

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας  
Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη, τα οποία αντιστοιχούν σε 500 μικρογραμμάρια/ml.

Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη, τα οποία αντιστοιχούν σε 1.000 μικρογραμμάρια/ml.

Η περιεκτικότητα υποδεικνύει την ποσότητα του τμήματος της ιντερφερόνης άλφα-2β στην ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η πεγκυλίωση.

Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β προκύπτει από την ομοιοπολική σύζευξη της πρωτεΐνης ιντερφερόνη άλφα-2β, που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα *Escherichia coli*, με τμήμα μορίου μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλης (mPEG).

Η δραστηριότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με τη δραστηριότητα άλλης πεγκυλιωμένης ή μη-πεγκυλιωμένης πρωτεΐνης της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας (βλ. παράγραφο 5.1).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 10 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (ενέσιμο).

Διαυγές, άχρωμο προς ανοικτό κίτρινο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Besremi ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας (polycythaemia vera, PV) σε ενήλικες ασθενείς χωρίς συμπτωματική σπληνομεγαλία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της αγωγής θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της νόσου.

### Δοσολογία

#### *Φάση τιτλοδότησης*

Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 100 μικρογραμμάρια (ή 50 μικρογραμμάρια για ασθενείς που λαμβάνουν άλλη κυτταρομειωτική θεραπεία). Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά κατά 50 μικρογραμμάρια κάθε δύο εβδομάδες (παράλληλα, η άλλη κυτταρομειωτική αγωγή θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά, αναλόγως), μέχρι να σταθεροποιηθούν οι αιματολογικές παράμετροι (αιματοκρίτης < 45%, αιμοπετάλια < 400 x 10<sup>9</sup>/l και λευκοκύτταρα < 10 x 10<sup>9</sup>/l). Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 500 μικρογραμμάρια, χορηγούμενα με ένεση κάθε δύο εβδομάδες. Η φλεβοτομή ως θεραπεία διάσωσης για την κανονικοποίηση της υπεργλοιότητας του αίματος ενδέχεται να είναι απαραίτητη.

#### *Φάση συντήρησης*

Η δόση στην οποία θα επιτευχθεί σταθεροποίηση των αιματολογικών παραμέτρων θα πρέπει να συνεχίσει να χορηγείται κάθε δύο εβδομάδες για τουλάχιστον 1,5 χρόνο. Μετά από αυτό το διάστημα, μπορεί να προσαρμοστεί η δόση και/ή να παραταθεί το μεσοδιάστημα χορήγησης έως τις τέσσερις εβδομάδες, ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή.

Αν εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία, θα πρέπει να μειωθεί η χορηγούμενη δόση ή να διακοπεί προσωρινά η θεραπεία, μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατόπιν, θα πρέπει να ξαναρχίσει η θεραπεία, με δόση χαμηλότερη από τη δόση που προκάλεσε τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αν παρατηρηθεί αύξηση στις τιμές των αιματολογικών παραμέτρων (αιματοκρίτης, αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα), η δόση και/ή το μεσοδιάστημα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμοστούν εξατομικευμένα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (δηλ., σταδίου A κατά Child-Pugh), έχει αποδειχθεί ασφαλές ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ενήλικες ασθενείς με ελαφρά ηπατική δυσλειτουργία.

Η χρήση ιντερφερόνης άλφα δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (δηλ., σταδίου B ή C κατά Child-Pugh) και αντενδείκνυται για αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Όταν η αύξηση στα επίπεδα ηπατικών ενζύμων είναι προοδευτική και επιμένουσα, η δόση θα πρέπει να μειώνεται. Εάν η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική παρά τη μείωση της δόσης, ή εάν υπάρχουν ενδείξεις ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, έχει αξιολογηθεί το φαρμακοκινητικό προφίλ άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α και πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2β) (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ενήλικες ασθενείς με ελαφρά (GFR 60-89 ml/min) ή μέτρια (GFR 30-59 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με βαριά (GFR 15-29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, συνιστάται μειωμένη αρχική δόση ροπεγκιντερφερόνης

άλφα-2β ίση με 50 μικρογραμμάρια. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της συνιστώμενης δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β για την έναρξη θεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παχύσαρκοι ή ελλιποβαρείς ασθενείς*

