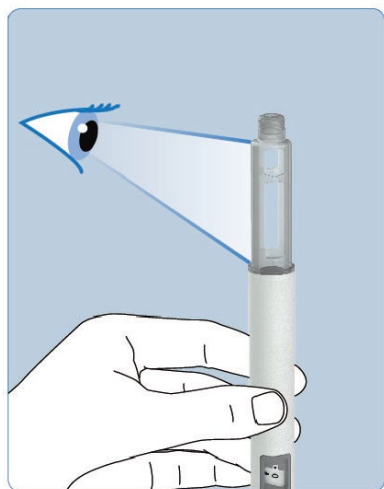


1



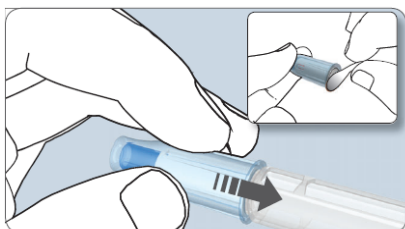
- Измийте ръцете си, преди да използвате Vesremi
- Проверете дали срокът на годност не е изтекъл.
- Свалете капачката от писалката.

2



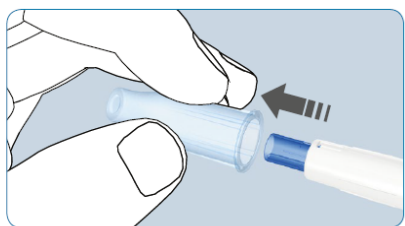
- Проверете разтвора през прозорчетата за оглед по дължината на страните на държача на патрона.
- Не използвайте писалката, ако разтворът е мътен, има частици или люспици, или има друг цвят, различен от безцветен до бледожълт.

3



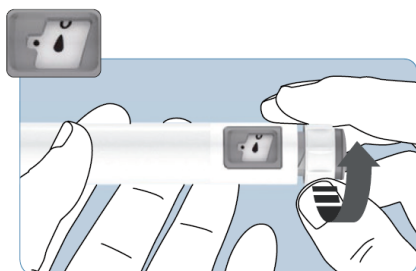
- Вземете нова игла и отстранете защитното фолио.
- Поставете иглата с външната ѝ капачка директно и точно върху писалката, за да предотвратите изкривяване или огъване.
- Уверете се, че е закрепена здраво.

4



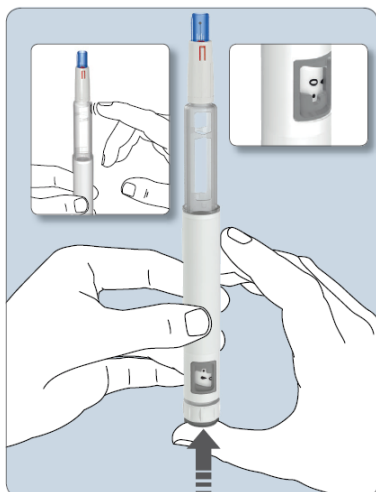
- Отстранете външната капачка на иглата.
- Не поставяйте отново външната капачка на иглата, преди да сте си инжектирали лекарството.
- Никога не докосвайте върха на иглата.
- Ако по-рано вече сте използвали един път тази предварително напълнена писалка Vesremi 250 микрограма и я използвате за втори път, преминете директно към стъпка 7.
- Ако използвате тази писалка за първи път, продължете с подготовката на писалката в стъпка 5.

5



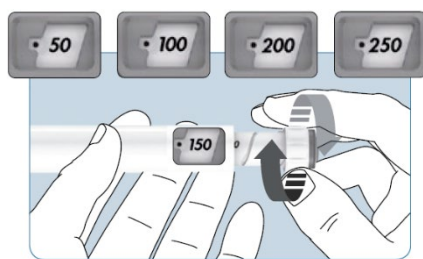
- Ако използвате тази писалка за първи път, подгответе я за инжектиране, като завъртите копчето за дозата, докато видите символа за капка и точката в прозорчето. Символът за капка трябва да бъде подравнен с точката в прозорчето.

6



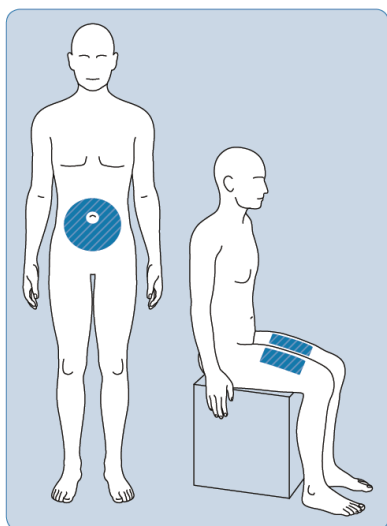
- Дръжте писалката с иглата нагоре и се уверете, че прозорчето сочи към Вас.
- Не я насочвайте към лицето си или лицето на някой друг.
- Потупайте писалката (държача на патрона) леко с пръсти, така че всички въздушни мехурчета да се издигнат до горната част на държача на патрона.
- Натиснете бутона с палеца си, докато знакът „0“ застане срещу точката в прозорчето за дозата.
- Ще видите в прозорчето символът за капка да се заменя със знака „0“ и ще чуете тихи щраквания при движението на бутона.
- На върха на иглата трябва да се появи капка.
- Ако не видите капка на върха на иглата, повторете стъпки 5 и 6 до не повече от шест пъти, докато се появи капка.
- Ако не виждате капка след седмия път, се посъветвайте с Вашия лекар или фармацевт.

