PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b podle měření na základě obsahu bílkovin, což odpovídá množství 500 mikrogramů/ml.

Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b podle měření na základě obsahu bílkovin, což odpovídá množství 1000 mikrogramů/ml.

Síla udává množství interferonu alfa-2b, který je částí ropeginterferonu alfa-2b, bez ohledu na pegylaci.

Ropeginterferon alfa-2b je kovalentní konjugát bílkoviny interferon alfa-2b produkované buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií, s molekulou monomethylether polyethylenglykolu (mPEG).

Účinnost tohoto léčivého přípravku nemá být srovnávána s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny ze stejné terapeutické třídy (viz bod 5.1).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedno předplněné pero obsahuje 10 mg benzylalkoholu a 0,05 mg polysorbátu 80 v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (injekce).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Besremi je indikován v monoterapii u dospělých k léčbě onemocnění polycytemia vera bez symptomatické splenomegalie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Dávkování

Titrační fáze
Dávka se titruje individuálně. Doporučená počáteční dávka je 100 mikrogramů (nebo 50 mikrogramů u pacientů s jinou cytoredukční terapií). Dávka se má zvyšovat postupně o 50 mikrogramů jednou za dva týdny (současně se má postupně snižovat případná jiná cytoredukční terapie) až do dosažení stabilizace hematologických parametrů (hematokrit < 45 %, trombocyty < 400 × 10^9/l a leukocyty < 10 × 10^9/l). Maximální doporučená jednorázová dávka je 500 mikrogramů injekčně jednou za dva týdny. Možná bude zapotřebí provést flebotomii jako záchrannou terapii k redukci viskozity krve.

Udržovací fáze
Dávka, při které je dosaženo stabilizace hematologických parametrů, má být zachována a podávána v intervalu jednou za dva týdny po dobu nejméně 1,5 roku. Poté může být dávka upravena a/nebo může být prodloužen interval podávání až na jednou za čtyři týdny podle toho, co je pro pacienta vhodné.

Pokud se během léčby vyskytnou nežádoucí účinky, má být podávaná dávka snížena nebo má být léčba dočasně zastavena, dokud nežádoucí účinky neodezní; léčba má být dále znovu zahájena v nižší dávce, než je dávka, která nežádoucí účinky způsobila.

V případě, že je zjištěno zvýšení hematologických parametrů (hematokrit, trombocyty, leukocyty), je nutné individuálně upravit dávku a/nebo interval dávkování.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater
U pacientů s kompenzovanou cirhózou (tj. Child-Pugh skóre stupně A) byla prokázána bezpečnost jiného léčivého přípravku s pegylovaným interferonem alfa (pegylovaný interferon alfa-2a).
U dospělých pacientů s lehkou poruchou jater není nutná žádná úprava dávkování ropeginterferonu alfa-2b.

U pacientů s dekompenzovanou cirhózou (tj. Child-Pugh skóre stupně B nebo C) nebylo použití interferonu alfa hodnoceno a je u nich kontraindikováno (viz bod 4.3).

U některých pacientů léčených ropeginterferonem alfa-2b došlo ke zvýšení hladiny jaterních enzymů. Pokud je toto zvýšení progresivní a trvalé, dávku přípravku je třeba snížit. Pokud progresivní a klinicky významný nárůst trvá i přes snížení dávky nebo je zřejmá dekompenzace jater, terapii je třeba zastavit (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin byl hodnocen farmakokinetický profil jiných léčivých přípravků s interferonem alfa (pegylovaným interferonem alfa-2a a pegylovaným interferonem alfa-2b) (viz bod 5.2).

U dospělých pacientů s lehkou (GFR 60-89 ml/min) nebo středně těžkou (GFR 30-59 ml/min) poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování ropeginterferonu alfa-2b. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15-29 ml/min) se doporučuje nižší počáteční dávka ropeginterferonu alfa-2b, a to 50 mikrogramů. Ropeginterferon alfa-2b je kontraindikován u pacientů s onemocněním ledvin v konečné fázi (GFR <15 ml/min) (viz bod 4.3).

Starší pacienti
Při zahájení léčby u starších pacientů není nutná úprava doporučené dávky ropeginterferonu alfa-2b (viz bod 5.2).

Obézní pacienti nebo pacienti s podváhou
Farmakokinetický profil ropeginterferonu alfa-2b nebyl u obézních pacientů ani pacientů s podváhou stanoven. U těchto pacientů nelze stanovit doporučení pro úpravu dávkování ropeginterferonu alfa-2b.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Besremi u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.4).

Rasa
Dávkování není potřeba upravovat v závislosti na rase (viz bod 5.2).

Způsob podání

Subkutánní podání. Tento léčivý přípravek je určen k dlouhodobé léčbě a může být podáván lékařem, zdravotní sestrou, rodinným příslušníkem nebo pacientem po zaškolení v podávání subkutánních injekcí předplněným pery. Dodržujte návod k použití přípravku uvedený v příbalové informaci.

Doporučeným místem aplikace injekce je kůže na břiše v okolí pupku, avšak nikoli ve vzdálenosti do 5 cm od pupku, nebo oblast stehna. Neaplikujte injekci do míst, kde je kůže podrážděná, zarudlá, zhmožděná, infikovaná nebo zjizvená. Pero umožňuje nastavení dávek v přírůstcích v rozmezí 50 až 250 mikrogramů nebo 50 až 500 mikrogramů.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud není kontrolovatelné konvenční léčbou.
- Existence nebo anamnéza těžké psychiatrické poruchy, sebevražedných představ nebo sebevražedného pokusu.
- Těžké preexistující kardiovaskulární onemocnění (tj. nekontrolovaná hypertenze, městnavé srdeční selhání (≥ třída II NYHA), těžká srdeční arytmie, významná stenóza koronární arterie, nestabilní angina pectoris) nebo nedávná cévní mozková příhoda či infarkt myokardu.
- Anamnéza nebo přítomnost autoimunitního onemocnění.
- Imunosuprimovaní příjemci transplantátu.
- Kombinace s telbivudinem (viz bod 4.5).
- Dekompenzovaná cirhóza jater (Child-Pugh skóre třídy B nebo C).
- Konečné stadium onemocnění ledvin (GFR < 15 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Titrační fáze

Doporučené dávkování ropeginterferonu alfa-2b v titrační fázi (viz bod 4.2) má za následek pomalejší (oproti hydroxykarbamidu) dosažení optimální dávky. V klinické studii u pacientů s polycytemia vera trvala individuální titrace ropeginterferonu alfa-2b (střední hodnota) přibližně 3,7 měsíce, u hydroxykarbamidu přibližně 2,6 měsíce. U pacientů, kde je zapotřebí rychle snížit hodnoty krevního obrazu k prevenci trombózy a krvácení možná bude vhodnější podávat jiné přípravky (například hydroxykarbamid).

Během titrační fáze nemusí mít přípravek plnou účinnost v prevenci kardiovaskulárních potíží a tromboembolie. Pacienty je zejména během titrační fáze nutné pečlivě monitorovat. Zajistěte pravidelné stanovení kompletního krevního obrazu včetně hematokritu, počtu leukocytů a trombocytů, a to i po dosažení optimální dávky. Možná bude zapotřebí provést flebotomii k rychlé redukci viskozity krve.

Endokrinní systém

Před léčbou ropeginterferonem alfa-2b je nutné léčit preexistující onemocnění štítné žlázy a kontrolovat je konvenční léčbou (viz bod 4.3). U pacientů, u kterých se během léčby ropeginterferonem alfa-2b vyskytnou příznaky svědčící o dysfunkci štítné žlázy, se má vyhodnotit hladina thyreotropního hormonu (TSH). Pokud lze hladinu TSH udržet pod kontrolou v normálním rozmezí, může léčba pokračovat.

Během léčby jinými léčivými přípravky s interferonem alfa (viz bod 4.8) byl pozorován výskyt onemocnění diabetes mellitus. U pacientů s diabetem, u kterých toto onemocnění není možné účinně kontrolovat léčivými přípravky, se léčba ropeginterferonem alfa-2b nemá zahájit. U pacientů, u kterých se toto onemocnění vyvine během léčby a nelze je kontrolovat léčivými přípravky, má být léčba ropeginterferonem alfa-2b ukončena.

Centrální nervový systém (CNS)

U některých pacientů léčených ropeginterferonem alfa-2b během programu klinického vývoje byly zjištěny účinky na CNS, a to zejména deprese (viz bod 4.8). U dalších léčivých přípravků s interferonem alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně sebevražedných představ, sebevražedného pokusu, agrese, bipolární poruchy, mánie a zmatenosti. U pacientů je nutno pečlivě sledovat příznaky psychiatrických poruch, a pokud se takové příznaky objeví, ošetřující lékař má zvážit jejich léčbu. Pokud se psychiatrické příznaky zhorší, doporučuje se léčbu ropeginterferonem alfa-2b ukončit. Ropeginterferon alfa-2b nesmí být podáván pacientům s existujícími těžkými psychiatrickými poruchami nebo s anamnézou takových poruch, a to zejména pokud jde o těžkou depresi, sebevražedné představy nebo sebevražedný pokus (viz bod 4.3).

Kardiovaskulární systém

S léčbou interferonem alfa byly spojeny kardiologické příhody včetně kardiomyopatie, infarktu myokardu, fibrilace síní a ischemických poruch koronárních arterií (viz bod 4.8). Pacienty s preexistujícími kardiovaskulárními poruchami nebo anamnézou těchto poruch je během léčby ropeginterferonem alfa-2b nutno pečlivě sledovat. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkým preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo u pacientů, kteří v nedávné době prodělali cévní mozkovou příhodou nebo infarkt myokardu (viz bod 4.3).

Respirační systém

U pacientů léčených interferonem alfa byly ve vzácných případech pozorovány respirační poruchy jako je plicní infiltrace, pneumonitis, pneumonie nebo pulmonální arteriální hypertenze (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se projeví respirační příznaky, mají být pečlivě sledováni a podle potřeby má být léčba ropeginterferonem alfa-2b ukončena.

Zrak

U pacientů léčených interferonem alfa byly ve vzácných případech zjištěny těžké poruchy oka jako je retinopatie, retinální krvácení, retinální exsudáty, odchlípení sítnice a okluze retinální arterie nebo okluze retinální žíly, jež mohou mít za následek slepotu (viz bod 4.8). Pacienti mají před léčbou ropeginterferonem alfa-2b a během ní podstoupit oční vyšetření, a to zejména pacienti s onemocněním, které je spojeno s retinopatií, jako je diabetes mellitus nebo hypertenze. Každý pacient, který ohlásí zhoršené vidění nebo ztrátu zraku nebo jiné oční příznaky, musí okamžitě podstoupit oční vyšetření. U pacientů, u kterých se objeví nové nebo zhoršující se oční poruchy, se má zvážit ukončení léčby ropeginterferonem alfa-2b.

Akutní hypersenzitivita

Při léčbě jinými léčivými přípravky s interferonem alfa byly vzácně pozorovány závažné akutní reakce hypersenzitivity (např. kopřivka, angioedém, bronchokonstrikce, anafylaxe). Pokud k tomu dojde,

musí být léčba ropeginterferonem alfa-2b přerušena a okamžitě musí být zahájena příslušná léčba. Při přechodných vyrážkách není přerušení léčby nutné.

Jaterní funkce

Terapie interferonem alfa může způsobovat hepatotoxicitu, která se může projevit významným zvýšením hladin jaterních enzymů. U pacientů infikovaných virem hepatitidy C, jimž byly podávány jiné léčivé přípravky s interferonem alfa, bylo hlášeno jaterní selhání (viz bod 4.8).

U pacientů léčených ropeginterferon alfa-2b bylo rovněž pozorováno zvýšení hladiny ALT (≥ 3 x horní hranice normálu), AST (≥ 3 x horní hranice normálu), GGT (≥ 3 x horní hranice normálu) a bilirubinu (> 2 x horní hranice normálu). Tyto stavy byly většinou přechodného rázu a vyskytovaly se během prvního roku léčby.

U pacientů po dlouhodobé léčbě ropeginterferonem alfa-2b byly hlášeny poruchy jater (viz bod 4.8). U pacientů dlouhodobě léčených ropeginterferonem alfa-2b mají být pravidelně kontrolovány jaterní enzymy a jaterní funkce. Léčbu ropeginterferonem alfa-2b je třeba ukončit, pokud je zvýšení hladiny jaterních enzymů progresivní a klinicky významné i přes snížení dávky přípravku. U pacientů, u kterých se během léčby vyskytnou známky jaterní dekompenzace, má být podávání ropeginterferonu alfa-2b ukončeno. Ropeginterferon alfa-2b je kontraindikován u pacientů s dekompenzovanou cirhózou jater (viz bod 4.3).

Renální funkce

Bez ohledu na počáteční dávku nebo stupeň poškození ledvin mají být pacienti sledováni. Pokud během léčby dojde ke snížení funkce ledvin, má být léčba ropeginterferonem alfa-2b přerušena. Ropeginterferon alfa-2b je kontraindikován u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu (viz bod 4.3).

Poruchy zubů a poruchy periodontu

U jiných léčivých přípravků s interferonem alfa byly hlášeny poruchy zubní a periodontální poruchy, jež mohou vést ke ztrátě zubů (viz bod 4.8). Navíc může mít na zuby a sliznice úst během dlouhotrvající léčby ropeginterferonem alfa-2b škodlivý účinek suchost úst. Pacienti si mají zuby důkladně čistit zubním kartáčkem dvakrát denně a pravidelně docházet na zubní prohlídky.

Poruchy kůže

Podávání ropeginterferonu alfa-2b je spojeno s kožními poruchami (pruritus, alopecie, vyrážka, erytém, psoriáza, xerodermie, akneiformní dermatitida, hyperkeratóza, hyperhidróza). V případě výskytu nebo zhoršení těchto kožních poruch je potřeba zvážit ukončení léčby.

Pomocné látky

Přípravek Besremi obsahuje benzylalkohol.
Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Besremi obsahuje polysorbát 80.
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,025 mg polysorbátu 80 v 0,5 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Přípravek Besremi obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Má se za to, že enzymy katabolismu bílkovin se podílejí na metabolismu ropeginterferonu alfa-2b. Účast transportních proteinů na absorpci, distribuci a eliminaci ropeginterferonu alfa-2b není známa. Bylo zjištěno, že interferon alfa ovlivňuje aktivitu izoenzymů CYP1A2 a CYP2D6 cytochromu P450 (CYP).

S ropeginterferonem alfa-2b nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Studie interakcí dalších léčivých přípravků s pegylovaným interferonem alfa
Souběžné podávání pegylovaného interferonu alfa-2a s telbivudinem u pacientů s hepatitidou B zvýšilo riziko vzniku periferní neuropatie. Kombinovaná léčba s telbivudinem a ropeginterferonem alfa-2b je kontraindikována (viz bod 4.3).