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει προσδιοριστεί σε παχύσαρκους και ελλιποβαρείς ασθενείς. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για προσαρμογή της δόσης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β για αυτούς τους ασθενείς.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Besremi σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση. Το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία και μπορεί να χορηγηθεί από ιατρό, νοσηλεύτη, συγγενικό πρόσωπο του ασθενή ή και από τον ίδιο τον ασθενή, εφόσον έχουν εκπαιδευτεί στη χορήγηση υποδόριων ενέσεων με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα. Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η συνιστώμενη θέση ένεσης είναι το δέρμα της κοιλιάς, σε απόσταση τουλάχιστον 5 εκατοστών γύρω από τον ομφαλό, ή ο μηρός. Μην κάνετε την ένεση σε περιοχές του δέρματος όπου υπάρχει ερεθισμός, ερυθρότητα, μώλωπες, μόλυνση ή ουλές. Η πένα μπορεί να ρυθμιστεί ανά διαβαθμίσεις των 50 μικρογραμμάρια, ώστε να χορηγεί δόσεις των 50 έως 250 μικρογραμμάρια ή των 50 έως 500 μικρογραμμάρια.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Προϋπάρχουσα νόσος του θυρεοειδούς, εκτός εάν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με συμβατική αγωγή
- Παρουσία ή ιστορικό βαριάς ψυχιατρικής διαταραχής, και ιδιαιτέρως βαριάς κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού ή απόπειρας αυτοκτονίας
- Βαριά προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος (δηλ., μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ( $\geq$  στάδιο 2 κατά NYHA), σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, σημαντική στένωση στεφανιαίας αρτηρίας, ασταθής στηθάγχη), ή πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Ιστορικό ή παρουσία αυτοάνοσου νοσήματος
- Ανοσοκατεσταλμένοι λήπτες μοσχεύματος
- Συνδυασμός με τελμπιβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.5)
- Μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος (B ή C κατά Child-Pugh)
- Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Φάση τιτλοδότησης δόσης

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη φάση τιτλοδότησης της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β (βλ. παράγραφο 4.2) καταλήγει σε παρατεταμένο χρόνο για την επίτευξη της εξατομικευμένης βέλτιστης δόσης σε σύγκριση με την υδροξυκαρβαμίδα. Σε μια κλινική μελέτη για την ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία, η λήξη της φάσης μέσης εξατομικευμένης τιτλοδότησης για τη ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β επιτεύχθηκε μετά από περίπου 3,7 μήνες, ενώ για την υδροξυκαρβαμίδα μετά από περίπου 2,6 μήνες θεραπείας. Επομένως, άλλα προϊόντα (π.χ., υδροξυκαρβαμίδα) ενδεχομένως να είναι προτιμότερα σε ασθενείς για τους οποίους είναι απαραίτητη η πρόωμη μείωση σε αυξημένες τιμές αίματος προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν θρόμβωση και αιμορραγία.

Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοδότησης, η αποτελεσματικότητα να μειωθεί ο καρδιαγγειακός και ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος της υποκείμενης νόσου ενδεχομένως να μην τεκμηριωθεί πλήρως. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοδότησης. Γενικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβάνοντας προσδιορισμό του επιπέδου αιματοκρίτη, αριθμού λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά και μετά την επίτευξη της εξατομικευμένης βέλτιστης δόσης. Η φλεβοτομή ως θεραπεία διάσωσης για την κανονικοποίηση της υπεργλοιότητας του αίματος ενδέχεται να είναι απαραίτητη.

### Ενδοκρινικό σύστημα

Πριν ξεκινήσει η αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, εάν προϋπάρχει νόσος του θυρεοειδούς, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και να ελέγχεται με συμβατική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς που θα εμφανίσουν συμπτώματα ενδεικτικά δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς στη διάρκεια της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, θα πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Αν τα επίπεδα της TSH μπορούν να ελεγχθούν ώστε να παραμένουν στο φυσιολογικό εύρος, η αγωγή μπορεί να συνεχιστεί.