7



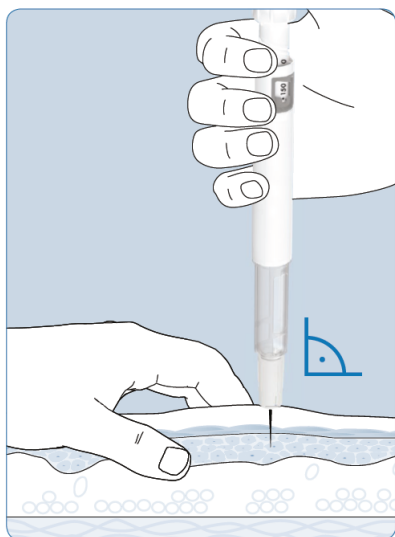
- Задайте дозата, която Ви е посъветвал Вашият лекар, чрез завъртане на копчето за дозата, докато предписаната доза стане видима. Избраната доза трябва да се подравни срещу точката в прозорчето за дозата. Ако е необходимо, коригирайте дозата чрез завъртане на копчето за дозата.
 - Ако не можете да достигнете желаната доза чрез въртене на копчето за дозата, в писалката може да няма достатъчно лекарство. Не я насилвайте повече.
- Вместо това вземете нова писалка.

8



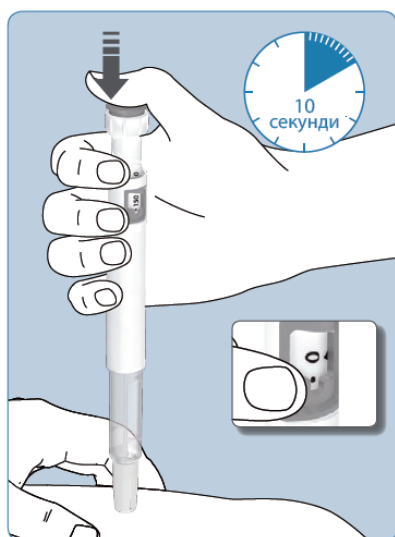
- Преди инжектирането дезинфекцирайте кожата в областта за инжектиране, като използвате напоен със спирт тампон.
- Изчакайте мястото да изсъхне, преди да инжектирате лекарството.
- Трябва да инжектирате лекарството подкожно (под кожата). Вашият лекар ще Ви каже къде трябва да го инжектирате. Възможни места за инжектиране са коремът (на повече от пет сантиметра от пъпа) или бедрото.
- Ако трябва да използвате две писалки, използвайте различно място на инжектиране за всяка писалка (например дясната и лявата страна на корема или дясното и лявото бедро).
- Не инжектирайте в кожа, която е раздразнена, зачервена, инфектирана или има синина или някакъв белег.

9



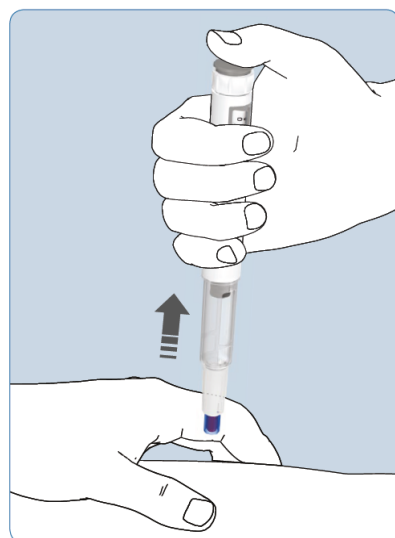
- Дръжте писалката така, че прозорчето за дозата и етикетът да са видими по време на инжектирането.
 - Захванете кожата с палец и показалец така, че да се образува кожна гънка.
- С лек натиск въведете иглата под ъгъл 90 градуса, докато синият защитен маншет на иглата се скрие напълно.

10



- Натиснете бутона до край, така че срещу точката в прозорчето за показания да застане знакът „0“.
- Когато инжектирането завърши, тихите щракащи звуци ще спрат.
- Задръжте бутона натиснат и изчакайте поне 10 секунди, преди да извадите иглата. Не повдигайте и не движете писалката по време на инжектирането.

11

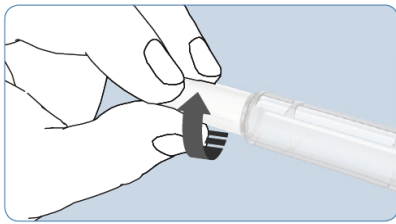


- Внимателно извадете иглата от кожата.
- Пазете мястото на инжектиране чисто, докато раничката от инжектирането се затвори. Поставете лейкопласт, ако е необходимо.