Při podávání 180 mikrogramů pegylovaného interferonu alfa-2a jednou týdně po dobu 4 týdnů nebyl u zdravých subjektů mužského pohlaví prokázán žádný účinek na farmakokinetický profil mefenytoinu, dapsonu, debrisochinu a tolbutamidu, což svědčí o tom, že pegylovaný interferon alfa-2a nemá žádný vliv na metabolickou aktivitu izoenzymů 3A4, 2C9, 2C19 a 2D6 cytochromu P450 (CYP) *in vivo*. Ve stejné studii bylo zjištěno 25% zvýšení AUC theofylinu (substrát CYP1A2), což dokazuje, že pegylovaný interferon alfa-2a je inhibitorem aktivity CYP1A2.

Při souběžném podávání pegylovaného interferonu alfa-2b nebyla prokázána významná interakce s tolbutamidem (substrát CYP2C9), midazolamem (substrát CYP3A4), dapsonem (substrát N-acetyltransferázy), a došlo při něm k mírnému zvýšení expozice kofeinu (substrát CYP1A2) a desipraminu (substrát CYP2D6).

Proto je třeba postupovat s opatrností v případech, kdy je ropeginterferon alfa-2b podáván souběžně se substráty CYP1A2, a to zejména těmi, které mají úzký terapeutický index, jako je theofylin nebo methadon. Stejně tak se doporučuje opatrnost u substrátů CYP2D6 (např. vortioxetin, risperidon) v kombinaci s ropeginterferonem alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b může inhibovat aktivitu CYP1A2 a CYP2D6 a může tak zvýšit koncentraci těchto léčivých přípravků v krvi.

Při souběžném podávání ropeginterferonu alfa-2b s léčivými přípravky metabolizovanými prostřednictvím CYP2C9/19, CYP3A4 nebo N-acetyltransferázy by neměla být nutná úprava dávkování ropeginterferonu alfa-2b.

Při podávání ropeginterferonu alfa-2b v kombinaci s jinými potenciálně myelosupresivními/chemoterapeutickými přípravky je nutno postupovat obezřetně.
Narkotika, hypnotika nebo sedativa musejí být při souběžném používání s ropeginterferonem alfa-2b podávána s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby ropeginterferonem alfa-2b používat účinnou antikoncepci, pokud se s lékařem nedohodnou jinak.

Těhotenství

Existují pouze omezené nebo žádné údaje o podávání interferonu alfa těhotným ženám.
Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).
Ropeginterferon alfa-2b může mít stejný účinek, proto se Besremi nedoporučuje podávat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se ropeginterferon alfa-2b vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení poměru prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Besremi.

Fertilita

O účinku léčby ropeginterferonem alfa-2b na fertilitu žen a mužů nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Besremi má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, u kterých se během léčby přípravkem Besremi vyskytnou závratě, somnolence nebo halucinace (viz bod 4.8), nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou leukopenie (20,2 %), trombocytopenie (18,5 %), artralgie (13,5 %), únava (12,4 %), zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (11,2 %), onemocnění podobající se chřipce (11,2 %), myalgie (10,7 %), anemie (9,6 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (8,4 %), neutropenie (7,9 %), pyrexie (7,9 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (7,3 %), pruritus (6,8 %), bolest v končetině (6,7 %), alopecie (6,7 %), bolest hlavy (6,2 %), průjem (5,7 %),, reakce v místě injekce (5,6 %), třesavka (5,1 %) a závrať (5,1 %).
Závažnými nežádoucími účinky jsou deprese (1,1 %), fibrilace síní (1,1 %) a akutní stresová porucha (0,6 %).

Tabelární přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích s přípravkem ropeginterferon alfa-2b byly u 178 dospělých pacientů s onemocněním polycytemia vera hlášeny níže uvedené nežádoucí účinky související s léčbou. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a četnosti na velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	**Četnost**	**Nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	*Časté*	Infekce dýchacích cest, chřipka, rinitida, mykotická infekce kůže
	Méně časté	Herpes v ústech, herpes zoster, orální kandidóza, sinusitida, ezofageální kandidóza, vulvovaginální mykotická infekce, hordeolum, onychomykóza
Poruchy krve a lymfatického systému	*Velmi časté*	Leukopenie, trombocytopenie
	Časté	Pancytopenie, neutropenie, anemie
Poruchy imunitního systému	*Méně časté*	Sarkoidóza
	Velmi vzácné	Idiopatická nebo trombotická trombocytopenická purpura[#]
	Není známo	Vogt-Koyanagi-Haradova choroba[#], akutní reakce hypersenzitivity[#]**
Endokrinní poruchy	*Časté*	Hypotyreóza, hypertyreóza, thyreoiditida
	Méně časté	Basedowova choroba, diabetes mellitus[#]
Poruchy metabolismu a výživy	*Časté*	Hypertriglyceridemie, snížená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy	*Časté*	Deprese, agrese[#], insomnie, úzkost, změněná nálada, výkyvy nálady, poruchy nálady
	Méně časté	Sebevražedný pokus[#], sebevražedné představy[#], stav zmatenosti[#], akutní stresová porucha, halucinace, emoční rozrušení, nervozita, noční můry, podrážděnost
	Vzácné	Bipolární porucha[#], mánie[#]
Poruchy nervového systému	*Časté*	Bolest hlavy, závrať, hypoestezie, somnolence, parestezie
	Méně časté	Polyneuropatie, periferní motorická neuropatie, radikulopatie, migréna, mentální porucha, tremor, aura
Poruchy oka	*Časté*	Suché oko
	Méně časté	Retinální krvácení[#], retinální exsudáty[#], postižení zraku, snížená zraková ostrost, rozmazané vidění, oční diskomfort, ekzém očních víček
	Vzácné	Retinopatie[#], neuropatie zrakového nervu[#], okluze retinální arterie[#], okluze retinální žily[#]
	Velmi vzácné	Slepota[#]
	Není známo	Odchlípení sítnice[#]
Poruchy ucha a labyrintu	*Méně časté*	Hluchota, tinitus, vertigo
Srdeční poruchy	*Časté*	Fibrilace síní
	Méně časté	Infarkt myokardu[#], atrioventrikulární blokáda, intrakardiální trombus, inkompetence aortální chlopně, kardiovaskulární porucha
	Vzácné	Kardiomyopatie[#], angina pectoris[#]
	Velmi vzácné	Myokardiální ischemie[#]
Cévní poruchy	*Časté*	Mikroangiopatie
	Méně časté	Raynaudův fenomén, hypertenze, hematom, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	*Časté*	Dyspnoe
	Méně časté	Pneumonitida, kašel, epistaxe, podráždění v krku
	Velmi vzácné	Plicní filtrace[#]
	Není známo	Plicní fibróza[#], pneumonie[#], pulmonální arteriální hypertenze[#]*
Gastrointestinální poruchy	*Časté*	Průjem, nauzea, bolest břicha, zácpa, břišní distenze, suchost úst
	Méně časté	Gastritida, porucha břišní stěny, flatulence, časté vyprazdňování střev, odynofagie, krvácení z dásně
	Není známo	Poruchy zubů[#], onemocnění periodontu[#]
Poruchy jater a žlučových cest	*Velmi časté*	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
	Časté	Jaterní porucha, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
	Méně časté	Hepatotoxicita, toxická hepatitida, hepatomegalie, neakutní porfyrie
	Vzácné	Selhání jater[#]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	*Časté*	Pruritus, alopecie, vyrážka, erytém, psoriáza, xerodermie, akneiformní dermatitida, hyperkeratóza, hyperhidróza, suchá kůže
	Méně časté	Fotosenzitivní reakce, kožní exfoliace, dystrofie nehtu
	Není známo	Kožní depigmentace[#]
	Velmi časté	Artralgie, myalgie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pohybové tkáně	*Časté*	Sjogrenův syndrom, artritida, bolesti končetin, muskuloskeletální bolest, bolest kosti, svalové spasmy
	Méně časté	Svalová slabost, bolest krku, bolest třísla
Poruchy ledvin a močových cest	*Méně časté*	Hemoragická cystitida, dysurie, urgence k močení, retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	*Méně časté*	Erektilní dysfunkce, hematospermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	*Velmi časté*	Onemocnění podobající se chřipce, únava
	Časté	Pyrexie, reakce v místě injekce, astenie, třasavka, celkové zhoršení fyzického zdraví, erytém v místě injekce
	Méně časté	Bolest v místě injekce, pruritus v místě injekce, citlivost ke změnám počasí
	Není známo	Hyperpigmentace jazyka[#]
Vyšetření	*Časté*	Pozitivní protilátky proti štítné žláze, zvýšená hladina thyreostimulačního hormonu v krvi, zvýšená tělesná teplota, pozitivní antinukleární protilátky, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti
	Méně časté	Zvýšený počet trombocytů, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, pozitivní Coombsův test

[#]Hlášeny jako nežádoucí účinky během léčby jinými léčivými přípravky s interferonem alfa.
*Označení kategorie léčivých přípravků na bázi interferonu viz pulmonální arteriální hypertenze níže.
**Např. kopřivka, angioedém, bronchokonstrikce nebo anafylaxe.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejčastější nežádoucí účinky
Nejčastější nežádoucí účinky (včetně počtu pacientů, incidence, stupně závažnosti, nutnosti úpravy dávkování a výsledku) hlášené během programu klinického vývoje ropeginterferonu alfa-2b jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Nejčastější nežádoucí účinky během léčby ropeginterferonem alfa-2b.

ADR >10 % PT	**n (%) n = 178**	**IR**	**Stupeň intenzity dle CTCAE ≥3 n (%)**	**Snížení dávky n (%)**	**Přerušení podávání léčivého přípravku n (%)**	**Ukončení podávání léčivého přípravku n (%)**	**Zotavení n (%)**
Leukopenie	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	24 (66,7)	7 (19,4)	nehl.	35 (97,2)
Trombocytopenie	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	13 (39,4)	3 (9,1)	1 (3,0)	30 (90,9)
Artralgie	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	5 (20,8)	5 (20,8)	1 (4,2)	22 (91,7)
Únava	22 (12,4)	6,6	nehl.	4 (18,2)	1 (4,5)	1 (4,5)	21 (95,5)
Zvýšení hladiny gama glutamyltransferázy	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	9 (45,0)	5 (25,0)	nehl.	17 (85,0)
Onemocnění podobající se chřipce	20 (11,2)	4,9	nehl.	4 (20,0)	3 (15,0)	nehl.	19 (95,0)
Myalgie	19 (10,7)	3,5	nehl.	6 (31,6)	1 (5.3)	nehl.	17 (89,5)

*Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 5 (úmrtí) dle CTCAE; byl hlášen 1 ADR stupně 4 (život ohrožující nežádoucí účinky nebo nežádoucí účinky způsobující trvalé poškození zdraví) při zvýšení hladiny gama glutamyltransferázy.

Zkratky: CTCAE - Společná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody; nehl. - nehlášeno; ADR - nežádoucí účinek léčivého přípravku; PT - preferovaný termín; IR - incidence průměrného počtu nežádoucích účinků na 100 pacientů za rok; n - počet pacientů.
n (%) počet a procento pacientů s daným ADR

Gastrointestinální poruchy
Gastrointestinální poruchy byly hlášeny u jiných léčivých přípravků s interferonem alfa a byly hlášeny u 15,7 % pacientů léčených ropeginterferonem alfa-2b. Nejčastější gastrointestinální poruchou hlášenou v těchto studiích byl průjem (5,1 %, incidence: 2,8 [příhody/100 pacientů za rok]) a nauzea (4,5 %; incidence: 1,2 [příhody/100 pacientů za rok]).

CNS
V programu klinického vývoje ropeginterferonu alfa-2b nastaly dva případy těžké deprese (1,1 %; incidence: 0,4 příhody/100 pacientů za rok). Pacienti se po trvalém ukončení podávání léčivého přípravku plně zotavili. Jeden pacient, u kterého se projevila těžká akutní stresová porucha (0,6 %; incidence: 0,2 příhody/100 pacientů za rok) se střední intenzitou, se plně zotavil po snížení dávky ropeginterferonu alfa-2b. U interferonu alfa byly hlášeny účinky na CNS včetně sebevražedného pokusu, sebevražedných představ, agrese, bipolární poruchy, mánie a zmatenosti (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární systém
Během léčby ropeginterferonem alfa-2b nastaly u dvou pacientů tři případy fibrilace síní stupně intenzity 1 až 3 (1,1 %; incidence: 0,3 příhody/100 pacientů za rok). Léčba přípravkem ropeginterferon alfa-2b pokračovala a pacientům byly k léčbě těchto příhod podány vhodné léčivé přípravky. Ze dvou příhod se pacienti zotavili, jedna příhoda v okamžiku hodnocení pokračovala.

Respirační systém
U interferonu alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), a to zejména u pacientů s rizikovými faktory pro PAH (jako je portální hypertenze, infekce HIV, cirhóza). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech obvykle několik měsíců po zahájení léčby interferonem alfa.

Zrak
U pacientů léčených interferonem alfa byly hlášeny těžké poruchy oka, jako je retinopatie, retinální krvácení, retinální exsudáty, odchlípení sítnice a okluze retinální arterie nebo okluze retinální žíly (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Během programu klinických studií byl hlášen jeden náhodný případ předávkování ropeginterferonem alfa-2b. Pacientovi byla podána počáteční dávka 10krát vyšší, než bylo doporučeno, a projevily se u něj příznaky podobající se chřipce, které trvaly tři dny a byly vyhodnoceny jako nezávažné. Pacient se plně zotavil po podání paracetamolu a dočasném vysazení léčby ropeginterferonem alfa-2b.

Pro tento léčivý přípravek neexistuje žádné antidotum. V případě předávkování se doporučuje pečlivé sledování pacienta a podle potřeby symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB15

Ropeginterferon alfa-2b je rekombinantní interferon alfa-2b konjugovaný s mPEG se 2 větvemi ve stupni substituce 1 mol polymeru/mol proteinu. Průměrná molekulová hmotnost je přibližně 60 kDa, z toho složka PEG tvoří přibližně 40 kDa.

Mechanismus účinku

Interferon alfa patří do kategorie interferonů typu I, jejichž buněčné účinky se projevují vazbou na transmembránový receptor nazývaný receptor pro interferon alfa (IFNAR). Vazba na IFNAR spouští sestupnou signalizační kaskádu prostřednictvím aktivace kináz, a to zejména Janusovy kinázy 1 (JAK1), tyrozinkinázy 2 (TYK2), převaděče signálu a aktivátoru transkripčních (STAT) proteinů. Nukleární translokace STAT proteinů řídí programy genové exprese a vykazuje různé buněčné účinky. Bylo zjištěno, že interferon alfa má inhibiční účinek na proliferaci hematopoetických buněk a progenitorových buněk fibroblastů kostní dřeně a antagonizuje působení růstových faktorů a dalších cytokinů, které hrají roli ve vývoji myelofibrózy. Toto působení se může podílet na léčebných účincích interferonu alfa u polycytemia vera.