Στη διάρκεια αγωγής με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που έχουν την πάθηση και δεν μπορούν να ελεγχθούν αποτελεσματικά με φαρμακευτικά προϊόντα δεν θα πρέπει να ξεκινήσουν αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την πάθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής και δεν μπορούν να ελεγχθούν με φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακόψουν την αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

### Κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαιτέρως κατάθλιψη, έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β κατά το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ, μεταξύ των οποίων αυτοκτονικός ιδεασμός, απόπειρα αυτοκτονίας, επιθετικότητα, διπολική διαταραχή, μανία και σύγχυση έχουν παρατηρηθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών και, εάν εμφανίσουν παρόμοια συμπτώματα, θα πρέπει να εξασφαλίζεται θεραπευτική αντιμετώπιση από τον θεράποντα ιατρό. Εάν επιδεινωθούν τα ψυχιατρικά συμπτώματα, συνιστάται η διακοπή της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με παρουσία ή ιστορικό βαριάς ψυχιατρικής διαταραχής, και ιδιαιτέρως βαριάς κατάθλιψης, αυτοκτονικού ιδεασμού, ή απόπειρας αυτοκτονίας (βλ. Παράγραφο 4.3).

### Καρδιαγγειακό σύστημα

Καρδιακά συμβάματα όπως καρδιομυοπάθεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολπική μαρμαρυγή και ισχαιμικές διαταραχές των στεφανιαίων αρτηριών έχουν συσχετιστεί με την αγωγή με ιντερφερόνης άλφα (βλ. Παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές διαταραχές ή ιστορικό καρδιαγγειακών διαταραχών συνιστάται να παρακολουθούνται στενά στη διάρκεια της θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και σε ασθενείς που έχουν υποστεί πρόσφατα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. Παράγραφο 4.3).

### Αναπνευστικό σύστημα

Διαταραχές του αναπνευστικού όπως πνευμονική διήθηση, πνευμονίτιδα, πνευμονία, ή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχουν παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που θα εκδηλώσουν αναπνευστικά συμπτώματα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και, αν χρειάζεται, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

### Οπτικό σύστημα

Σοβαρές οφθαλμολογικές διαταραχές όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, αιμορραγία του αμφιβληστροειδή, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδή, αποκόλληση του αμφιβληστροειδή και απόφραξη αρτηρίας ή φλέβας του αμφιβληστροειδή που μπορεί να προκαλέσουν τύφλωση έχουν παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, ιδιαιτέρως οι ασθενείς με διαταραχές που σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως σακχαρώδη διαβήτη ή υπέρταση. Κάθε ασθενής που παραπονείται για μείωση ή απώλεια όρασης, ή αναφέρει οποιοδήποτε άλλο οφθαλμολογικό σύμπτωμα, θα πρέπει να υποβάλλεται αμέσως σε οφθαλμολογική εξέταση. Αν ο ασθενής εκδηλώσει νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

### Οξεία υπερευαισθησία

Σοβαρές, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ., κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμα, αναφυλαξία) έχουν παρατηρηθεί σπανίως κατά την αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα. Εάν συμβεί αυτό, η θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται αμέσως η κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Τα παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της αγωγής.

### Ηπατική λειτουργία

Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα έχει συσχετιστεί με ηπατοτοξικότητα που χαρακτηρίζεται από πιθανώς σημαντικές αυξήσεις σε ηπατικά ένζυμα. Ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς προσβεβλημένους από του ιό της ηπατίτιδας C αναφέρθηκε με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυξήσεις στα επίπεδα της ALT ( $\geq 3$  φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού), της AST ( $\geq 3$  φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού), της στη GGT ( $\geq 3$  φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού) και της χολερυθρίνης ( $> 2$  φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Αυτές οι αυξήσεις ήταν ως επί το πλείστον παροδικές και συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί ηπατικές διαταραχές μετά από μακροχρόνια αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς υπό μακροχρόνια αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία. Η θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται όταν, παρά τη μείωση της δόσης, η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι προοδευτική και κλινικά σημαντική. Σε ασθενείς που εκδηλώνουν σημεία άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης κατά τη θεραπεία, η αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος (βλ. παράγραφο 4.3).

### Νεφρική λειτουργία

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται, ανεξάρτητα από τη δόση έναρξης και τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Αν παρουσιαστεί έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας στη διάρκεια της θεραπείας, η

αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα πρέπει να διακόπτεται. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών, σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ιντερφερόνης άλφα (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στα δόντια και στους βλεννογόνους του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν επιμελώς τα δόντια τους δύο φορές την ημέρα και να κάνουν τακτικά οδοντιατρικό έλεγχο.