Забележка:

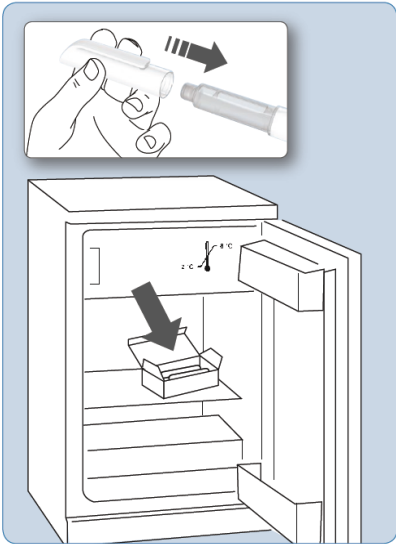
- Синият защитен маншет се заключва автоматично и червеният индикатор за заключване, който сега се вижда, покрива иглата за Ваша защита. В противен случай, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- След изваждането на иглата малка капчица течност може да остане върху кожата. Това е нормално и не означава, че сте си поставили по-малка доза.

12



- Отвъртете иглата и я изхвърлете по подходящ начин.
- Поставете обратно капачката на писалката.

13



Повторна употреба на писалката:

- Вашият лекар ще Ви каже дали може да използвате писалката за втора инжекция. В такъв случай поставете писалката обратно в картонената кутия и я съхранявайте в хладилник за следващата употреба. Не използвайте писалката след 30 дни.

Изхвърляне на писалката и иглата:

- Изхвърлете писалката и иглата след употреба съгласно местните указания или според указанията на Вашия лекар или фармацевт.

Листовка: информация за потребителя

Besremi 500 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка ропегинтерферон алфа-2b (ropeginterferon alfa-2b)

Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Besremi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Besremi
3. Как да използвате Besremi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Besremi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Besremi и за какво се използва

Besremi съдържа активното вещество ропегинтерферон алфа-2b, което принадлежи към групата лекарствени продукти, наречени интерферони. Интерферони се произвеждат от Вашата имунна система, за да блокират растежа на раковите клетки.

Besremi се използва като монотерапия за лечение на полицитемия вера при възрастни. Полицитемия вера е вид рак, при който костният мозък произвежда твърде много червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити (клетки, които помагат на кръвта да се съсирва).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Besremi

Не използвайте Besremi

- ако сте алергични към ропегинтерферон алфа-2b или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не се контролира с лекарства;
- ако имате или сте имали тежки психични разстройства (като например депресия или мисли за самоубийство, или ако сте се опитвали да се самоубиете);
- ако имате или наскоро ако имате или сте имали тежки сърдечни проблеми (като инфаркт или инсулт);
- ако имате или сте имали автоимунно заболяване (като например ревматоиден артрит, псориазис или възпалителна болест на червата);
- ако Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които потискат имунната система;
- ако приемате телбивудин (лекарство, което се използва за лечение на инфекция с хепатит В);

- ако имате напреднало, неконтролирано чернодробно заболяване;
- ако имате тежко бъбречно заболяване (Вашите бъбреци функционират по-малко от 15% от нормалното).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Besremi:

- ако имате заболяване на щитовидната жлеза;
- ако имате диабет или високо кръвно налягане – Вашият лекар може да поиска да Ви бъде направен преглед на очите;
- ако имате чернодробни проблеми – редовно ще Ви се правят изследвания на кръвта, за да се види как работи черният Ви дроб, ако сте на дългосрочно лечение с Besremi;
- ако имате бъбречни проблеми;
- ако имате псориазис или други кожни проблеми, тъй като те могат да се влошат по време на лечението с Besremi.

След като сте започнали лечение с Besremi, говорете с Вашия лекар:

- ако развиете симптоми на депресия (като чувство на тъга, потиснатост и мисли за самоубийство);
- ако развиете признаци на тежка алергична реакция (като затруднено дишане, хрипове или копривна треска), докато използвате Besremi – ако това се случи, трябва незабавно да потърсите медицинска помощ;
- ако развиете симптоми на простуда или друга дихателна инфекция (като затруднено дишане, кашлица, висока температура и болка в гърдите);
- ако имате промени в зрението – трябва да кажете на Вашия лекар и незабавно да Ви бъде направен преглед на очите. По време на лечение с Besremi могат да възникнат тежки проблеми с очите. Обикновено преди започване на лечението Вашият лекар ще провери зрението Ви. Ако имате здравословни проблеми, които могат да доведат до проблеми с очите, като например диабет или високо кръвно налягане, Вашият лекар трябва да проверява зрението Ви и по време на лечението. Ако зрението Ви се влоши, Вашият лекар може да реши да преустанови лечението.

При лечение с лекарства, съдържащи интерферон, могат да възникнат нарушения на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това при дългосрочно лечение с Besremi сухотата в устата може да увреди зъбите и лигавицата на устата. Трябва старателно да миете зъбите си с четка два пъти дневно и да Ви се правят редовни прегледи на зъбите.

Ще е необходимо известно време, за да достигнете индивидуалната си оптимална доза Besremi. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да се лекувате с друго лекарство за ранно намаляване на броя на кръвните клетки, за да се предотврати образуването на кръвни съсиреци и кръвене.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши, тъй като няма информация за употребата на Besremi в тази възрастова група.