Dále bylo prokázáno, že interferon alfa je schopen snížit mutační zátěž alely *JAK2V617F* u pacientů s onemocněním polycytemia vera (bodová mutace V617F v JAK2 kináze je charakteristickým znakem polycytemia vera a je přítomna přibližně u 95 % pacientů).

Klinická účinnost a bezpečnost

Otevřená, randomizovaná studie fáze III (PROUD-PV) hodnotila účinnost a bezpečnost ropeginterferonu alfa-2b ve srovnání s hydroxykarbamidem u 254 dospělých pacientů s onemocněním polycytemia vera (randomizace 1:1). Pacienti byli stratifikováni na základě předchozí expozice hydroxykarbamidu, věku při screeningu (≤ 60 nebo > 60 let) a přítomnosti tromboembolických příhod v anamnéze. Charakteristiky hodnocené populace jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Charakteristiky pacientů při screeningu v rámci studie PROUD-PV.

	Léčebné rameno s ropeginterferonem alfa-2b (n = 127)	**Rameno kontrolní léčby (n = 127)**
Věk		
Let*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Pohlaví		
Ženy n (%)	68 (53,5)	67 (52,8)
Muži n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)
Rasa		
Bílá n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Délka PV (v měsících)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Zátěž alely *JAK2*V617F (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Hematologické parametry		
Hematokrit (%)*	47,8 ± 5,22	48,6 ± 5,39
Trombocyty (10^9/l)*	537,7 ± 273,08	516,8 ± 254,43
Leukocyty (10^9/l)*	11,5 ± 4,76	11,9 ± 4,88
Přítomnost splenomegalie		
Ne n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Ano n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

*Jedná se o průměrné hodnoty ±SD.

Pacienti dosud neléčení hydroxykarbamidem (n = 160) nebo léčeni hydroxykarbamidem (n = 94) byli randomizováni do skupin, jimž byl podán ropeginterferon alfa-2b, nebo hydroxykarbamid. Dávka se postupně zvyšovala v závislosti na odpovědi onemocnění a snášenlivosti (u ropeginterferonu alfa-2b,

od 50 do 500 mikrogramů podávaných subkutánně jednou za dva týdny). Průměrná dávka po 12 měsících léčby byla 382 (± 141) mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b.

Odpověď onemocnění (definovaná jako hematokrit <45 % bez flebotomie [nejméně 3 měsíce od poslední flebotomie], trombocyty <400 × 10^9/l a leukocyty <10 × 10^9/l po 12 měsících léčby) byla zjištěna u 43,1 % [53/123 pacientů] v rameni s ropeginterferonem alfa-2bpo 12 měsících léčby.

Do otevřené prodloužené studie fáze IIIb (CONTINUATION-PV) bylo zařazeno 169 dospělých pacientů s polycytemií vera, kteří předtím dokončili studii PROUD-PV, jejímž cílem bylo vyhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnosti ropeginterferonu alfa-2b. 95 pacientům byl i nadále podáván ropeginterferon alfa-2b (v dávce 50 až 500 mikrogramů podávané subkutánně jednou za dva, tři nebo čtyři týdny). Průměrná dávka po 36 a 72 měsících léčby (12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 24měsíční a 60měsíční léčba v prodlužovací studii) byla 363 (± 149) mikrogramů, respektive 356 (± 144) mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b.

Odpověď na léčbu ropeginterferonem alfa-2b je uvedena v tabulce 3 a tabulce 4. Po 72 měsících léčby činila odpověď na léčbu definovaná pouze jako úplná hematologická odpověď 54,5 % a 39,8 % pacientů vykázalo úplnou hematologická odpověď se zlepšením zátěže onemocnění. Pacienti vykazovali statisticky významný rozdíl v zátěži alely *JAK2*V617F (16,6 %) a změně alely *JAK2*V617F oproti výchozí hodnotě (-25,4 %).

Tabulka 3: Odpověď onemocnění po 12 až 72 měsících léčby ropeginterferonem alfa-2b.

Odpověď onemocnění	**Pacienti léčení ropeginterferonem alfa-2b Respondéři* N (%)**			
	12 měsíců	**24 měsíců[1]**	**36 měsíců[2]**	**72 měsíců[3]**
Kompletní hematologická odpověď[a]	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Kompletní hematologická odpověď a zlepšení zátěže onemocnění[b]	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* Po 12, 24, 36 a 72 měsících bylo v daném pořadí, 0, 7, 12 a 25 pacientů považováno za non-respondéry vzhledem k přerušení studie z jakéhokoliv důvodu.

[a] Definovaná jako hematokrit < 45 % bez flebotomie (nejméně 3 měsíce od poslední flebotomie), trombocyty <400 × 10^9/l a leukocyty <10 × 10^9/l. Pacienti, kteří přerušili studii, byli považováni za non-respondéry.

[b] Definované jako zlepšení známek souvisejících s onemocněním (klinicky významná splenomegalie) a příznaků spojených s onemocněním (mikrovaskulární poruchy, pruritus, bolest hlavy); pacienti, kteří přerušili studii, byli považováni za non-respondéry.

[1]12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 12měsíční léčba v prodloužené studii.

[2]12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 24měsíční léčba v prodloužené studii.

[3]12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 60měsíční léčba v prodloužené studii.

Průměrná zátěž alely *JAK2*V617F se během 6leté léčby ropeginterferonem alfa-2b kontinuálně snižovala z výchozí hodnoty 42,8 % (před léčbou ve studii PROUD-PV) na 15,5 % v měsíci 72.

Tabulka 4: Absolutní hodnota [%] zátěže alely *JAK2*V617F a změny v prodloužené studii CONTINUATION-PV.

Měsíc studie	**n**	**Průměr (± SD)**	**Změna oproti výchozímu stavu**
Výchozí stav	94	42,8 (± 23,40)	-
M 12	92	30,1 (± 23,03)	-12,03 (± 17,04)
M 24[1]	73	18,5 (± 17,09)	-24,59 (± 22,07)
M 36[2]	71	16.6 (± 18,22)	-25,43 (± 24,39)
M 72[3]	51	15,5 (± 20,38)	-25,97 (± 27,29)

[1]12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 12měsíční léčba v prodloužené studii

[2]12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 24měsíční léčba v prodloužené studii

[3]12měsíční léčba ve studii PROUD-PV a 60měsíční léčba v prodloužené studii

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Besremi u všech podskupin pediatrické populace při léčbě polycytemia vera (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximálních sárových koncentrací ropeginterferonu alfa-2b je dosaženo po trvalé absorpci za 3 až 6 dnů.

Absolutní biologická dostupnost subkutánně podávaného ropeginterferonu alfa-2b nebyla u lidí zkoumána. Proto nebylo možné provést žádný platný odhad absolutní biologické dostupnosti. Na základě údajů zjištěných u opic je to přibližně 80 %, což je podobné jako absolutní biologická dostupnost zjištěná u pegylovaného interferonu alfa-2a.

Distribuce

Ropeginterferon alfa-2b se nachází hlavně v krevním řečišti a extracelulární tekutině, jak bylo zjištěno u pacientů po subkutánním podání (dávka 50 až 450 mikrogramů) z distribučního objemu v rovnovážném stavu (V_d) 6,6 až 17 litrů. Průměrná hodnota C_{max} u pacientů po subkutánním podání více dávek byla 2,4 ng/ml (při dávce 50 – 80 mikrogramů) až 49 ng/ml (při dávce 450 mikrogramů) a AUC_{0-t} se pohybovala v rozmezí 28,5 ng*h/ml (při dávce 50 – 80 mikrogramů) až 552,6 ng*h/ml (při dávce 450 mikrogramů). U zdravých dobrovolníků byla zjištěna interindividuální variabilita AUC a C_{max} v rozmezí 25 % a 35 %.

U pacientů, kterým byl v rovnovážném stavu podáván ropeginterferon alfa-2b ve 2týdenních intervalech (400-500 mikrogramů, PK Skupina 1) nebo ve 4týdenních intervalech (100-500 [průměrně 350] mikrogramů, PK Skupina 2), byl průměrný Vd_{ss} 10,7 l v PK Skupině 1 a 18,3 l v PK Skupině 2. V PK Skupině 1 byla průměrná $C_{max,ss}$ 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ 7504,0 ng*h/ml a C_{min} byla 14,52 ng/ml. V PK Skupiě 2 byla průměrná $C_{max,ss}$ 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ 6021,3 ng*h/ml a C_{min} 2,10 ng/ml.

Ve studiích hmotnostní bilance, tkáňové distribuce a celotělové autoradioluminografie provedených u potkanů bylo zjištěno, že podobný léčivý přípravek s interferonem alfa (pegylovaný interferon alfa-2a) byl kromě vysoké koncentrace v krvi distribuován do jater, ledvin a kostní dřeně.

Biotransformace

Metabolismus ropeginterferonu alfa-2b není plně popsán. Připojení interferonu alfa-2b k rozvětvené polyethylenglykolové složce s vysokou molekulovou hmotností (40 kDa) je považováno za hlavní důvod rozdílu v eliminaci ve srovnání s nepegylovanými interferony. Studie podobného léčivého přípravku s interferonem alfa (pegylovaný interferon alfa-2a) na potkanech prokázaly primární eliminaci metabolismem jater. Má se za to, že ropeginterferon alfa-2b je eliminován stejnou cestou.

Studie farmakokinetických interakcí pegylovaného interferonu alfa-2a u člověka svědčí o mírném inhibičním účinku na substráty metabolizované CYP1A2 a CYP2D6 (viz bod 4.5).

Eliminace

Eliminace ropeginterferonu alfa-2b není plně popsána. Studie podobného léčivého přípravku s interferonem alfa (pegylovaný interferon alfa-2a) ukázaly, že hlavním orgánem vylučování radioaktivně značených metabolických produktů jsou ledviny (studie u potkanů) a že systémová

clearance pegylovaného interferonu alfa-2a u člověka je přibližně 100krát nižší než clearance přírodního nepegylovaného interferonu alfa-2a.

Po subkutánním podání více dávek (dávky v rozmezí 50 - 500 mikrogramů) je terminální poločas ropeginterferonu alfa-2b u pacientů přibližně 6 až 10 dnů a clearance ropeginterferonu alfa-2b je 0,023 až 0,066 l/h.

Účast transportních proteinů na absorpci, distribuci a eliminaci ropeginterferonu alfa-2b není známa.

Linearita/nelinearita

Ve farmakokinetické studii se zdravými subjekty se hodnota C_{max} ropeginterferonu alfa-2b při dávkách v rozmezí 24 až 270 mikrogramů zvýšila úměrně dávce. Bylo zjištěno vyšší než úměrné zvýšení expozice. Variabilita mezi subjekty činila u ropeginterferonu alfa-2b 35 % (C_{max}) a 25 % (AUC).

Porucha funkce jater

Pro jiný léčivý přípravek s interferonem alfa (pegylovaný interferon alfa-2a) byla u pacientů s cirhózou (Child-Pugh skóre stupně A) a u pacientů bez cirhózy hlášena srovnatelná expozice a srovnatelný farmakokinetický profil. U pacientů se zvýšenou závažností poruchy funkce jater nebyla farmakokinetika hodnocena.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetický profil u pacientů se střední až těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění byl hodnocen pouze pro jiné léčivé přípravky s pegylovaným interferonem alfa.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, jimž bylo podáváno 180 mikrogramů pegylovaného interferonu alfa-2a jednou týdně, vykazovali srovnatelnou, resp. o 60 % vyšší plazmatickou expozici ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin.

U 13 pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění, kteří potřebovali chronickou hemodialýzu, mělo podávání 135 mikrogramů pegylovaného interferonu alfa-2a jednou týdně za následek o 34 % nižší expozici než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin, jimž byla podána jednorázová dávka 1,0 mikrogramů /kg pegylovaného interferonu alfa-2b, vykazovali zvýšený vztah C_{max}, AUC a poločasu ke stupni poškození ledvin. Po podání několika dávek pegylovaného interferonu alfa-2b (1,0 mikrogramů /kg subkutánně podávaného každý týden po dobu čtyř týdnů) clearance pegylovaného interferonu alfa-2b poklesla průměrně o 17 % u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a o 44 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, a to ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Na základě údajů získaných po podání jediné dávky byla clearance u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, kteří nebyli na dialýze, podobná jako u pacientů, kteří hemodialýzu podstupovali.

Starší pacienti

Z podávání ropeginterferonu alfa-2b starším pacientům jsou k dispozici pouze omezené farmakokinetické údaje. Na základě výsledků studií PROUD-PV a CONTINUATION-PV týkajících se expozice léku, farmakodynamické odpovědi a snášenlivosti, není úprava dávkování ropeginterferonu alfa-2b u starších pacientů považována za nezbytnou.

Obézní pacienti nebo pacienti s podváhou

Farmakokinetický profil ropeginterferonu alfa-2b nebyl u obézních pacientů ani pacientů s podváhou stanoven.

Rasa

Na základě analýzy dostupných farmakokinetických údajů zahrnujících bělošské, japonské a čínské subjekty, neměla rasa žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku ropeginterferonu alfa-2b.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční a vývojové studie s ropeginterferonem alfa-2b nebyly provedeny. Bylo prokázáno, že interferon alfa má u primátů abortivní účinek a předpokládá se, že ropeginterferon alfa-2b má podobný účinek. Účinky na fertilitu nebyly hodnoceny.

Není známo, zda se léčivá látka přípravku vylučuje do zvířecího nebo lidského mateřského mléka (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Natrium-acetát
Kyselina octová
Benzylalkohol
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

3 roky.

Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

3 roky.

Po prvním použití

Předplněné pero může být uchováváno v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 30 dnů, pokud je uchováváno s nasazeným uzávěrem a uloženo v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Předplněné pero může být během těchto 30 dnů použito až dvakrát. Veškerý léčivý přípravek, který zůstane v předplněném peru po druhém použití a/nebo po 30 dnech, musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero je vyrobeno z bílého polypropylenu s šedým tlačítkem a silou „250 mikrogramů/0,5 ml“ zvýrazněnou šedě na štítku. Pero slouží pro aplikaci dávek 50 mikrogramů až 250 mikrogramů. Každé cvaknutí a každá tečka v dávkovacím okénku představuje 5 mikrogramů. Každé druhé cvaknutí zobrazí tečku označenou navíc i počtem mikrogramů (tj. v krocích po 10 mikrogramech).

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru je dostupný ve dvou velikostech balení:

- Balení obsahující 1 předplněné pero a 2 injekční jehly
- Balení obsahující 3 předplněná pera a 6 injekčních jehel

Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero je vyrobeno z bílého polypropylenu s modrým tlačítkem a silou „500 mikrogramů/0,5 ml“ zvýrazněnou modře na štítku. Pero slouží pro aplikaci dávek 50 mikrogramů, 100 mikrogramů, 150 mikrogramů, 200 mikrogramů, 250 mikrogramů, 300 mikrogramů, 350 mikrogramů, 400 mikrogramů, 450 mikrogramů a 500 mikrogramů.