#### Δερματολογικές διαταραχές

Η χρήση ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σχετίζεται με δερματολογικές διαταραχές (κνησμός, αλωπεκία, εξάνθημα, ερύθημα, ψωρίαση, ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, υπερκεράτωση, υπερίδρωση). Αν εμφανιστούν δερματολογικές διαταραχές, ή επιδεινωθούν, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

#### Έκδοχα

Το Besremi περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Μεγάλες δόσεις πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και μόνον εάν είναι απαραίτητο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του κινδύνου συσσώρευσης και τοξικότητας (μεταβολική οξέωση).

Το Besremi περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, δηλαδή θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ένζυμα που εμπλέκονται στον καταβολισμό των πρωτεϊνών θεωρείται ότι συμμετέχουν στον μεταβολισμό της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Η συμμετοχή των πρωτεϊνών μεταφοράς στην απορρόφηση, την κατανομή και την αποβολή της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν είναι γνωστή. Έχει καταδειχθεί ότι η ιντερφερόνη άλφα επηρεάζει τη δραστηριότητα των ισοενζύμων CYP1A2 και CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

#### *Μελέτες αλληλεπίδρασης για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα*

Η συγχορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α με τελμιβουδίνη σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Η θεραπεία με συνδυασμό τελμιβουδίνης και ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η χορήγηση 180 μικρογραμμαρίων πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες σε υγιή άτομα (άρρενες) δεν έδειξε καμία επίδραση στο φαρμακοκινητικό προφίλ της μεφαιντοΐνης, δαψόνης, δεβρισκοΐνης και τολβουταμίδης, υποδεικνύοντας ότι η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α δεν έχει καμία επίδραση στην *in vivo* μεταβολική δραστηριότητα των ισοενζύμων 3A4, 2C9, 2C19 και 2D6 του κυτοχρώματος P450 (CYP). Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση 25% στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για τη θεοφυλλίνη (υπόστρωμα CYP1A2), υποδεικνύοντας ότι η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α είναι αναστολέας της δραστηριότητας του CYP1A2.

Η συγχορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β δεν έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση με τις ουσίες τολβουταμίδη (υπόστρωμα CYP2C9), μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4), δαψόνη

(υπόστρωμα N-ακετυλοτρανσφεράσης), ενώ έδειξε μέτρια αύξηση της έκθεσης στην καφεΐνη (υπόστρωμα CYP1A2) και στη δεσιπραμίνη (υπόστρωμα CYP2D6).

Συνεπώς, η συγχορήγηση ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β με υποστρώματα του CYP1A2 θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, κυρίως με ουσίες που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, όπως είναι η θεοφυλλίνη και η μεθαδόνη. Ομοίως, συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση υποστρωμάτων του CYP2D6 (π.χ., βορτιοξετίνη, ρισπεριδόνη) σε συνδυασμό με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ενδέχεται να αναστείλει τη δραστηριότητα των ενζύμων CYP1A2 και CYP2D6 και συνεπώς μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων στο αίμα.

Δεν θα πρέπει να απαιτείται προσαρμογή στη δόση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β όταν χορηγείται παράλληλα με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω των CYP2C9/19, CYP3A4 ή της N-ακετυλοτρανσφεράσης.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς/χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, εκτός εάν έχουν λάβει άλλες οδηγίες από τον ιατρό.

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση ιντερφερόνης άλφα σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Επειδή η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β μπορεί να έχει την ίδια επίδραση, το Besremi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Besremi λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β στη γονιμότητα γυναικών ή ανδρών.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Besremi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, υπνηλία ή ψευδαισθήσεις (βλ. παράγραφο 4.8) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Besremi, θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**



## Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λευκοπενία (20,2%), θρομβοπενία (18,5%), αρθραλγία (13,5%), κόπωση (12,4%), αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (11,2%), γριπώδης συνδρομή (11,2%), μυαλγία (10,7%), αναιμία (9,6%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (8,4%), ουδετεροπενία (7,9%), πυρεξία (7,9%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (7,3%), κνησμός (6,8%), πόνος στα άκρα (6,7%), αλωπεκία (6,7%), κεφαλαλγία (6,2%), διάρροια (5,7%), αντίδραση της θέσης ένεσης (5,6%), ρίγη (5,1%), και ζάλη (5,1%).