Други лекарства и Besremi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не използвайте Besremi, ако приемате телбивудин (за лечение на хепатит В), тъй като комбинацията от тези лекарства повишава риска от периферна невропатия (изтръпване, мравучкане или чувство на парене в ръцете и краката). Информирайте Вашия лекар, ако се лекувате с телбивудин.

Информирайте Вашия лекар, особено ако приемате някое от следните лекарства:

- теофилин (лекарство, използвано за лечение на дихателни заболявания като например астма)
- метадон (лекарство, използвано за лечение на болка или зависимост от опиати)
- вортиоксетин или рисперидон (лекарства, използвани за лечение на психични разстройства)
- противоракови лекарства като такива, които спират или забавят растежа на кръвообразуващите клетки в костния мозък (например хидроксикарбамид)
- лекарства, които действат върху централната нервна система, за да облекчат болката, да Ви помогнат да спите или имат успокояващ ефект (например морфин, мидазолам)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Ефектът на Besremi по време на бременност не е известен. Употребата на Besremi не се препоръчва по време на бременност. Ако сте жена с детероден потенциал, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали по време на лечението Ви с Besremi трябва да прилагате ефикасни мерки за предотвратяване на забременяване.

Кърмене

Не е известно дали Besremi преминава в кърмата. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да спрете кърменето, когато използвате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате замаяни, сънливи или объркани, докато използвате Besremi.

Besremi съдържа бензилов алкохол

Това лекарство съдържа 5 mg бензилов алкохол на всеки 0,5 ml. Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет:

- ако сте бременна или кърмите;
- ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб.

Това е необходимо, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в тялото Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

Besremi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Besremi

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозата ще бъде определена лично за Вас от Вашия лекар според Вашето състояние. Обичайната начална доза Besremi е 100 микрограма на всеки 2 седмици. След това Вашият лекар ще увеличи постепенно дозата Ви и може да я променя по време на лечението.

Вашият лекар ще намали началната Ви доза на 50 микрограма, ако имате сериозни бъбречни проблеми.

Това лекарство е за подкожно приложение, което означава, че се инжектира в тъканта под кожата. То не трябва да се инжектира на място, където кожата е раздразнена, зачервена, инфектирана, има синина или белег.

Ако си инжектирате това лекарство сами, ще получите ясни инструкции как да го подготвите и инжектирате.

За да предотвратите предаване на заразни болести, никога не трябва да споделяте предварително напълнената писалка Besremi с други хора, независимо че иглата ще бъде сменена.

Информация за това как да се подготвя и инжектира Besremi е дадена в Инструкциите за употреба. Прочетете ги преди да започнете да използвате Besremi.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Besremi

Информирайте Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Besremi

Трябва да инжектирате дозата веднага щом си спомните. Ако обаче са изминали повече от 2 дни след като сте пропуснали дозата, не инжектирайте пропуснатата доза, а инжектирайте следващата доза, когато стане време за нея. Не инжектирайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Besremi

Не спирайте употребата на Besremi преди да сте обсъдили това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции по време на лечението с Besremi:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- промени в сърдечния ритъм (когато сърцето бие много бързо и неравномерно)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- опит за самоубийство, мисли за самоубийство
- загуба на зрение, която може да бъде причинена от кървене в ретината (ретината е светлочувствителният слой в окото) или от натрупване на масти във или под ретината

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- загуба на зрение, която може да бъде причинена от увреждане на ретината (като запушване на кръвоносните съдове в окото) или на оптичния нерв

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- слепота
- проблеми с дишането, включително задух, кашлица и болка в гърдите, които може да са причинени от белодробна инфилтрация, пневмония (белодробна инфекция), белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, пренасящи кръв от сърцето към белите дробове) и белодробна фиброза (заболяване на белите дробове, при което в белодробната тъкан се образуват ръбци)

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- отлепване на ретината (може да имате очни проблеми, включително промени в зрението)

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на един вид бели кръвни клетки (наречени левкоцити) и на кръвосъсирващите клетки (наречени тромбоцити)
- болки в ставите или мускулите
- грипоподобни симптоми, чувство на умора
- в резултатите от изследване на кръв: увеличаване на ензим, наречен гама-глутамилтрансфераза

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на дихателните пътища, хрема или запушен нос, гъбични инфекции, грип
- намаляване на броя или големината на червените кръвни клетки
- увеличаване или намаляване на активността на щитовидната жлеза, повишаване на тиреостимулиращия хормон, възпаление на щитовидната жлеза
- повишаване на триглицеридите (вид мастни вещества) в кръвта, намален апетит
- агресивно поведение, потиснатост, тревожност, проблеми със заспиването или продължителността на съня, промени в настроението, липса на енергия или мотивация
- главоболие, замаяност, намалено усещане за допир или сетивност, сънливост, усещане за изтръпване и мравучкане
- сухота в очите
- увреждане на капилярите (много малки кръвоносни съдове) в тялото
- проблеми с дишането
- диария, гадене, болка в корема или стомашен дискомфорт, запек, сухота в устата
- увреждане на черния дроб, повишение на някои чернодробни ензими (в резултатите от изследване на кръв)
- сърбеж, косопад, обрив, зачервяване на кожата, псориазис, суха и лющеща се кожа, акне, удебеляване на повърхностния слой на кожата, повишено потене
- нарушение, наречено синдром на Съогрен, при което имунната система на организма атакува жлези, които произвеждат течност (като слъзните и слюнчените жлези), артрит, болка в ръцете и краката, болка в костите, болезнено внезапно стягане на мускул
- висока температура, слабост, втрисане, общи здравословни проблеми, дразнене или зачервяване на мястото на инжектиране, понижаване на телесното тегло
- в резултатите от изследване на кръв: антитела, които се произвеждат от имунната система на организма; увеличение на ензим, наречен лактатдехидрогеназа