Balení přípravku Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekčního roztoku v předplněném peru obsahuje:

- 1 předplněné injekční pero a 2 injekční jehly.

Předplněné pero obsahuje zásobní vložku (z bezbarvého skla třídy 1) se šedým pístem (brombutylová pryž) a s přírubovým uzávěrem (hliník) se zátkou (brombutylová pryž). Zásobní vložka je uzavřena v injektoru pera. Jedna zásobní vložka obsahuje 0,5 ml roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím se má předplněné pero přenést do pokojové teploty (15 °C - 25 °C) na dobu 15 minut.

Vzhledem k tomu, že přípravek Besremi je roztok, není před použitím nutná jeho resuspendace. Před použitím roztok zkontrolujte. Přípravek smí být použit pouze pokud je roztok čirý, bezbarvý až světle žlutý a neobsahuje viditelné částice.

Před každou injekcí je nutno vždy zkontrolovat štítek předplněného pera, aby se zabránilo záměně mezi injekčním roztokem Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml a injekčním roztokem Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml. Předplněné pero 250 mikrogramů/0,5 ml má šedé tlačítko. Předplněné pero 500 mikrogramů/0,5 ml má modré tlačítko.

Před každou injekcí je nutné na předplněné pero nasadit novou sterilní injekční jehlu dodanou s předplněným perem. Injekční jehly musejí být zlikvidovány ihned po použití.

Pokud je předplněné pero používáno poprvé, pero se připraví k injekci otáčením dávkovacího kolečka, dokud se v dávkovacím okénku nezobrazí obrázek kapky. Držte předplněné pero tak, aby jehla směřovala vzhůru, a poklepejte na pero prsty tak, aby vzduchové bublinky vystoupaly nahoru směrem k jehle. Poté mačkejte tlačítko, dokud se v dávkovacím okénku nezobrazí „0“. Tento postup můžete zopakovat až šestkrát. Jakmile se na špičce jehly objeví kapka tekutiny, předplněné pero a jehla fungují správně.

Dávku lze vybrat otočením dávkovacího kolečka. Pokud nelze určitou dávku nastavit, v peru mohlo zbýt nedostatečné množství léčivého přípravku a musí být použito nové pero.

Jehlu je nutno vpíchnout do kůže. Před vynětím jehly je nutné zcela stisknout tlačítko a podržet jej stlačené po dobu nejméně 10 sekund.

Aby se zabránilo možnému přenosu onemocnění nebo jakémukoli druhu kontaminace, je předplněné pero s přípravkem Besremi určeno pouze pro jednoho pacienta, a to i v případě, že dojde k výměně jehly. Předplněné pero se nesmí používat více než dvakrát a musí se zlikvidovat 30 dnů po prvním použití bez ohledu na to, zda v předplněném peru zbývá nějaký léčivý přípravek.

Prázdná pera nesmí být nikdy znovu použita a musejí být řádně zlikvidována.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. února 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 7. prosince 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek
PharmaEssentia Corp.
3F, No. 28, Keya West Road
Daya District
428 Taichung
TAIWAN

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání zprávy PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru
ropeginterferon alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b, podle měření na základě obsahu bílkovin, což odpovídá množství 500 mikrogramů/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje chlorid sodný, polysorbát 80, natrium-acetát, kyselina octovou, vodu pro injekci a benzylalkohol.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru

1 předplněné pero + 2 injekční jehly
3 předplněná pera + 6 injekčních jehel
0,5 ml roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním použití: může být uchováváno v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 30 dnů, pokud je pero uchováváno s nasazeným uzávěrem a uloženo v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Besremi 250 µg/0,5 ml injekce
ropeginterferon alfa-2b
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru
ropeginterferon alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b podle měření na základě obsahu bílkovin, což odpovídá množství 1000 mikrogramů/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje chlorid sodný, polysorbát 80, natrium-acetát, kyselinu octovou, vodu pro injekci a benzylalkohol.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
1 předplněné pero + 2 injekční jehly
0,5 ml roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Doba použitelnosti po prvním použití: může být uchováváno v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 30 dnů, pokud je pero uchováváno s nasazeným uzávěrem a uloženo v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Datum otevření:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1352/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Besremi 500 µg/0,5 ml injekce
ropeginterferon alfa-2b
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Besremi 250 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru
ropeginterferon alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Besremi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Besremi používat
3. Jak se přípravek Besremi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Besremi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Besremi a k čemu se používá

Přípravek Besremi obsahuje léčivou látku ropeginterferon alfa-2b, který patří do kategorie léků nazývaných interferony. Interferony jsou produkovány Vaším imunitním systémem pro blokování růstu nádorových buněk.

Přípravek Besremi se (v monoterapii) používá k léčbě polycytemia vera u dospělých pacientů. Polycytemia vera je typ rakoviny, při němž kostní dřeň produkuje příliš mnoho červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (buňky, které napomáhají při srážení krve).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Besremi používat

Nepoužívejte přípravek Besremi
- jestliže jste alergický(á) na ropeginterferon alfa-2b nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte onemocnění štítné žlázy, které není kontrolováno léky.
- jestliže máte nebo jste měl(a) vážnou duševní poruchu (jako je deprese nebo sebevražedné myšlenky nebo jestliže jste se pokusil[a] zabít).
- jestliže jste v nedávné době měl(a) závažné potíže se srdcem (jako je srdeční infarkt nebo mozková mrtvice).
- jestliže máte nebo jste měl(a) autoimunitní onemocnění (jako je zánětlivé onemocnění kloubů – revmatoidní artritida, lupénka nebo zánětlivé střevní onemocnění).
- jestliže jste prodělal(a) transplantaci orgánu a užíváte léky, které tlumí Váš imunitní systém.
- jestliže užíváte telbivudin (přípravek používaný k léčbě infekce hepatitidou (zánětu jater) B).
- jestliže máte pokročilé, nekontrolované jaterní onemocnění.
- jestliže máte těžké onemocněním ledvin (při němž ledviny pracují na méně než 15 % normální kapacity).

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Besremi se poraďte se svým lékařem:
- jestliže máte onemocnění štítné žlázy.
- jestliže máte cukrovku nebo vysoký krevní tlak, Váš lékař Vás může požádat, abyste podstoupil(a) oční vyšetření.
- jestliže máte problémy s játry - v případě, že budete dlouhodobě léčen(a) přípravkem Besremi, Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, které zkontrolují, jak Vám fungují játra.
- jestliže máte problémy s ledvinami.
- jestliže máte lupénku nebo jiné kožní problémy, protože se mohou během léčby přípravkem Besremi zhoršit.

Jakmile zahájíte léčbu přípravkem Besremi, poraďte se se svým lékařem:
- jestliže se u Vás objeví příznaky deprese (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti a sebevražedné myšlenky).
- jestliže se u Vás během podávání přípravku Besremi objeví známky těžké alergické reakce (např. ztížené dýchání, sípot nebo kopřivka) - v takovém případě musíte okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.
- jestliže se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiné infekce dýchacích cest (např. ztížené dýchání, kašel, horečka a bolest na hrudi).
- jestliže u Vás nastanou změny vidění - musíte o tom informovat svého lékaře a okamžitě podstoupit oční vyšetření. V průběhu léčby přípravkem Besremi se mohou vyskytnout závažné oční obtíže. Lékař Vám obvykle před zahájením léčby zkontrolujte zrak. Pokud máte zdravotní potíže, které mohou vést k problémům s očima, jako je diabetes nebo vysoký krevní tlak, lékař Vám též musí zkontrolovat zrak během léčby. Pokud se Vám zrak zhorší, může se lékař rozhodnout, že léčbu ukončí.

Při podávání interferonových léků mohou nastat poruchy zubů a dásní, jež mohou vést ke ztrátě zubů. Při dlouhodobé léčbě přípravkem Besremi může kromě toho zuby a sliznici poškodit suchost úst. Čistěte si zuby důkladně dvakrát denně zubním kartáčkem a choďte na pravidelné zubní prohlídky.

Dosažení Vaší optimální dávky přípravku Besremi nějaký čas potrvá. Lékař může k rychlému snížení počtu krevních buněk (tj. k prevenci krevních sraženin a krvácení) nasadit i jiný lék.

Děti a dospívající
Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím, protože nejsou k dispozici žádné informace o použití Besremi v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Besremi
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Nepoužívejte přípravek Besremi, pokud užíváte telbivudin (k léčbě hepatitidy B), neboť kombinování těchto léků zvyšuje riziko periferní neuropatie (necitlivost, brnění nebo pocity pálení v rukou a nohou). Informujte svého lékaře, pokud jste léčen(a) telbivudinem.

Informujte svého lékaře, zvláště pokud užíváte některý z následujících léků:
- theofylin (přípravek používaný k léčbě dýchacích onemocnění, jako je astma),
- methadon (přípravek používaný k léčbě bolesti nebo závislosti na opiátech),
- vortioxetin nebo risperidon (léky používané k léčbě duševních poruch),
- protinádorové léky, jako jsou přípravky zastavující nebo zpomalující růst krvetvorných buněk v kostní dřeni (např. hydroxykarbamid),
- léky, které působí na centrální nervový systém tak, že zmírňují bolest, pomáhají vám spát nebo mají zklidňující účinek (např. morfin, midazolam).

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství
Účinek podávání přípravku Besremi během těhotenství není znám. Použití přípravku Besremi v těhotenství se nedoporučuje. Pokud jste žena v plodném věku, Váš lékař si s Vámi promluví o tom, zda máte během léčby přípravkem Besremi používat účinnou metodu antikoncepce.

Kojení
Není známo, zda přípravek Besremi proniká do mateřského mléka. Váš lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda musíte během používání tohoto přípravku přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Pokud se u Vás během používání přípravku Besremi projeví závratě, spavost, nebo zmatenost, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Besremi obsahuje benzylalkohol
Tento přípravek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v 0,5 ml. Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.
Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže jste těhotná nebo kojíte,
- jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.

Je tomu tak proto, že se Vám v těle může hromadit velké množství benzylalkoholu, který může způsobit nežádoucí účinky (nazvané metabolická acidóza).

Přípravek Besremi obsahuje polysorbát 80
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,025 mg polysorbátu 80 v 0,5 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Přípravek Besremi obsahuje sodík
Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Besremi používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám stanoví dávku individuálně s ohledem na Váš stav. Obvyklá počáteční dávka přípravku Besremi je 100 mikrogramů jednou za 2 týdny. Váš lékař Vám poté bude dávku postupně zvyšovat a může ji v průběhu léčby upravit.
Pokud máte závažné potíže s ledvinami, lékař Vám počáteční dávku sníží na 50 mikrogramů.

Tento léčivý přípravek je určen k subkutánnímu podání, což znamená, že se podává injekčně do tkáně pod kůží. Přípravek se nemá injekčně podávat do míst, kde je kůže podrážděná, zarudlá, zhmožděná, infikovaná nebo zjizvená.
Pokud si injekci podáváte sám/sama, obdržíte jasné pokyny, jak ji máte připravit a jak si ji máte aplikovat.
Nikdy nesdílejte předplněné pero s přípravkem Besremi s nikým jiným, i když jste vyměnil(a) jehlu, zabráníte tak přenosu infekčních onemocnění.

Podrobné údaje o přípravě a podání injekce přípravku Besremi naleznete v návodu k použití. Přečtěte si je dříve, než začnete přípravek Besremi používat.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Besremi, než jste měl(a)
Co nejdříve o tom informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Besremi
Podejte si injekčně dávku, jakmile si na to vzpomenete. Pokud však od vynechání dávky uplynuly více než 2 dny, dávku vynechte a další dávku si podejte ve stanovenou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Besremi
Nepřestávejte přípravek Besremi používat, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás během léčby přípravkem Besremi projeví kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, ihned se obraťte na svého lékaře:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
- změny srdečních stahů (když srdce bije velmi rychle a nerovnoměrně)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
- pokus o sebevraždu, myšlenky na sebevraždu
- ztráta vidění, která může být způsobena krvácením do sítnice (sítnice je vrstva v oku citlivá na světlo), případně nahromaděním tuku v sítnici nebo pod sítnicí

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
- ztráta zraku, která může být způsobena poškozením sítnice (např. ucpáním očních cév) nebo zrakového nervu

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
- slepota
- dýchací obtíže, včetně dušnosti, kašle a bolesti na hrudi, které mohou být způsobeny vniknutím cizorodých látek nebo buněk do plic (plicní infiltrací), pneumonií (plicní infekce), plicní arteriální hypertenzí (vysoký krevní tlak v plicních cévách přivádějících krev ze srdce do plic) a plicní fibrózou (onemocnění plic, při němž se v plicní tkáni vytvářejí jizvy)

Nežádoucí účinky, jejichž četnost není známa (četnost nelze z dostupných údajů určit):
- odchlípení sítnice (mohou se u Vás projevit obtíže s očima, včetně změn vidění)

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
- pokles počtu jednoho typu bílých krvinek, které se nazývají leukocyty, a buněk odpovědných za srážení krve, které se jmenují krevní destičky
- bolest kloubů nebo svalů
- příznaky podobající se chřipce, pocit únavy
- při krevních testech: zvýšení enzymu nazývaného gama-glutamyltransferáza

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
- infekce dýchacích cest, příznaky rýmy nebo ucpaný nos, mykotické infekce, chřipka

- pokles počtu nebo snížení velikosti červených krvinek
- zvýšení nebo snížení aktivity štítné žlázy, zvýšení thyreotropního hormonu, zánět štítné žlázy
- zvýšení hladiny triglyceridů (typ tuku) v krvi, snížená chuť k jídlu
- agresivní chování, pocit deprese, pocit úzkosti, problémy s usínáním nebo spánkem, změny nálady, nedostatek tělesné energie nebo motivace
- bolest hlavy, závratě, zhoršený hmat nebo dotekové čití, pocit ospalosti, pocit píchání špendlíky a jehlami
- suché oči
- poškození kapilár (velmi malých cév) v těle
- dýchací obtíže
- průjem, pocit na zvracení, bolest břicha nebo žaludeční diskomfort, zácpa, suchost úst
- jaterní porucha, zvýšení některých jaterních enzymů (patrné z výsledků krevních testů)
- svědění, vypadávání vlasů, vyrážka, zarudnutí kůže, lupénka, suchá a šupinatá kůže, akné, ztluštění vnější vrstvy kůže, zvýšené pocení
- porucha nazývaná Sjogrenův syndrom, kdy imunitní systém těla napadá žlázy, které produkují tekutiny (například slznou a slinnou žlázu), zánět kloubů, bolesti v rukou a nohou, bolest kostí, náhlé bolestivé stažení svalu
- horečka, slabost, třesavka, celkové zdravotní problémy, podráždění nebo zarudnutí v místě injekce, snížení tělesné hmotnosti
- při krevních testech: protilátky, které jsou produkovány imunitním systémem těla, zvýšení enzymu nazývaného laktátdehydrogenáza