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κατάθλιψη (1,1%), κολπική μαρμαρυγή (1,1%) και οξεία αγχώδης διαταραχή (0,6%).

## Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β σε 178 ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ομαδοποιηθεί ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα εμφάνισης ως (πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	συχνές	λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ρινίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος
	όχι συχνές	στοματικός έρπης, έρπης ζωστήρας, καντιντίαση του στόματος, ιγμορίτιδα, καντιντίαση του οισοφάγου, αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, κριθαράκι, ονυχομυκητίαση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	πολύ συχνές	λευκοπενία, θρομβοπενία
	συχνές	πανκυτταροπενία, ουδετεροπενία, αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	όχι συχνές	σαρκοείδωση
	πολύ σπάνιες	ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα <sup>#</sup>
	μη γνωστές	νόσος Vogt-Koyanagi-Harada <sup>#</sup> , οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας <sup>##</sup>
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	συχνές	υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα
	όχι συχνές	νόσος του Basedow, σακχαρώδης διαβήτης <sup>#</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	συχνές	υπερτριγλυκεριδαίμια, μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	συχνές	κατάθλιψη, επιθετικότητα <sup>#</sup> , αϋπνία, άγχος, μεταβολή διάθεσης, διακυμάνσεις συναισθηματικής διάθεσης, διαταραχές διάθεσης
	όχι συχνές	απόπειρα αυτοκτονίας <sup>#</sup> , αυτοκτονικός ιδεασμός <sup>#</sup> , συγχυτική κατάσταση <sup>#</sup> , οξεία στρεσογόνος διαταραχή, ψευδαισθήσεις, συναισθηματική δυσφορία, νευρική κατάσταση, εφιάλτες, ευερεθιστότητα
	σπάνιες	διπολική διαταραχή <sup>#</sup> , μανία <sup>#</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη, υπαισθησία, υπνηλία, παραισθησία
	όχι συχνές	πολυνευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, ριζίτιδα, ημικρανία, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, τρόμος, αύρα
	συχνές	ξηροφθαλμία

Οφθαλμολογικές διαταραχές	όχι συχνές	αιμορραγία του αμφιβληστροειδή <sup>#</sup> , εξιδρώματα του αμφιβληστροειδή <sup>#</sup> , προβλήματα όρασης, οπτική διαταραχή, θαμπή όραση, δυσφορία του οφθαλμού, έκζεμα βλεφάρων
	σπάνιες	αμφιβληστροειδοπάθεια <sup>#</sup> , οπτική νευροπάθεια <sup>#</sup> , απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας <sup>#</sup> , απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας <sup>#</sup>
	πολύ σπάνιες	τύφλωση <sup>#</sup>
	μη γνωστές	αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς <sup>#</sup>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	όχι συχνές	κώφωση, εμβοές, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	συχνές	κολπική μαρμαρυγή
	όχι συχνές	έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>#</sup> , κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ενδοκαρδιακός θρόμβος, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, καρδιαγγειακή διαταραχή
	σπάνιες	καρδιομυοπάθεια <sup>#</sup> , στηθάγχη <sup>#</sup>
	πολύ σπάνιες	ισχαιμία του μυοκαρδίου <sup>#</sup>
Αγγειακές διαταραχές	συχνές	μικροαγγειοπάθεια
	όχι συχνές	σύνδρομο Raynaud, υπέρταση, αιμάτωμα, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	συχνές	δύσπνοια
	όχι συχνές	πνευμονίτιδα, βήχας, επίσταξη, ερεθισμός του λαιμού
	πολύ σπάνιες	πνευμονική διήθηση <sup>#</sup>
	μη γνωστές	πνευμονική ίνωση <sup>#</sup> , πνευμονία <sup>#</sup> , πνευμονική αρτηριακή υπέρταση <sup>#*</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	συχνές	διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή διάταση, ξηροστομία
	όχι συχνές	γαστρίτιδα, διαταραχή του κοιλιακού τοιχώματος, μετεωρισμός, συχνές κενώσεις, οδυνοφαγία, αιμορραγία των ούλων
	μη γνωστές	οδοντικές διαταραχές <sup>#</sup> , περιοδοντική νόσος <sup>#</sup>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	πολύ συχνές	αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση
	συχνές	ηπατική διαταραχή, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
	όχι συχνές	ηπατοτοξικότητα, τοξική ηπατίτιδα, ηπατομεγαλία, πορφυρία μη οξεία
	σπάνιες	ηπατική ανεπάρκεια <sup>#</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	κνησμός, αλωπεκία, εξάνθημα, ερύθημα, ψωρίαση, ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, υπερκεράτωση, υπερίδρωση, ξηροδερμία
	όχι συχνές	αντίδραση φωτοευαισθησίας, απολέπιση του δέρματος, δυστροφία όνυχα
	μη γνωστές	αποχρωματισμός του δέρματος <sup>#</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	πολύ συχνές	αρθραλγία, μυαλγία
	συχνές	σύνδρομο Sjogren, αρθρίτιδα, πόνος στα άκρα, μυοσκελετικός πόνος, οστικός πόνος, μυϊκοί σπασμοί
	όχι συχνές	μυϊκή αδυναμία, αυχενάλγία, άλγος στη βουβωνική χώρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	όχι συχνές	αιμορραγική κυστίτιδα, δυσουρία, επιτακτική ούρηση, κατακράτηση ούρων