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекция и повторна инфекция с херпес, бактериални инфекции
- увеличение на броя на тромбоцитите
- автоимунно заболяване на щитовидната жлеза, саркоидоза (зони с възпалена тъкан в различни части на тялото)
- диабет
- пристъпи на паника, халюцинации (виждане, чуване или усещане на неща, които не са реални), стрес, нервност, липса на интерес към дейности, кошмари, раздразнителност, обърканост
- увреждане на нервната система, мигрена, психично разстройство (състояние, включващо промени в мисленето, емоциите или поведението), зрителни или сетивни смущения, треперене на ръцете
- дискомфорт в очите, екзема на клепачите
- загуба на слуха, звънтене в ушите (шум в ушите), световъртеж (вертиго)
- сърдечни заболявания като например сърдечен блок (нарушение на електрическата активност на сърцето), кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на сърцето, пропускане на аортната клапа
- високо кръвно налягане, намалено кръвоснабдяване на определени части на тялото, хематом (събиране на кръв под кожата), зачервяване

- възпаление на белодробната тъкан, кашлица, кървене от носа, възпаление на гърлото
- възпаление на стомаха, нарушение на коремната стена, газове в червата, лошо храносмилане, болезнено гълтане, кървене на венците
- възпаление на черния дроб, увреждане на черния дроб, увеличен черен дроб
- чувствителност към слънчева светлина, лющене на кожата, изменение на ноктите
- мускулна слабост, болка във врата, болка в слабините
- възпаление на пикочния мехур, болезнено уриниране, повишена нужда от уриниране, невъзможност за уриниране
- сексуални проблеми
- болка или сърбеж на мястото на инжектиране, чувствителност към промени на времето
- неостра порфирия (увреждане на черния дроб, при което в кожата се натрупват вещества, наречени порфирины, което при излагане на слънце причинява местно увреждане на кожата като обриви, мехури, разраняване или дискомфорт)
- в резултатите от изследване на кръв: повишаване на пикочната киселина, антитела, произведени от имунната система на организма срещу червените кръвни клетки

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- биполярни разстройства (разстройства на настроението с епизоди на тъга и възбуда), мания (изключителна възбуда или прекомерен ентузиазъм)
- кардиомиопатия (заболяване, което засяга сърдечния мускул), стенокардия (силна болка в гърдите в резултат на запушване на съдовете на сърцето)
- чернодробна недостатъчност

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- идиопатична или тромботична тромбоцитопенична пурпура (повишено кръвонасядане, кървене, понижаване на тромбоцитите, анемия и прекомерна слабост)
- миокардна исхемия (намален приток на кръв към сърдечния мускул)

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- болест на Фогт-Коянаги-Харада (рядко заболяване, което може да доведе до загуба на зрението, слуха и пигментацията на кожата), тежка алергична реакция
- промяна на цвета на кожата
- заболявания на пародонта (засягащи венците) и зъбите, промяна в цвета на езика

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Besremi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След отваряне предварително напълнената писалка може да се съхранява не повече от 30 дни, в хладилник (2°C-8°C) при условие, че се съхранява затворена с капачката на писалката и поставена в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че предварително напълнената писалка изглежда повредена, разтворът е мътен, съдържа частици или люспици, или има друг цвят, различен от безцветен до бледожълт.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Besremi

- Активно вещество: ропегинтерферон алфа-2b.
Всяка предварително напълнена писалка с 0,5 ml разтвор съдържа 500 микрограма ропегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Това съответства на 1000 микрограма/ml.
- Други съставки: натриев хлорид, полисорбат 80, бензилов алкохол, безводен натриев ацетат, ледена оцетна киселина и вода за инжекции. За бензиловия алкохол и натрия вижте точка 2 „Besremi съдържа бензилов алкохол“ и „Besremi съдържа натрий“.

Как изглежда Besremi и какво съдържа опаковката

Besremi се предлага като инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 0,5 ml разтвор. Тя се предлага в опаковки, съдържащи 1 предварително напълнена писалка и 2 инжекционни игли.

Притежател на разрешението за употреба и производител

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба

Моля, прочетете внимателно тази листовка, преди да използвате предварително напълнената писалка Besremi 500 микрограма. Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар или фармацевт ще Ви покаже как да използвате писалката. Предварително напълнената писалка Besremi 500 микрограма може да се използва за инжектиране на дози от 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 и 500 микрограма. При дози до 250 микрограма една писалка може да се използва два пъти. Вашият лекар ще Ви каже дозата, от която се нуждаете. Моля, запишете си датите на инжектиране и дозата съгласно инструкциите на Вашия лекар.