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
- infekce virem herpes a její opakování, bakteriální infekce
- zvýšení počtu krevních destiček
- autoimunitní porucha štítné žlázy, sarkoidóza (oblasti zanícené tkáně v různých částech těla)
- diabetes
- panická ataka, halucinace (zrakové, sluchové nebo pocitové vnímání jevů, které neexistují), pocit stresu, pocit nervozity, nedostatek zájmu o běžné činnosti, noční můry, podrážděnost, zmatenost
- poškození nervové soustavy, migréna, duševní porucha (zdravotní stav zahrnující změny v myšlení, emocích nebo chování), poruchy zraku nebo smyslů, roztřesené ruce
- oční diskomfort, ekzém očních víček
- ztráta sluchu, zvonění v uších (tinitus), pocit, že se s vámi vše točí (vertigo)
- srdeční poruchy, jako je srdeční blokáda (porucha elektrické aktivity srdce), krevní sraženiny v srdečních cévách, nedomykavost aortální chlopně
- vysoký krevní tlak, snížený přívod krve do určitých částí těla, hematom (výron krve pod kůži), návaly horka
- zánět plicní tkáně, kašel, krvácení z nosu, bolest v krku
- zánět žaludku, porucha břišní stěny, nadýmání, porucha trávení, bolestivé polykání, krvácení z dásně
- zánět jater, poškození jater, zvětšení jater
- citlivost na sluneční světlo, olupování kůže, porucha nehtů
- svalová slabost, bolest krku, bolest třísla
- zánět močového měchýře, bolestivé močení, zvýšená potřeba močení, neschopnost močení
- sexuální problémy
- bolest nebo svědění v místě injekce, citlivost ke změnám počasí
- neakutní porfyrie (jaterní porucha, při níž se látky nazývané porfyriny hromadí v kůži a způsobují místní poškození kůže, jako jsou vyrážky, puchýře, vředy nebo nepříjemné pocity při vystavení slunečnímu záření)
- při krevních testech: zvýšení hladiny kyseliny močové, protilátky, které jsou produkovány imunitním systémem těla proti červeným krvinkám

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
- bipolární poruchy (poruchy nálady s epizodami smutku a vzrušení), mánie (extrémní vzrušení nebo nepřiměřené nadšení)

- kardiomyopatie (onemocnění postihující srdeční sval), angina pectoris (těžká bolest na hrudi v důsledku blokády srdečních cév)
- jaterní selhání

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
- idiopatická nebo trombotická trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba modřin, krvácení, pokles krevních destiček, anémie a extrémní slabost)
- ischémie myokardu (snížení průtoku krve do srdečního svalu)

Nežádoucí účinky, jejichž četnost není známa (četnost nelze z dostupných údajů určit):
- Vogt-Koyanagi-Haradova choroba (vzácné onemocnění, které může vést ke ztrátě zraku, sluchu a kožní pigmentace), těžké alergické reakce
- změna barvy kůže
- poruchy periodontu (poruchy postihující dásně) a poruchy zubů, změna barvy jazyka

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Besremi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření může být předplněné pero uchováváno v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 30 dnů, pokud je uchováváno s nasazeným uzávěrem a uloženo v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zjistíte, že předplněné pero vypadá poškozeně, roztok je zakalený, obsahuje částice nebo vločky nebo není bezbarvý až světle žlutý.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Besremi obsahuje
- Léčivou látkou je ropeginterferon alfa-2b.
  Jedno předplněné pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b, podle měření na základě obsahu bílkovin, což odpovídá množství 500 mikrogramů/ml.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, natrium-acetát, kyselina octová a voda pro injekci. Informace o benzylalkoholu, polysorbátu 80 a sodíku naleznete v bodu 2 „Přípravek Besremi obsahuje benzylalkohol“, „Přípravek Besremi obsahuje polysorbát 80“ a „Přípravek Besremi obsahuje sodík“.

Jak přípravek Besremi vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Besremi má formu injekčního roztoku (injekce) v předplněném peru. Předplněné pero obsahuje 0,5 ml roztoku. Dodává se v baleních, která obsahují:
- 1 předplněné pero a 2 injekční jehly (typ: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- 3 předplněná pera a 6 injekčních jehel (typ: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

Pro získání dalších informací o tomto léčivém přípravku, prosím, kontaktujte místního zástupce Držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: +43 1 5037244

България
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)
Тел.: + 43 1 5037244

Česká republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)
Tel: + 43 1 5037244

Danmark
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)
Tlf: + 43 1 5037244

Deutschland
AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: + 49 89 99 740 7600

Eesti
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ελλάδα
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

España
AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

France
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)
Tél: + 43 1 5037244

Hrvatska
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Lietuva
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Luxembourg/Luxemburg
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: + 43 1 5037244

Magyarország
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztria)
Tel.: + 43 1 5037244

Malta
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Nederland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Oostenrijk)
Tel: + 43 1 5037244

Norge
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)
Tlf: + 43 1 5037244

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel.: + 43 1 5037244

Portugal
AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: + 34 91 449 19 89

România
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ireland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ísland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)
Sími: + 43 1 5037244

Italia
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Κύπρος
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

Latvija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenská republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)
Tel: + 43 1 5037244

Suomi/Finland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Puh/Tel: + 43 1 5037244

Sverige
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)
Tel: + 43 1 5037244

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Návod k použití

Před použitím předplněného pera s přípravkem Besremi 250 mikrogramů si prosím přečtěte tuto příbalovou informaci. Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Váš lékař nebo lékárník Vám ukáže, jak máte pero používat.
Předplněné pero s přípravkem Besremi 250 mikrogramů lze použít pro injekční podání dávek v rozmezí 50 až 250 mikrogramů v krocích po 5 mikrogramech. Stejné pero může být použito dvakrát, pokud součet dvou dávek nepřekročí 250 mikrogramů. Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku potřebujete. Zaznamenejte si prosím datum podání injekce a dávku podle pokynů svého lékaře.
Pokud potřebujete dávku vyšší než 250 mikrogramů, budete potřebovat dvě předplněná pera s přípravkem Besremi 250 mikrogramů. Pro podání injekce každým z obou dvou per musíte použít jiné místo vpichu. Váš lékař nebo lékárník Vám vysvětlí, jak máte dvě pera používat.

Uchovávejte pero v krabičce v chladničce.
Vyjměte pero z chladničky 15 minut před podáním injekce a nechte jej ohřát na pokojovou teplotu.
K podání injekce si najděte klidné a dobře osvětlené místo.

Pro podání injekce budete potřebovat:
• přípravek Besremi v předplněném peru
• jehlu (typ: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
• alkoholový tampon (není součástí balení)
• náplast (volitelné, není součástí balení)

Přípravek Besremi v předplněném peru se dodává se dvěma nebo šesti jehlami (podle velikosti balení). Pro každou injekci vždy použijte novou jehlu.

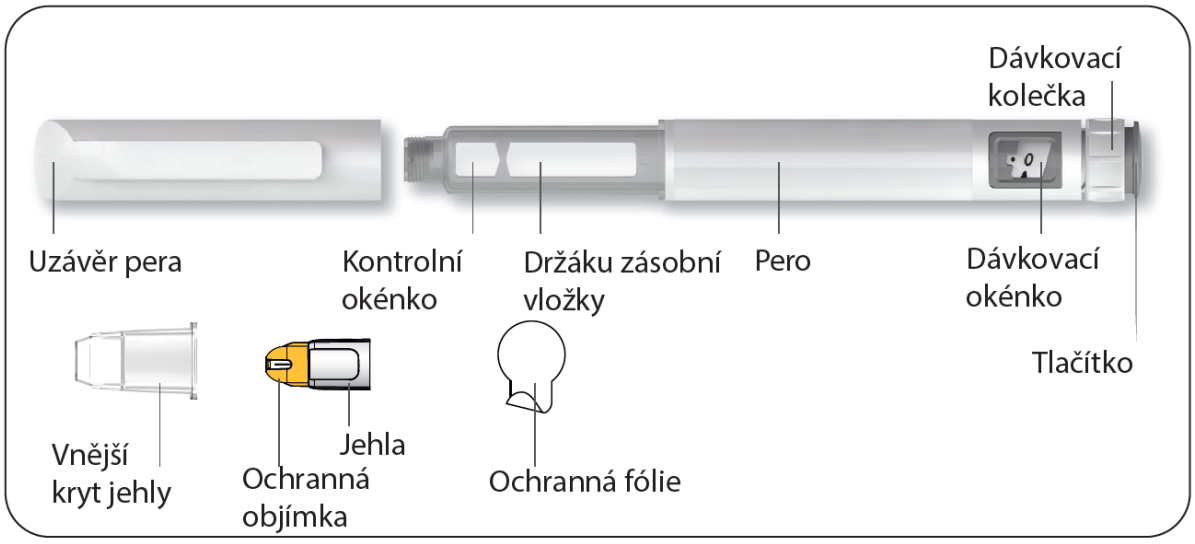
Poznámka: Pero je kompatibilní také s následujícími jehlami:

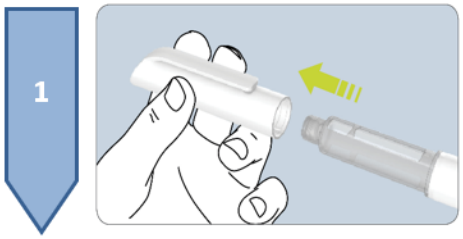
- AutoShield Duo, 30G × 8 mm bezpečnostní jehla pro injekční pera
- Ultra-Fine nebo Micro-Fine nebo embecta, 31G × 8 mm jehla pro injekční pera

Oba typy jehel lze zakoupit samostatně. Pokud chcete místo jehel přiložených v balení použít některou z těchto jehel, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

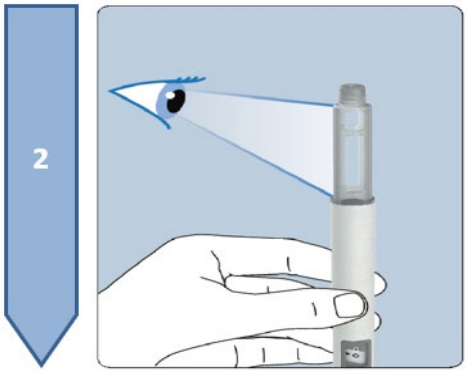
Nepoužívejte pero, pokud vypadá poškozeně. Pokud budete mít kdykoli během používání pera pocit, že jste pero mohl(a) poškodit (např. pokud Vám upadlo nebo byla použita nadměrná síla), pero dále nepoužívejte. Vezměte si nové a začněte znovu.

Popis předplněného pera s přípravkem Besremi 250 mikrogramů

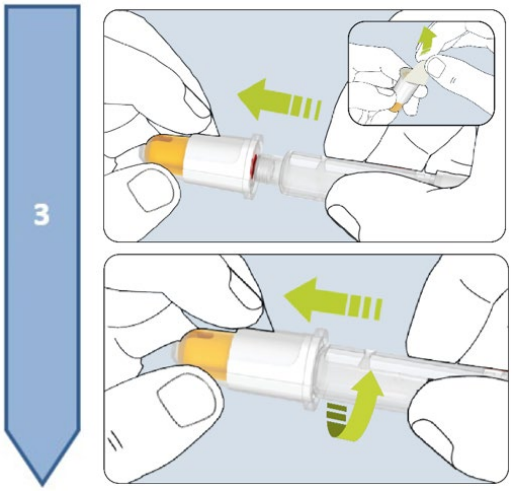




- Před použitím přípravku Besremi si umyjte ruce.
- Zkontrolujte, zda neuplynula doba použitelnosti přípravku.
- Sejměte z pera uzávěr.

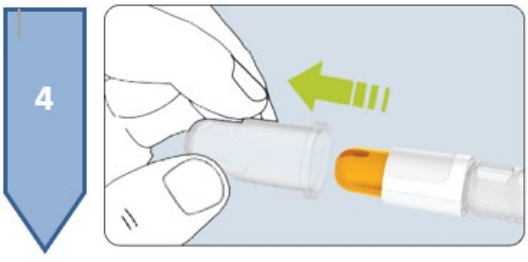


- Zkontrolujte roztok přes kontrolní okénka po stranách držáku zásobní vložky.
- Nepoužívejte pero, pokud je roztok zakalený, obsahuje částice nebo vločky nebo není bezbarvý až světle žlutý.



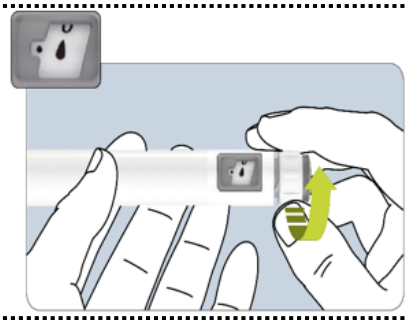
- Vezměte novou injekční jehlu a odstraňte z ní ochrannou fólii.
- Nasaďte pero rovně a symetricky na jehlu tak, aby se nevzpříčila a neohnula.
- Zkontrolujte, zda pevně sedí.

- Našroubujte jehlu na pero tak, že otáčíte perem ve směru hodinových ručiček jemným tlakem, dokud se nezastaví.



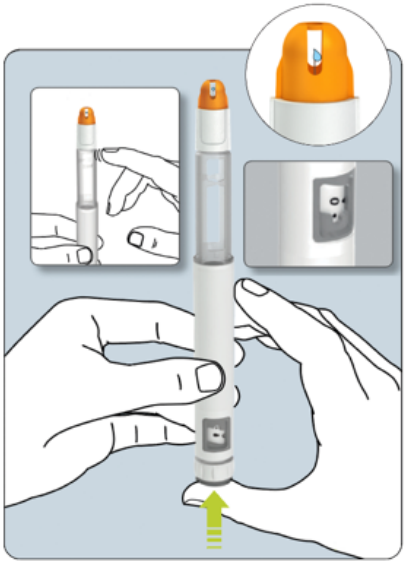
- Sejměte z jehly vnější kryt.
- Nenasazujte vnější kryt jehly zpět na jehlu, dokud jste si injekčně nepodal(a) lék. Nikdy se nedotýkejte hrotu jehly.
- V případě, že jste již jednou použil(a) předplněné pero s přípravkem Besremi 250 mikrogramů a používáte ho podruhé, pokračujte přímo krokem 7.
- Pokud používáte toto pero poprvé, pokračujte s přípravou pera podle kroku 5.