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	όχι συχνές	στυτική δυσλειτουργία, αιματοσπερμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πολύ συχνές	γριπώδης συνδρομή, κόπωση
	συχνές	πυρεξία, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, εξασθένηση, ρίγη, επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης, ερύθημα της θέσης ένεσης
	όχι συχνές	πόνος της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, ευαισθησία στις αλλαγές του καιρού
	μη γνωστές	υπέρχρωση γλώσσας <sup>#</sup>
Παρακλινικές εξετάσεις	συχνές	αντίσωμα κατά του θυρεοειδούς θετικό, αυξημένη θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος, αυξημένη θερμοκρασία σώματος, αντιπυρηνικό αντίσωμα θετικό, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, μειωμένο σωματικό βάρος
	όχι συχνές	αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος, θετική δοκιμασία Coombs

<sup>#</sup>Έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη άλφα.

\*Επισήμανση της κατηγορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη, βλ. παρακάτω Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

\*\*π.χ., κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμα, ή αναφυλαξία.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (καθώς και ο αριθμός των ασθενών, η συχνότητα επίπτωσης, ο βαθμός βαρύτητας, η αναγκαιότητα προσαρμογής της δόσης και η έκβαση) που αναφέρθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β.

**Πίνακας 1. Πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.**

ΑΕ > 10% Π.Ο.	N (%) N=178	IR	Βαθμός βαρύτητας κατά CTCAE ≥3 N (%)	Μείωση δόσης N (%)	Προσωρινή διακοπή φαρμακευτικό προϊόν N (%)	Οριστική διακοπή φαρμακευτικού προϊόντος N (%)	Ανάρρωση N (%)
Λευκοπενία	36 (20,2%)	21,2	3 (8, 3)	5 (13,9)	4 (11,1)	δ,α,	8 (22,2)
Θρομβοπενία	33 (18,5%)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	δ,α,	6 (18,2)
Αρθραλγία	24 (13,5%)	5,2	1 (4, 2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Κόπωση	22 (12,4%)	6,6	δ,α,	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση	20 (11,2%)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	δ,α,	δ,α,	4 (20,0)
Γριπώδης συνδρομή	20 (11,2%)	4,9	δ,α,	4 (20,0)	2 (10,0)	δ,α,	10 (50,0)
Μυαλγία	19 (10,7%)	6,0 3,5	δ,α,	2 (10,5)	1 (5,3)	δ,α,	9 (47,4)

Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 5 κατά CTCAE (θάνατος) για τους αναφερόμενους όρους. Αναφέρθηκε 1 ΑΕ βαθμού 4 (απειλητικά για τη ζωή ή που οδηγούν σε αναπηρία) για την αυξημένη γ-γλουταμιλοτρανσφεράση.

Συντμήσεις: CTCAE, κοινά κριτήρια ορολογίας για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, δ.α., δεν αναφέρθηκε, ΑΕ, ανεπιθύμητη ενέργεια, Π.Ο., προτιμώμενος όρος, IR, επίπτωση μέσου όρου ανεπιθύμητων ενεργειών ανά 100 ασθενείς τον χρόνο, N, αριθμός ασθενών.