Съхранявайте писалката в картонената кутия в хладилник. Изваждайте писалката от хладилника 15 минути преди инжектирането, за да достигне стайна температура. За инжектирането изберете тиха и добре осветена зона.

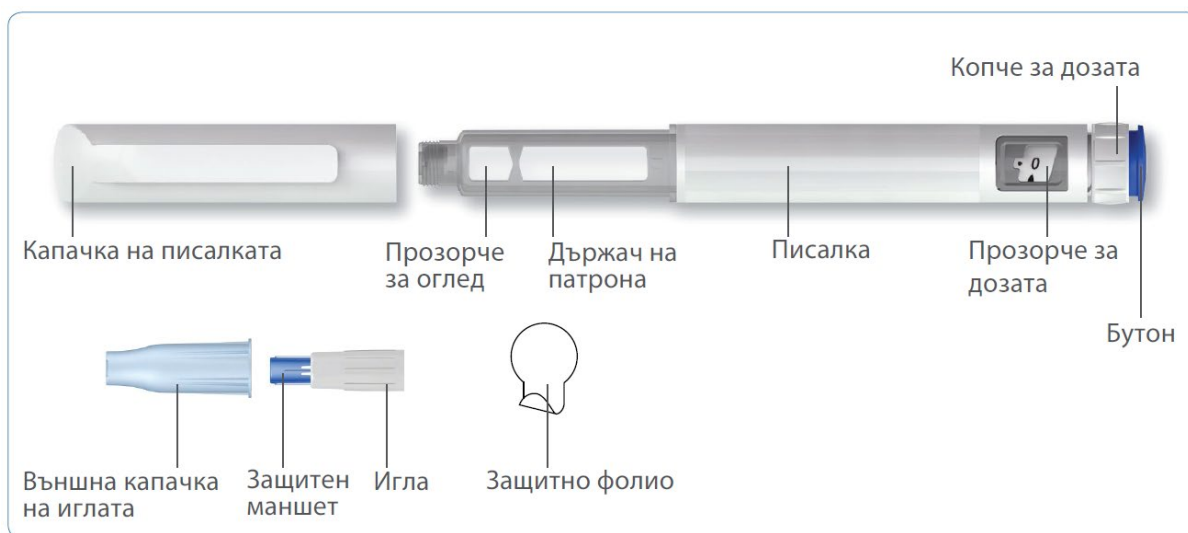
За инжектирането ще са Ви необходими следните консумативи:

- Предварително напълнена писалка Besremi
- Игла (тип: mylife Clickfine 8 mm)
- Тампон, напоен със спирт (не е включен)
- По желание: лейкопласт (не е включен)

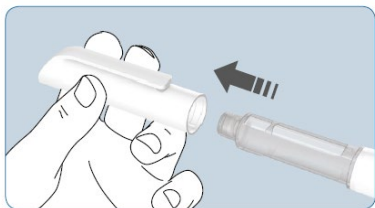
Предварително напълнената писалка Besremi се доставя с две игли. За всяко инжектиране използвайте нова игла.

Не използвайте писалката, ако изглежда повредена. Ако по време на употреба на писалката мислите, че може да сте я повредили (например, ако я изпуснете или използвате прекомерна сила), не продължавайте да използвате писалката. Вземете нова писалка и започнете отначало.

Описание на Besremi 500 микрограма предварително напълнена писалка

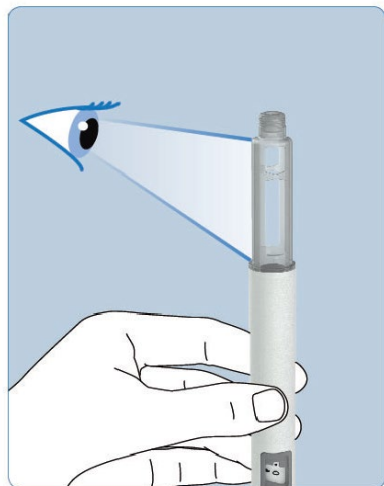


1



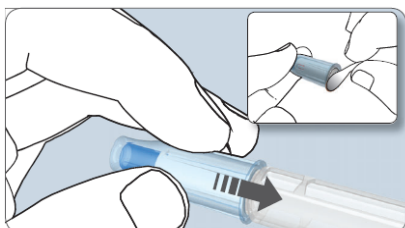
- Измийте ръцете си, преди да започнете да използвате Besremi.
- Проверете дали срокът на годност не е изтекъл.
- Свалете капачката от писалката.

2



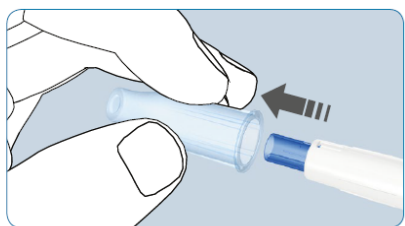
- Проверете разтвора през прозорчетата за оглед по дължината на страните на държача на патрона.
- Не използвайте писалката, ако разтворът е мътен, има частици или люспици, или има друг цвят, различен от безцветен до бледожълт.