5



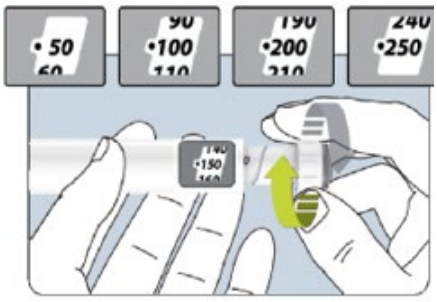
- Pokud toto pero používáte poprvé, připravte ho k aplikaci otáčením dávkovacího kolečka, dokud v okénku neuvidíte obrázek „kapky“ a tečku. Obrázek „kapky“ musí být v dávkovacím okénku na stejné úrovni jako tečka.

6



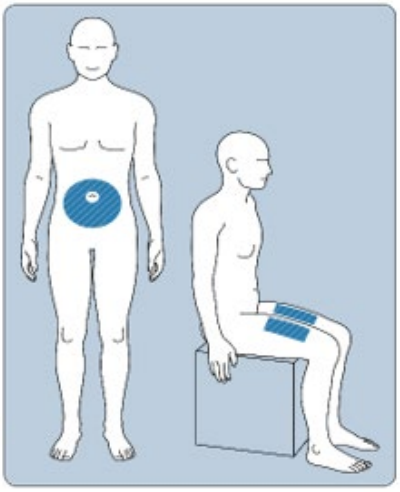
- Držte pero tak, aby jehla směřovala nahoru a ujistěte se, že dávkovací okénko směřuje k Vám.
- Injekční jehla nesmí směřovat k Vašemu obličeji ani k obličeji nikoho jiného.
- Jemně prsty poklepejte na pero (držák zásobní vložky), aby se vzduchové bublinky mohly dostat do horní části držáku zásobní vložky.
- Stiskněte tlačítko palcem, dokud značka „0“ nebude v rovině s tečkou v dávkovacím okénku.
- Uvidíte změny v okénku mezi kapkou a číslicí 0. Při pohybu tlačítka uslyšíte tiché cvakání.
- Pokud se podíváte přes malý otvor na vrcholku oranžové ochranné objímky, na špičce jehly byste měl(a) vidět kapku tekutiny.
- Pokud na špičce jehly nevidíte kapku, opakujte kroky 5 a 6 až šestkrát, dokud se kapka neobjeví.
- Pokud nevidíte kapku ani po sedmé, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

7

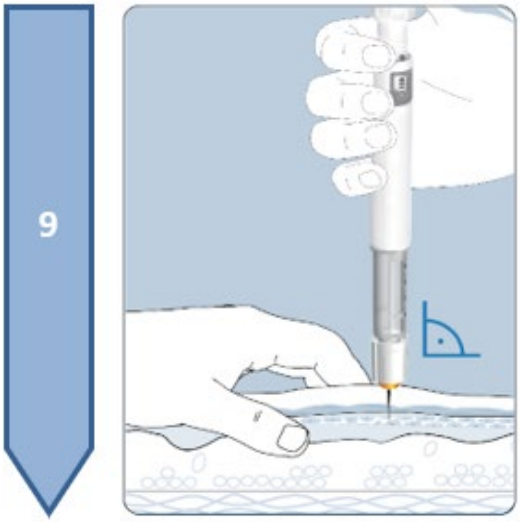


- Mezi jednotlivými 10mikrogramovými značkami je tečka bez čísla představující 5mikrogramový přírůstek dávky v daném intervalu.
- Nastavte dávku doporučenou lékařem otáčením dávkovacího kolečka, dokud předepsaná dávka nebude viditelná. Zvolená dávka musí být v rovině s tečkou v dávkovacím okénku. Pokud to bude nezbytné, dávku opravte otočením dávkovacího kolečka nahoru a dolů.
- Pokud nemůžete požadovanou dávku nastavit otočením dávkovacího kolečka, v peru možná není dostatečné množství léku. Nevyvíjejte na pero další sílu.
  Místo toho použijte nové pero.

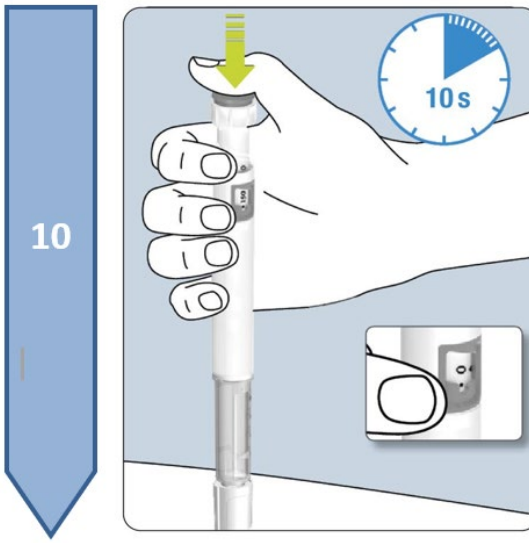
8



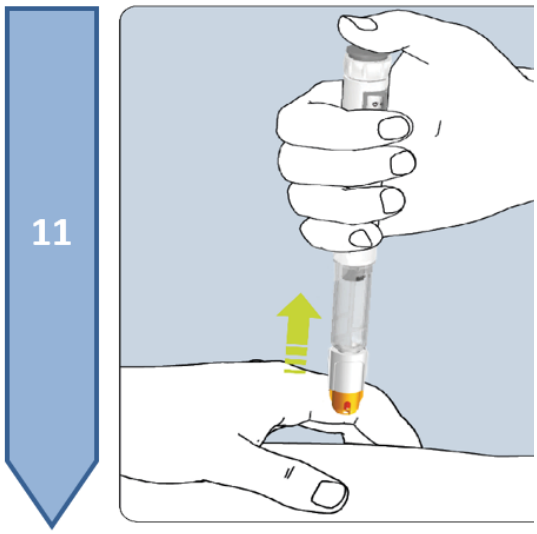
- Před podáním injekce kůži v místě vpichu vydezinfikujte alkoholovým tamponem.
- Před podáním injekce nechte místo oschnout.
- Lék si musíte injekčně podat subkutánně (tj. pod kůži). Váš lékař Vám řekne, kam si máte injekci léku podat.
- Možným místem vpichu je břicho (ve vzdálenosti větší než pět centimetrů od pupku) nebo stehno.
- Pokud potřebujete dvě pera, použijte pro každé pero jiné místo (např. vpravo nebo vlevo od pupku nebo pravé či levé stehno).
- Neaplikujte injekci do míst, kde je kůže podrážděná, zarudlá, zhmožděná, infikovaná nebo nějak zjizvená.



- Držte pero tak, aby bylo během podání injekce viditelné dávkovací okénko a štítek.
- Zvedněte záhyb kůže mezi palcem a ukazováčkem.
- Vpíchněte jehlu pod úhlem 90 stupňů tak hluboko, že oranžová ochranná objímka na jehle již nebude vidět.



- Stiskněte tlačítko úplně dolů, dokud značka „0“ nebude v rovině s tečkou v dávkovacím okénku.
- Tichý cvakavý zvuk ustane po dokončení injekce.
- Držte tlačítko stlačené a udržujte jehlu vpíchnutou v kůži.
- Počítejte pomalu do 10. Během injekce pero nezvedejte ani jím nepohybujte.
- Pokud je jehla vyjmuta dříve, můžete vidět proud roztoku vytékající ze špičky jehly. Pokud tomu tak je, není podána celá dávka.

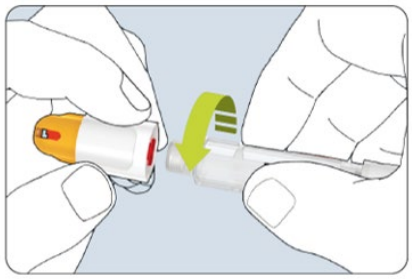


- Opatrně vytáhněte jehlu z kůže tahem rovně nahoru.
- Udržujte místo podání injekce čisté, dokud se malá ranka po injekci neuzavře. V případě potřeby místo přelepte náplastí.

Poznámka:

- Oranžová ochranná objímka se automaticky uzamkne a pro Vaši ochranu bude nyní jehlu zakrývat viditelný blokovací indikátor (červený). Pokud tomu tak není, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Po vyjmutí jehly může na pokožce zůstat malá kapička tekutiny. To je normální a neznamená to, že jste si podal(a) nízkou dávku.

12

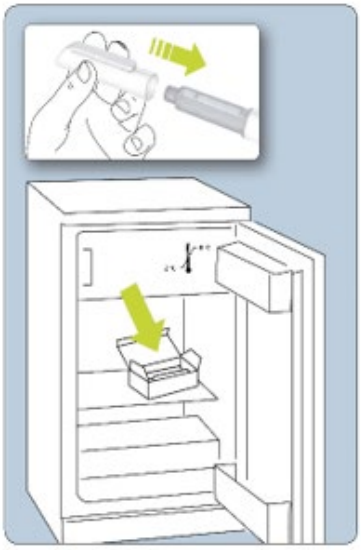


- Otáčejte perem proti směru hodinových ručiček a jehlu náležitým způsobem zlikvidujte.

Poznámka:

- Jakmile je jehla odšroubována, je zespodu přikryta dalším červeným uzavíracím indikátorem pro zajištění vyšší bezpečnosti.

13



Poznámka: Pevně nasaďte uzávěr zpět na pero.

Opakované použití pera:

- Váš lékař Vám sdělí, zda můžete použít pero pro druhou injekci. Pokud tomu tak je, vložte pero zpět do krabičky a uložte ji do chladničky pro další použití. Nepoužívejte pero po 30 dnech.

Likvidace pera a jehly:

- Po použití pero a jehlu zlikvidujte v souladu s místními předpisy nebo podle pokynů lékaře nebo lékárníka.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Besremi 500 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v předplněném peru
ropeginterferon alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Besremi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Besremi používat
3. Jak se přípravek Besremi používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Besremi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Besremi a k čemu se používá

Přípravek Besremi obsahuje léčivou látku ropeginterferon alfa-2b, který patří do kategorie léčivých přípravků nazývaných interferony. Interferony jsou produkovány Vaším imunitním systémem pro blokování růstu nádorových buněk.

Přípravek Besremi se (v monoterapii) používá k léčbě polycytemia vera u dospělých pacientů. Polycytemia vera je typ rakoviny, při němž kostní dřeň produkuje příliš mnoho červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček (buňky, které napomáhají při srážení krve).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Besremi používat

Nepoužívejte přípravek Besremi:
- jestliže jste alergický(á) na ropeginterferon alfa-2b nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte onemocnění štítné žlázy, které není kontrolováno léky.
- jestliže máte nebo jste měl(a) vážnou duševní poruchu (jako je deprese nebo sebevražedné myšlenky nebo jestliže jste se pokusil[a] zabít).
- jestliže jste v nedávné době měl(a) závažné potíže se srdcem (jako je srdeční infarkt nebo mozková mrtvice).
- jestliže máte nebo jste měl(a) autoimunitní onemocnění (jako je zánětlivé onemocnění kloubů – revmatoidní artritida, lupénka nebo zánětlivé střevní onemocnění).
- jestliže jste prodělal(a) transplantaci orgánu a užíváte léky, které tlumí Váš imunitní systém.
- jestliže užíváte telbivudin (přípravek používaný k léčbě infekce hepatitidou (zánětu jater) B).
- jestliže máte pokročilé, nekontrolované jaterní onemocnění.
- jestliže máte těžké onemocněním ledvin (při němž ledviny pracují na méně než 15 % normální kapacity).

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku Besremi se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte onemocnění štítné žlázy.
- jestliže máte cukrovku nebo vysoký krevní tlak, Váš lékař Vás může požádat, abyste podstoupil(a) oční vyšetření.
- jestliže máte problémy s játry - v případě, že budete dlouhodobě léčen(a) přípravkem Besremi, Vám budou pravidelně prováděny krevní testy, které zkontrolují, jak Vám fungují játra.
- jestliže máte problémy s ledvinami.
- jestliže máte lupénku nebo jiné kožní problémy, protože se mohou během léčby přípravkem Besremi zhoršit.

Jakmile zahájíte léčbu přípravkem Besremi, poraďte se se svým lékařem:
- jestliže se u Vás objeví příznaky deprese (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti a sebevražedné myšlenky).
- jestliže se u Vás během podávání přípravku Besremi objeví příznaky těžké alergické reakce (např. ztížené dýchání, sípot nebo kopřivka) - v takovém případě musíte okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.
- jestliže se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiné infekce dýchacích cest (např. ztížené dýchání, kašel, horečka a bolest na hrudi).
- jestliže u Vás nastanou změny vidění - musíte o tom informovat svého lékaře a okamžitě podstoupit oční vyšetření. V průběhu léčby přípravkem Besremi se mohou vyskytnout závažné oční obtíže. Lékař Vám obvykle před zahájením léčby zkontrolujte zrak. Pokud máte zdravotní potíže, které mohou vést k problémům s očima, jako je diabetes nebo vysoký krevní tlak, lékař Vám též musí zkontrolovat zrak během léčby. Pokud se Vám zrak zhorší, může se lékař rozhodnout, že léčbu ukončí.

Při podávání interferonových léků mohou nastat poruchy zubů a dásní, jež mohou vést ke ztrátě zubů. Při dlouhodobé léčbě přípravkem Besremi může kromě toho zuby a sliznici poškodit suchost úst. Čistěte si zuby důkladně dvakrát denně zubním kartáčkem a choďte na pravidelné zubní prohlídky.

Dosažení Vaší optimální dávky přípravku Besremi nějaký čas potrvá. Lékař může k rychlému snížení počtu krevních buněk (tj. k prevenci krevních sraženin a krvácení) nasadit i jiný lék.

Děti a dospívající
Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím, protože nejsou k dispozici žádné informace o použití Besremi v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Besremi
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Nepoužívejte přípravek Besremi, pokud užíváte telbivudin (k léčbě hepatitidy B), neboť kombinování těchto léků zvyšuje riziko periferní neuropatie (necitlivost, brnění nebo pocity pálení v rukou a nohou). Informujte svého lékaře, pokud jste léčen(a) telbivudinem.

Informujte svého lékaře, zvláště pokud užíváte některý z následujících léků:
- theofylin (přípravek používaný k léčbě dýchacích onemocnění, jako je astma),
- methadon (přípravek používaný k léčbě bolesti nebo závislosti na opiátech),
- vortioxetin nebo risperidon (léky používané k léčbě duševních poruch),
- protinádorové léky, jako jsou přípravky zastavující nebo zpomalující růst krvetvorných buněk v kostní dřeni (např. hydroxykarbamid),
- léky, které působí na centrální nervový systém tak, že zmírňují bolest, pomáhají vám spát nebo mají zklidňující účinek (např. morfin, midazolam).

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství
Účinek podávání přípravku Besremi během těhotenství není znám. Použití přípravku Besremi v těhotenství se nedoporučuje. Pokud jste žena v plodném věku, Váš lékař si s Vámi promluví o tom, zda máte během léčby přípravkem Besremi používat účinnou metodu antikoncepce.