N(%) αριθμός και ποσοστό ασθενών με δεδομένη ΑΕ

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος*

Έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές διαταραχές κατά τη χορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ιντερφερόνης άλφα, και έχουν επίσης αναφερθεί στο 15,7% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Οι πιο συχνές γαστρεντερικές διαταραχές που αναφέρθηκαν σε αυτές τις μελέτες είναι διάρροια (5,1%, συχνότητα επίπτωσης: 2,8 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο) και ναυτία (4,5%, συχνότητα επίπτωσης: 1,2 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο).

#### *ΚΝΣ*

Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, παρουσιάστηκαν δύο περιστατικά σοβαρής κατάθλιψης (1,1%, συχνότητα επίπτωσης: 0,4 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο). Οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως μετά την οριστική διακοπή του φαρμάκου. Ένας ασθενής, που παρουσίασε σοβαρή οξεία στρεσογόνο διαταραχή (0,6%, συχνότητα επίπτωσης: 0,2 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο) μέτριας βαρύτητας, ανάρρωσε πλήρως αφού μειώθηκε η δόση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Κατά τη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα έχουν αναφερθεί επιδράσεις στο ΚΝΣ που περιλαμβάνουν απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικό ιδεασμό, επιθετικότητα, διπολική διαταραχή, μανία και σύγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Καρδιαγγειακό σύστημα*

Στη διάρκεια αγωγής με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, παρουσιάστηκαν τρία περιστατικά κολπικής μαρμαρυγής (1,1%, συχνότητα επίπτωσης: 0,3 συμβάματα/100 ασθενείς τον χρόνο) βαρύτητας βαθμού 1 έως 3 σε δύο ασθενείς. Η αγωγή με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β συνεχίστηκε, και οι ασθενείς έλαβαν κατάλληλα φάρμακα για την αντιμετώπιση αυτών των συμβαμάτων. Οι ασθενείς ανάρρωσαν από τα δύο συμβάματα, ένα σύμβαμα ήταν συνεχιζόμενο κατά το χρόνο αξιολόγησής.

#### *Αναπνευστικό σύστημα*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) κατά τη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη από HIV, κίρρωση). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

#### *Οπτικό σύστημα*

Σοβαρές οφθαλμολογικές διαταραχές έχουν αναφερθεί κατά τη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, αιμορραγία του αμφιβληστροειδή, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδή, αποκόλληση του αμφιβληστροειδή και απόφραξη αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Στη διάρκεια του προγράμματος κλινικών μελετών, αναφέρθηκε ένα περιστατικό τυχαίας υπερδοσολογίας ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Ο ασθενής έλαβε 10 φορές υψηλότερη δόση έναρξης από τη συνιστώμενη και παρουσίασε συμπτώματα γριππώδους συνδρομής για τρεις ημέρες, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως μη σοβαρά. Ο ασθενής ανάρρωσε πλήρως με χορήγηση παρακεταμόλης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντίδοτο για το φαρμακευτικό προϊόν. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενή και συμπτωματική θεραπεία, εάν χρειάζεται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγερτικά, ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB15

Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β είναι μια ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2β συζευγμένη με δίκλωνο μόριο mPEG με βαθμό υποκατάστασης 1 mole πολυμερούς/mole πρωτεΐνης. Η μέση μοριακή μάζα είναι περίπου 60 kDa, εκ της οποίας τα 40 kDa συνιστούν το τμήμα του μορίου PEG.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ιντερφερόνη άλφα ανήκει στις ιντερφερόνες τύπου I, που εκδηλώνουν την κυτταρική τους συμπεριφορά με δέσμευση σε ειδικό διαμεμβρανικό υποδοχέα που ονομάζεται υποδοχέας ιντερφερόνης άλφα (IFNAR). Η δέσμευση στον υποδοχέα IFNAR εκκινεί μια αλληλουχία μεταγωγής σήματος, κατά την οποία ενεργοποιούνται διάφορες κινάσες, και ιδιαιτέρως η κινάση Janus 1 (JAK1) και η τυροσινκινάση 2 (TYK2), και οι πρωτεΐνες μορφοτροπέα σήματος και ενεργοποίησης της μεταγραφής (STAT). Η πυρηνική μετατόπιση των πρωτεϊνών STAT ελέγχει διαφορετικά προγράμματα γονιδιακής έκφρασης και έχει διάφορες κυτταρικές επιδράσεις. Έχει αποδειχθεί ότι η ιντερφερόνη άλφα έχει ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών και ανοβλαστικών πρόδρομων κυττάρων του μυελού, και ανταγωνίζεται τη δράση των αυξητικών παραγόντων και άλλων κυτοκινών που συμμετέχουν στην ανάπτυξη μυελοϊνώσεως. Αυτές οι δράσεις ενδέχεται να συμβάλλουν στα θεραπευτικά αποτελέσματα της ιντερφερόνης άλφα στην ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία.