3



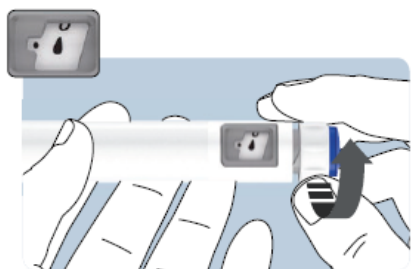
- Вземете нова игла и отстранете защитното фолио.
- Поставете иглата с външната ѝ капачка централно и точно върху върху писалката, за да предотвратите изкривяване или огъване.
- Уверете се, че е закрепена здраво.

4



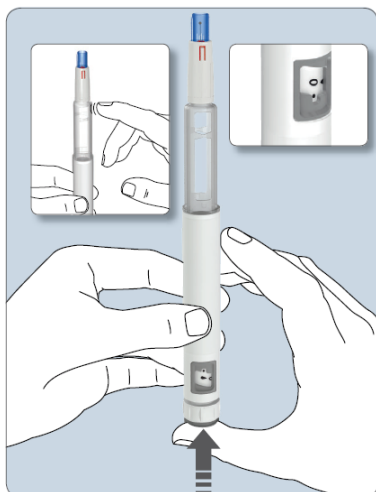
- Отстранете външната капачка на иглата.
- Не поставяйте отново външната капачка на иглата преди да сте си инжектирали лекарството.
- Никога не докосвайте върха на иглата.
- Ако по-рано вече сте използвали един път тази предварително напълнена писалка Besremi 500 микрограма, преминете директно към стъпка 7.
- Ако използвате тази писалка за първи път, продължете с подготовката на писалката в стъпка 5.

5



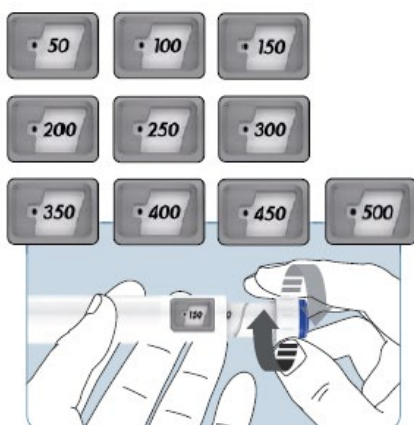
- Ако използвате тази писалка за първи път, подгответе я за инжектиране, като завъртите копчето за дозата, докато видите символа за капка и точката в прозорчето. Символът за капка трябва да бъде подравнен с точката в прозорчето.

6



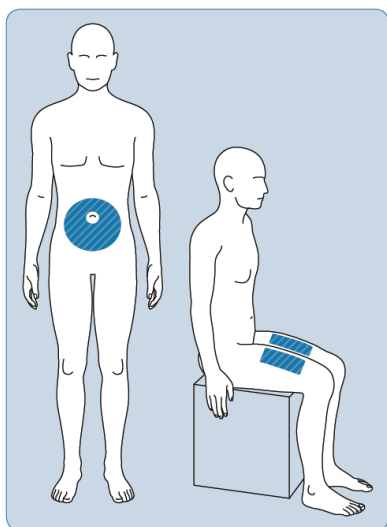
- Дръжте писалката с иглата нагоре и се уверете, че прозорчето сочи към Вас.
- Не я насочвайте към лицето си или лицето на някой друг.
- Потупайте писалката (държача на патрона) леко с пръсти, така че всички въздушни мехурчета да се издигнат до горната част на държача на патрона.
- Натиснете бутона с палеца си, докато знакът „0“ застане срещу точката в прозорчето за дозата.
- Ще видите в прозорчето символът за капка да се заменя със знака „0“ и ще чуете тихи щраквания при движението на бутона.
- На върха на иглата трябва да се появи капка.
- Ако не видите капка на върха на иглата, повторете стъпки 5 и 6 до не повече от шест пъти, докато се появи капка.
- Ако не виждате капка след седмия път, се посъветвайте с Вашия лекар или фармацевт.

7



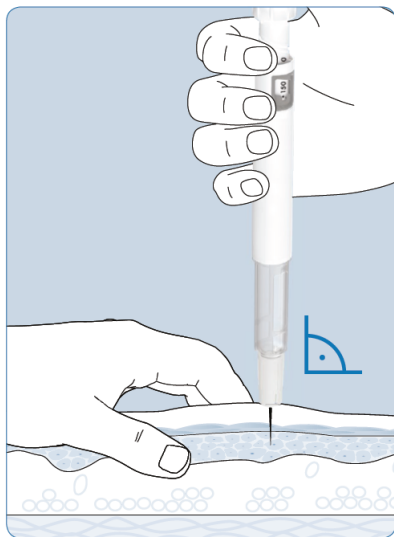
- Задайте дозата, която Ви е посъветвал Вашият лекар, чрез завъртане на копчето за дозата, докато предписаната доза стане видима. Избраната доза трябва да се подравни срещу точката в прозорчето за дозата. Ако е необходимо, коригирайте дозата чрез завъртане на копчето за дозата.
- Ако не можете да достигнете желаната доза чрез въртене на копчето за дозата, в писалката може да няма достатъчно лекарство. Не насилвайте повече. Вместо това вземете нова писалка.