Kojení
Není známo, zda přípravek Besremi proniká do mateřského mléka. Váš lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda musíte během používání tohoto přípravku přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Pokud se u Vás během používání přípravku Besremi projeví závratě, spavost, nebo zmatenost, neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.

Přípravek Besremi obsahuje benzylalkohol
Tento přípravek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v 0,5 ml. Benzylalkohol může způsobit alergické reakce.
Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem:
- jestliže jste těhotná nebo kojíte,
- jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.

Je tomu tak proto, že se Vám v těle může hromadit velké množství benzylalkoholu, který může způsobit nežádoucí účinky (nazvané metabolická acidóza).

Přípravek Besremi obsahuje polysorbát 80
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,025 mg polysorbátu 80 v 0,5 ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

Přípravek Besremi obsahuje sodík
Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená že je v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Besremi používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám stanoví dávku individuálně s ohledem na Váš stav. Obvyklá počáteční dávka přípravku Besremi je 100 mikrogramů jednou za 2 týdny. Váš lékař Vám poté bude dávku postupně zvyšovat a může ji v průběhu léčby upravit.
Pokud máte závažné potíže s ledvinami, lékař Vám počáteční dávku sníží na 50 mikrogramů.

Tento léčivý přípravek je určen k subkutánnímu podání, což znamená, že se podává injekčně do tkáně pod kůží. Přípravek se nemá injekčně podávat do míst, kde je kůže podrážděná, zarudlá, zhmožděná, infikovaná nebo zjizvená.
Pokud si injekci podáváte sám/sama, obdržíte jasné pokyny, jak ji máte připravit a jak si ji máte aplikovat.
Nikdy nesdílejte předplněné pero s přípravkem Besremi s nikým jiným, i když jste vyměnil(a) jehlu, zabráníte tak přenosu infekčních onemocnění.

Podrobné údaje o přípravě a podání injekce přípravku Besremi naleznete v návodu k použití. Přečtěte si je dříve, než začnete přípravek Besremi používat.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Besremi, než jste měl(a)
Co nejdříve o tom informujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Besremi

Podejte si injekčně dávku, jakmile si na to vzpomenete. Pokud však od vynechání dávky uplynuly více než 2 dny, dávku vynechte a další dávku si podejte ve stanovenou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Besremi
Nepřestávejte přípravek Besremi používat, dokud se neporadíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás během léčby přípravkem Besremi projeví kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků, ihned se obraťte na svého lékaře:

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
- změny srdečních stahů (když srdce bije velmi rychle a nerovnoměrně)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
- pokus o sebevraždu, myšlenky na sebevraždu
- ztráta vidění, která může být způsobena krvácením do sítnice (sítnice je vrstva v oku citlivá na světlo), případně nahromaděním tuku v sítnici nebo pod sítnicí

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
- ztráta zraku, která může být způsobena poškozením sítnice (např. ucpáním očních cév) nebo zrakového nervu

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
- slepota
- dýchací obtíže, včetně dušnosti, kašle a bolesti na hrudi, které mohou být způsobeny vniknutím cizorodých látek nebo buněk do plic (plicní infiltrací), pneumonií (plicní infekce), plicní arteriální hypertenzí (vysoký krevní tlak v plicních cévách přivádějících krev ze srdce do plic) a plicní fibrózou (onemocnění plic, při němž se v plicní tkáni vytvářejí jizvy)

Nežádoucí účinky, jejichž četnost není známa (četnost nelze z dostupných údajů určit):
- odchlípení sítnice (mohou se u Vás projevit obtíže s očima, včetně změn vidění)

Další nežádoucí účinky

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):
- pokles počtu jednoho typu bílých krvinek, které se nazývají leukocyty, a buněk odpovědných za srážení krve, které se jmenují krevní destičky
- bolest kloubů nebo svalů
- příznaky podobající se chřipce, pocit únavy
- při krevních testech: zvýšení enzymu nazývaného gama-glutamyltransferáza

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):
- infekce dýchacích cest, příznaky rýmy nebo ucpaný nos, mykotické infekce, chřipka
- pokles počtu nebo snížení velikosti červených krvinek
- zvýšení nebo snížení aktivity štítné žlázy, zvýšení thyreotropního hormonu, zánět štítné žlázy
- zvýšení hladiny triglyceridů (typ tuku) v krvi, snížená chuť k jídlu

- agresivní chování, pocit deprese, pocit úzkosti, problémy s usínáním nebo spánkem, změny nálady, nedostatek tělesné energie nebo motivace
- bolest hlavy, závratě, zhoršený hmat nebo dotekové čití, pocit ospalosti, pocit píchání špendlíky a jehlami
- suché oči
- poškození kapilár (velmi malých cév) v těle
- dýchací obtíže
- průjem, pocit na zvracení, bolest břicha nebo žaludeční diskomfort, zácpa, suchost úst
- jaterní porucha, zvýšení některých jaterních enzymů (patrné z výsledků krevních testů)
- svědění, vypadávání vlasů, vyrážka, zarudnutí kůže, lupénka, suchá a šupinatá kůže, akné, ztluštění vnější vrstvy kůže, zvýšené pocení
- porucha nazývaná Sjogrenův syndrom, kdy imunitní systém těla napadá žlázy, které produkují tekutiny (například slznou a slinnou žlázu), zánět kloubů, bolesti v rukou a nohou, bolest kostí, náhlé bolestivé stažení svalu
- horečka, slabost, třesavka, celkové zdravotní problémy, podráždění nebo zarudnutí v místě injekce, snížení tělesné hmotnosti
- při krevních testech: protilátky, které jsou produkovány imunitním systémem těla, zvýšení enzymu nazývaného laktátdehydrogenáza

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):
- infekce virem herpes a její opakování, bakteriální infekce
- zvýšení počtu krevních destiček
- autoimunitní porucha štítné žlázy, sarkoidóza (oblasti zanícené tkáně v různých částech těla)
- diabetes
- panická ataka, halucinace (zrakové, sluchové nebo pocitové vnímání jevů, které neexistují), pocit stresu, pocit nervozity, nedostatek zájmu o běžné činnosti, noční můry, podrážděnost, zmatenost
- poškození nervové soustavy, migréna, duševní porucha (zdravotní stav zahrnující změny v myšlení, emocích nebo chování), poruchy zraku nebo smyslů, roztřesené ruce
- oční diskomfort, ekzém očních víček
- ztráta sluchu, zvonění v uších (tinitus), pocit, že se s vámi vše točí (vertigo)
- srdeční poruchy, jako je srdeční blokáda (porucha elektrické aktivity srdce), krevní sraženiny v srdečních cévách, nedomykavost aortální chlopně
- vysoký krevní tlak, snížený přívod krve do určitých částí těla, hematom (výron krve pod kůži), návaly horka
- zánět plicní tkáně, kašel, krvácení z nosu, bolest v krku
- zánět žaludku, porucha břišní stěny, nadýmání, porucha trávení, bolestivé polykání, krvácení z dásně
- zánět jater, poškození jater, zvětšení jater
- citlivost na sluneční světlo, olupování kůže, porucha nehtů
- svalová slabost, bolest krku, bolest třísla
- zánět močového měchýře, bolestivé močení, zvýšená potřeba močení, neschopnost močení
- sexuální problémy
- bolest nebo svědění v místě injekce, citlivost ke změnám počasí
- neakutní porfyrie (jaterní porucha, při níž se látky nazývané porfyriny hromadí v kůži a způsobují místní poškození kůže, jako jsou vyrážky, puchýře, vředy nebo nepříjemné pocity při vystavení slunečnímu záření)
- při krevních testech: zvýšení hladiny kyseliny močové, protilátky, které jsou produkovány imunitním systémem těla proti červeným krvinkám

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů):
- bipolární poruchy (poruchy nálady s epizodami smutku a vzrušení), mánie (extrémní vzrušení nebo nepřiměřené nadšení)
- kardiomyopatie (onemocnění postihující srdeční sval), angina pectoris (těžká bolest na hrudi v důsledku blokády srdečních cév)
- jaterní selhání

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):
- idiopatická nebo trombotická trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba modřin, krvácení, pokles krevních destiček, anémie a extrémní slabost)
- ischémie myokardu (snížení průtoku krve do srdečního svalu)

Nežádoucí účinky, jejichž četnost není známa (četnost nelze z dostupných údajů určit):
- Vogt-Koyanagi-Haradova choroba (vzácné onemocnění, které může vést ke ztrátě zraku, sluchu a kožní pigmentace), těžké alergické reakce
- změna barvy kůže
- poruchy periodontu (poruchy postihující dásně) a poruchy zubů, změna barvy jazyka

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Besremi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po otevření může být předplněné pero uchováváno v chladničce (2 °C – 8 °C) nejvýše po dobu 30 dnů, pokud je uchováváno s nasazeným uzávěrem a uloženo v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud zjistíte, že předplněné pero vypadá poškozeně, roztok je zakalený, obsahuje částice nebo vločky nebo není bezbarvý až světle žlutý.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Besremi obsahuje
- Léčivou látkou je ropeginterferon alfa-2b.
  Jedno předplněné pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramů ropeginterferonu alfa-2b, podle měření na základě obsahu bílkovin, což odpovídá množství 1 000 mikrogramů/ml.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, natrium-acetát, kyselina octová a voda pro injekci. Informace o benzylalkoholu, polysorbátu 80 a sodíku naleznete v bodu 2 „Přípravek Besremi obsahuje benzylalkohol“, „Přípravek Besremi obsahuje polysorbát 80“ a „Přípravek Besremi obsahuje sodík“.

Jak přípravek Besremi vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Besremi má formu injekčního roztoku (injekce) v předplněném peru. Předplněné pero obsahuje 0,5 ml roztoku. Dodává se v balení obsahujícím:

- 1 předplněné pero a 2 injekční jehly (typ: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

Pro další informace o tomto léčivém přípravku, prosím, kontaktujte místního zástupce Držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: +43 1 5037244

България
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)
Тел.: + 43 1 5037244

Česká republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)
Tel: + 43 1 5037244

Danmark
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)
Tlf: + 43 1 5037244

Deutschland
AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH
Tel: + 49 89 99 740 7600

Eesti
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Ελλάδα
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

España
AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: +34 91 449 19 89

France
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)
Tél: + 43 1 5037244

Hrvatska
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ireland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Lietuva
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Luxembourg/Luxemburg
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tél/Tel: + 43 1 5037244

Magyarország
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztria)
Tel.: + 43 1 5037244

Malta
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-Awstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Nederland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Oostenrijk)
Tel: + 43 1 5037244

Norge
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)
Tlf: + 43 1 5037244

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel.: + 43 1 5037244

Portugal
AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tel: + 34 91 449 19 89

România
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)
Tel: + 43 1 5037244

Ísland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austurríki)
Sími: + 43 1 5037244

Italia
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244

Κύπρος
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)
Τηλ: + 43 1 5037244

Latvija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)
Tel: + 43 1 5037244

Slovenská republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)
Tel: + 43 1 5037244

Suomi/Finland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Puh/Tel: + 43 1 5037244

Sverige
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)
Tel: + 43 1 5037244

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Návod k použití

Před použitím předplněného pera s přípravkem Besremi 500 mikrogramů si prosím přečtěte tuto příbalovou informaci. Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Váš lékař nebo lékárník Vám ukáže, jak máte pero používat.
Předplněné pero s přípravkem Besremi 500 mikrogramů lze použít pro injekční podání dávek 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 a 500 mikrogramů. Stejné pero může být použito dvakrát , pokud součet dvou dávek nepřekročí 500 mikrogramů. Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku potřebujete. Zaznamenejte si prosím datum podání injekce a dávku podle pokynů svého lékaře.

Uchovávejte pero v krabičce v chladničce.
Vyjměte pero z chladničky 15 minut před podáním injekce a nechte jej ohřát na pokojovou teplotu.
Pro podání injekce si najděte tiché a dobře osvětlené místo.

Pro podání injekce budete potřebovat:
• přípravek Besremi v předplněném peru,
• jehlu (typ: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm),
• alkoholový tampon (není součástí balení),
• náplast (volitelné, není součástí balení).

Přípravek Besremi v předplněném peru se dodává se dvěma jehlami. Pro každou injekci vždy použijte novou jehlu.

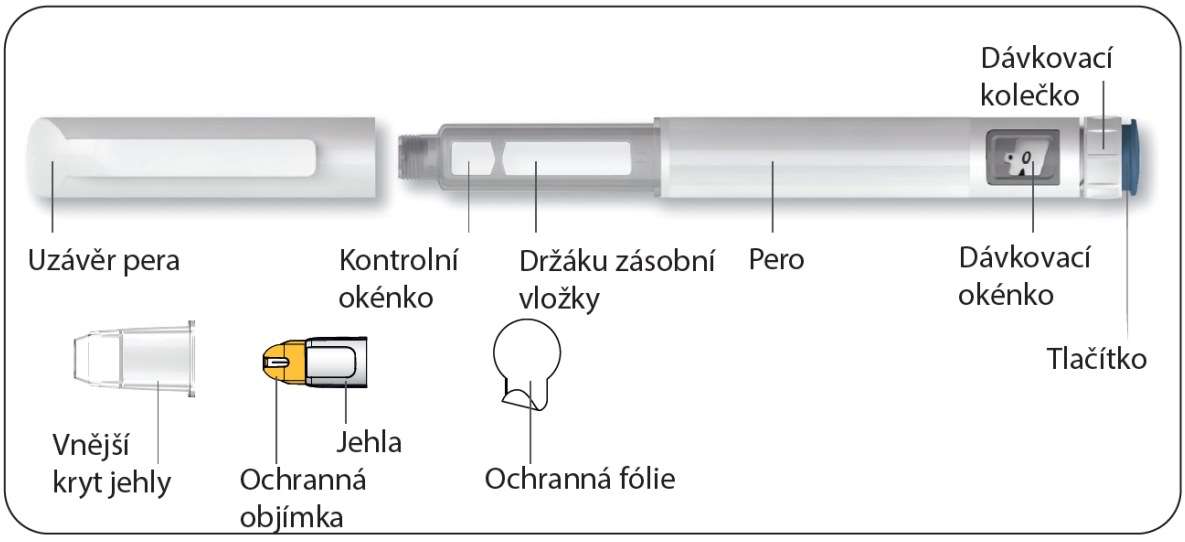
Poznámka: Pero je kompatibilní také s následující jehlou:

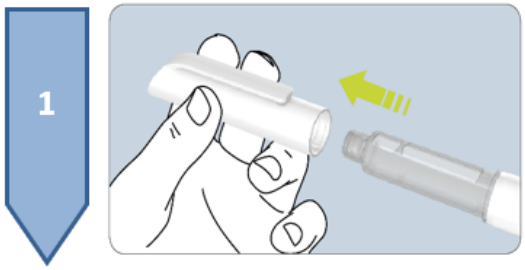
- Ultra-Fine nebo Micro-Fine nebo embecta 31G × 8 mm jehla pro injekční pera

Tuto jehlu lze zakoupit samostatně. Pokud chcete místo jehel přiložených v balení použít některou z těchto jehel, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

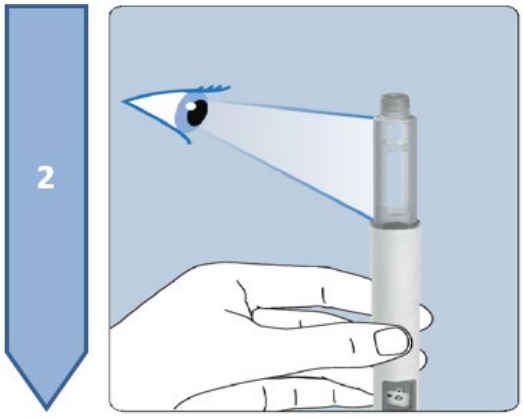
Nepoužívejte pero, pokud vypadá poškozeně. Pokud budete mít kdykoli během používání pera pocit, že jste pero mohl(a) poškodit (např. pokud Vám upadlo nebo byla použita nadměrná síla), pero dále nepoužívejte. Vezměte si nové pero a začněte znovu.

Popis předplněného pera s přípravkem Besremi 500 mikrogramů

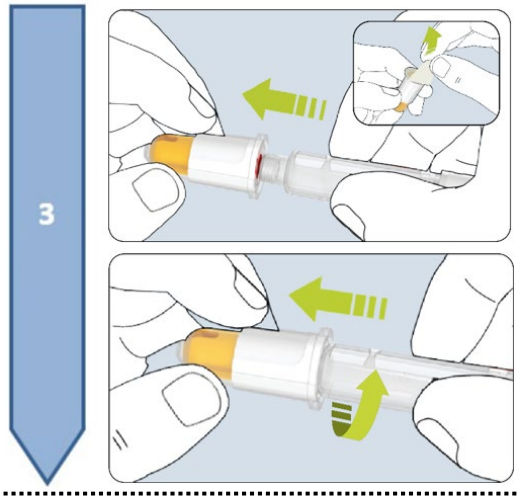




- Před použitím přípravku Besremi si umyjte ruce.
- Zkontrolujte, zda neuplynula doba použitelnosti přípravku.
- Sejměte z pera uzávěr.

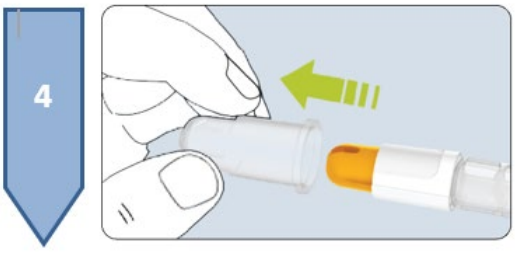


- Zkontrolujte roztok přes kontrolní okénka po stranách držáku zásobní vložky.
- Nepoužívejte pero, pokud je roztok zakalený, obsahuje částice nebo vločky nebo není bezbarvý až světle žlutý.

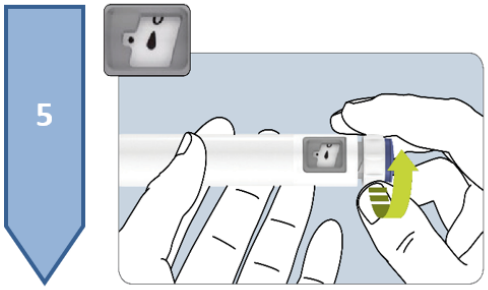


- Vezměte novou injekční jehlu a odstraňte z ní ochrannou fólii.
- Nasaďte pero rovně a symetricky na jehlu tak, aby se nevzpříčila a neohnula.
- Zkontrolujte, zda pevně sedí.

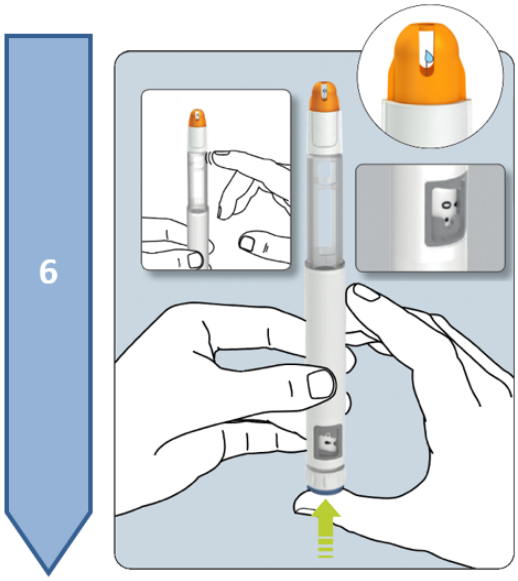
- Našroubujte jehlu na pero tak, že otáčíte perem ve směru hodinových ručiček jemným tlakem, dokud se nezastaví.



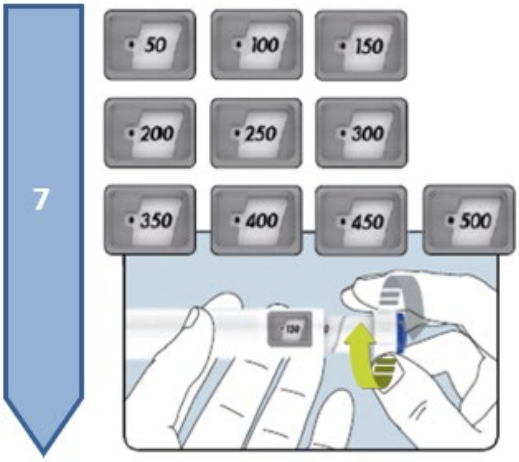
- Sejměte z jehly vnější kryt.
- Nenasazujte vnější kryt jehly zpět na jehlu, dokud jste si injekčně nepodal(a) lék. Nikdy se nedotýkejte hrotu jehly.
- V případě, že jste již jednou použil(a) předplněné pero s přípravkem Besremi 500 mikrogramů a používáte ho podruhé pokračujte přímo krokem 7.
- Pokud používáte toto pero poprvé, pokračujte s přípravou pera podle kroku 5.



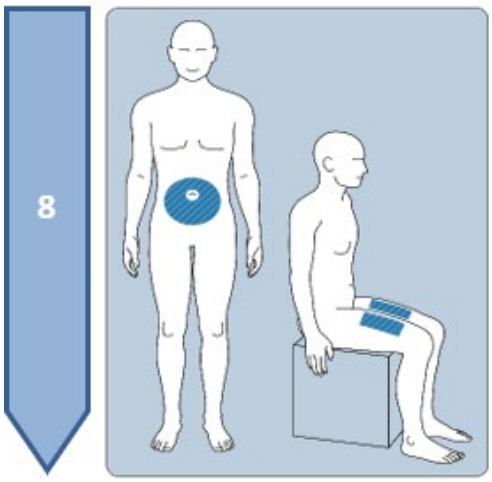
- Pokud toto pero používáte poprvé, připravte ho k aplikaci otáčením dávkovacího kolečka, dokud v okénku neuvidíte obrázek „kapky“ a tečku. Obrázek „kapky“ musí být v dávkovacím okénku na stejné úrovni jako tečka.



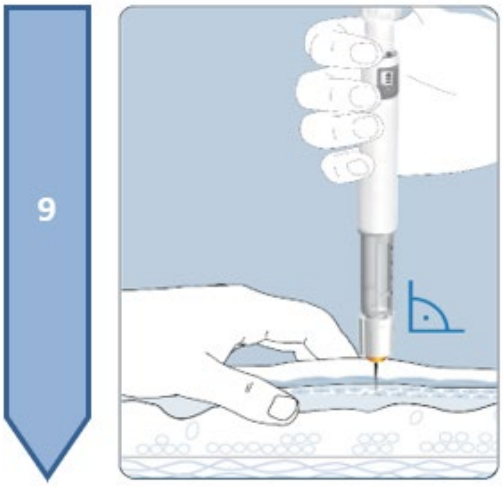
- Držte pero tak, aby jehla směřovala nahoru a ujistěte se, že dávkovací okénko směřuje k Vám.
- Injekční jehla nesmí směřovat k Vašemu obličeji ani k obličeji nikoho jiného.
- Jemně prsty poklepejte na pero (držák zásobní vložky), aby se vzduchové bublinky mohly dostat do horní části držáku zásobní vložky.
- Stiskněte tlačítko palcem, dokud značka „0“ nebude v rovině s tečkou v dávkovacím okénku.
- Uvidíte změny v okénku mezi kapkou a číslicí 0. Při pohybu tlačítka uslyšíte tiché cvakání.
- Pokud se podíváte přes malý otvor na vrcholku oranžové ochranné objímky, na špičce jehly byste měl(a) vidět kapku tekutiny.
- Pokud na špičce jehly nevidíte kapku, opakujte kroky 5 a 6 až šestkrát, dokud se kapka neobjeví.
- Pokud nevidíte kapku ani po sedmé, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.



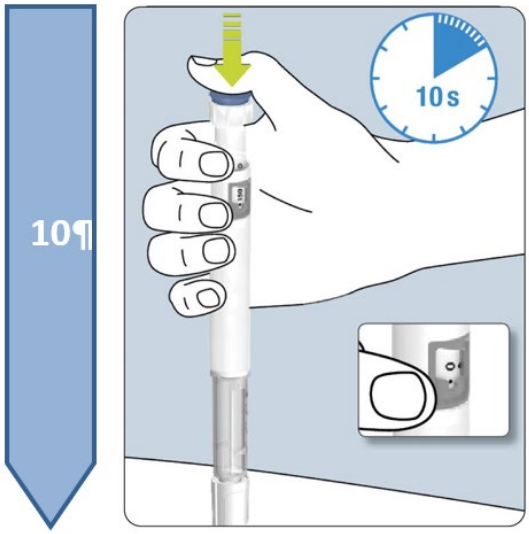
- Nastavte dávku doporučenou lékařem otáčením dávkovacího kolečka, dokud předepsaná dávka nebude viditelná. Zvolená dávka musí být v rovině s tečkou v dávkovacím okénku. Pokud to bude nezbytné, dávku opravte otočením dávkovacího kolečka nahoru a dolů.
- Pokud nemůžete požadovanou dávku nastavit otočením dávkovacího kolečka, v peru možná není dostatečné množství léku. Nevyvíjejte na pero další sílu.
  Místo toho použijte nové pero.



- Před podáním injekce kůži v místě vpichu vydezinfikujte alkoholovým tamponem.
- Před podáním injekce nechte místo oschnout.
- Lék si musíte injekčně podat subkutánně (tj. pod kůži). Váš lékař Vám řekne, kam si máte injekci léku podat.
- Možným místem vpichu je břicho (ve vzdálenosti větší než pět centimetrů od pupku) nebo stehno.
- Pokud potřebujete dvě pera, použijte pro každé pero jiné místo (např. vpravo nebo vlevo od pupku nebo pravé či levé stehno).
- Neaplikujte injekci do míst, kde je kůže podrážděná, zarudlá, zhmožděná, infikovaná nebo nějak zjizvená.

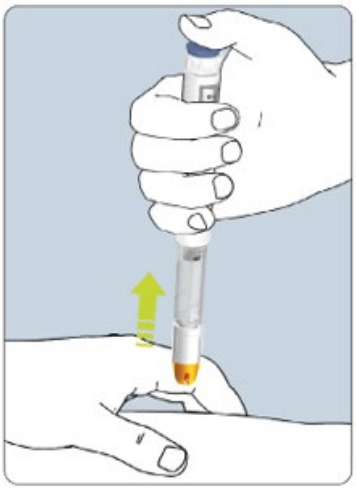


- Držte pero tak, aby bylo během podání injekce viditelné dávkovací okénko a štítek.
- Zvedněte záhyb kůže mezi palcem a ukazováčkem.
- Vpíchněte jehlu pod úhlem 90 stupňů tak hluboko, že oranžová ochranná objímka na jehle již nebude vidět.



- Stiskněte tlačítko úplně dolů, dokud značka „0“ nebude v rovině s tečkou v dávkovacím okénku.
- Tichý cvakavý zvuk ustane po dokončení injekce.
- Držte tlačítko stlačené a udržujte jehlu vpíchnutou v kůži.
- Počítejte pomalu do 10. Během injekce pero nezvedejte ani jím nepohybujte.
- Pokud je jehla vyjmuta dříve, můžete vidět proud roztoku vytékající ze špičky jehly. Pokud tomu tak je, není podána celá dávka.

11

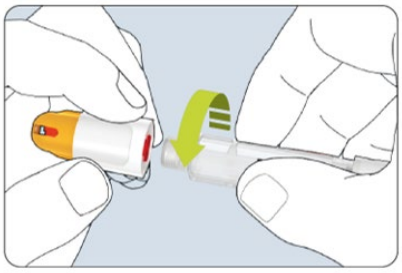


- Opatrně vytáhněte jehlu z kůže tahem rovně nahoru.
- Udržujte místo podání injekce čisté, dokud se malá ranka po injekci neuzavře. V případě potřeby místo přelepte náplastí.

Poznámka:

- Oranžová ochranná objímka se automaticky uzamkne a pro Vaši ochranu bude nyní jehlu zakrývat viditelný blokovací indikátor (červený). Pokud tomu tak není, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Po vyjmutí jehly může na pokožce zůstat malá kapička tekutiny. To je normální a neznamená to, že jste si podal(a) nízkou dávku.

12

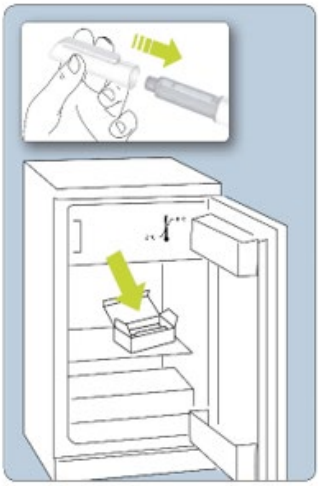


- Otáčejte perem proti směru hodinových ručiček a jehlu a náležitým způsobem zlikvidujte.

Poznámka:

- Jakmile je jehla odšroubována, je zespodu přikryta dalším červeným uzavíracím indikátorem pro zajištění vyšší bezpečnosti.

13



Poznámka: Pevně nasaďte uzávěr zpět na pero.

Opakované použití pera:

- Váš lékař Vám sdělí, zda můžete použít pero pro druhou injekci. Pokud tomu tak je, vložte pero zpět do krabičky a uložte ji do chladničky pro další použití. Nepoužívejte pero po 30 dnech.

Likvidace pera a jehly:

- Po použití pero a jehlu zlikvidujte v souladu s místními předpisy nebo podle pokynů lékaře nebo lékárníka.