8



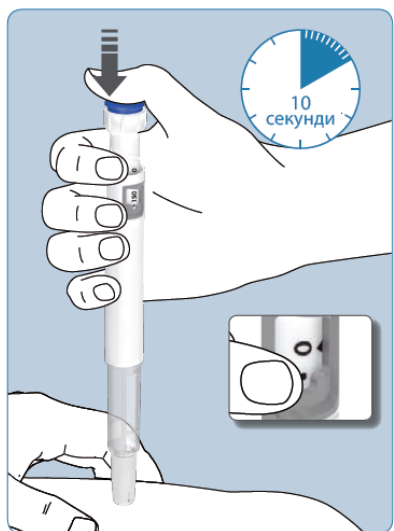
- Преди инжектирането дезинфекцирайте кожата в областта за инжектиране, като използвате напоен със спирт тампон.
- Изчакайте мястото да изсъхне, преди да инжектирате лекарството.
- Трябва да инжектирате лекарството подкожно (под кожата). Вашият лекар ще Ви каже къде трябва да го инжектирате.
- Възможни места за инжектиране са коремът (на повече от пет сантиметра от пъпа) или бедрото.
- Ако трябва да използвате две писалки, използвайте различно място на инжектиране за всяка писалка (например дясната и лявата страна на корема или дясното и лявото бедро).
- Не инжектирайте в кожа, която е раздразнена, зачервена, инфектирана или има синина или някакъв белег.

9



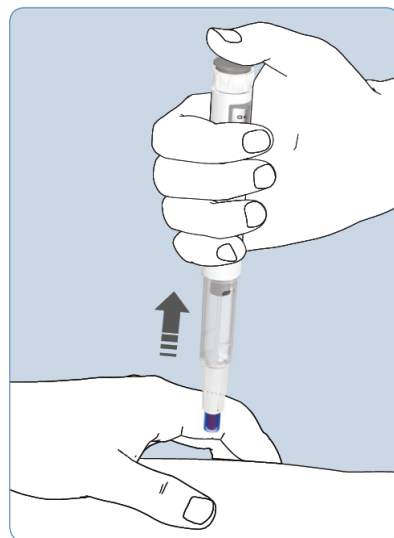
- Дръжте писалката така, че прозорчето за дозата и етикетът да са видими по време на инжектирането.
- Захванете кожата с палец и показалец така, че да се образува кожна гънка.
С лек натиск и въведете иглата под ъгъл 90 градуса, докато синият защитен маншет на иглата се скрие напълно.

10



- Натиснете бутона до край, така че срещу точката в прозорчето за показания да застане знакът „0“.
- Когато инжектирането завърши, тихите щракащи звуци ще спрат.
- Задръжте бутона натиснат и изчакайте поне 10 секунди, преди да извадите иглата.
- Не повдигайте и не движете писалката по време на инжектирането.

11

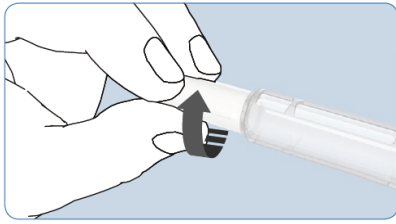


- Внимателно извадете иглата от кожата.
- Пазете мястото на инжектиране чисто, докато раничката от инжектирането се затвори. Поставете лейкопласт, ако е необходимо.

Забележка:

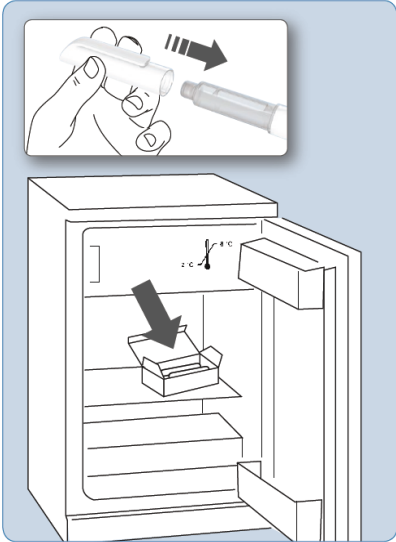
- Синият защитен маншет се заключва автоматично и сега видимият червен индикатор за заключване покрива иглата за Ваша защита. В противен случай, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- След изваждането на иглата малка капчица течност може да остане върху кожата Ви. Това е нормално и не означава, че сте си поставили по-малка доза.

12



- Отвъртете иглата и я изхвърлете по подходящ начин.
- Поставете обратно капачката на писалката.

13



Повторна употреба на писалката:

- Вашият лекар ще Ви каже дали може да използвате писалката за втора инжекция. В такъв случай поставете писалката обратно в картонената кутия и я съхранявайте в хладилник за следващата употреба. Не използвайте писалката след 30 дни.

Изхвърляне на писалката и иглата:

- Изхвърлете писалката и иглата след употреба съгласно местните указания или според указанията на Вашия лекар или фармацевт.