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η ιντερφερόνη άλφα δύναται να μειώσει το φορτίο του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου *JAK2V617F* σε ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία (η σημειακή μετάλλαξη V617F στην κινάση JAK2 είναι χαρακτηριστική της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας και εντοπίζεται στο 95% περίπου των ασθενών).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε σχέση με την υδροξυκαρβαμίδη αξιολογήθηκε σε ανοικτή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης III (PROUD-PV) σε 254 ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία (PV) (τυχαιοποίηση 1:1). Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την προηγούμενη έκθεση σε υδροξυκαρβαμίδη, την ηλικία κατά τη διαλογή ( $\leq 60$  ή  $> 60$  ετών) και την παρουσία θρομβοεμβολικών συμβαμάτων στο παρελθόν. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των ασθενών στο στάδιο διαλογής για τη μελέτη PROUD-PV.**

	Σκέλος θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β (n=127)	Σκέλος θεραπείας ελέγχου (n=127)
<b>Ηλικία</b> Έτη*	58,5 ±10,81	57,9 ±13,10
<b>Φύλο</b> Γυναίκες n (%) Ανδρες n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
<b>Φυλή</b> Λευκή n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
<b>Διάρκεια PV (μήνες)*</b>	12,6 ±24,70	15,7 ±25,65

<b>Φορτίο αλληλόμορφου <i>JAK2V617F</i> (%)*</b>	41,9 ±23,49	42,8 ±24,14
<b>Αιματολογικές παράμετροι</b>		
Αιματοκρίτης (%)*	47,8 ±5,22	48,6 ±5,39
Αιμοπετάλια (10 <sup>9</sup> /l)*	537,7 ±273,08	516,8 ±254,43
Λευκοκύτταρα (10 <sup>9</sup> /l)*	11,5 ±4,76	11,9 ±4,88
<b>Παρουσία σπληνομεγαλίας</b>		
Όχι n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Ναι n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

\*οι τιμές αντιστοιχούν στη μέση τιμή ±SD.

Οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη (n=160) ή οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με υδροξυκαρβαμίδη (n=94) τυχαιοποιήθηκαν, προκειμένου να λάβουν ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ή υδροξυκαρβαμίδη. Η δόση αυξήθηκε σταδιακά ανάλογα με την ανταπόκριση της νόσου και την ανοχή (για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, από 50 σε 500 μικρογραμμάρια υποδορίως κάθε δύο εβδομάδες). Η μέση δόση μετά από 12 μήνες θεραπείας ήταν 382 (±141) μικρογραμμάρια για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

Η ανταπόκριση της νόσου (που ορίζεται ως αιματοκρίτης < 45% χωρίς φλεβοτομή [τουλάχιστον 3 μήνες από την τελευταία φλεβοτομή], αιμοπετάλια < 400 x 10<sup>9</sup>/l και λευκοκύτταρα < 10 x 10<sup>9</sup>/l μετά από 12 μήνες θεραπείας) ήταν 43,1% [53/123 ασθενείς] στο σκέλος της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β μετά από 12 μήνες θεραπείας.

Σε ανοικτή μελέτη επέκτασης, φάσης IIIb (CONTINUATION-PV) συμμετείχαν 169 ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πολυκυτταραιμία, οι οποίοι είχαν προηγουμένως ολοκληρώσει τη μελέτη PROUD-PV, ώστε να εκτιμηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β. Ενενήντα πέντε ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β (από 50 έως 500 μικρογραμμάρια, χορηγούμενα υποδορίως κάθε δύο, τρεις ή τέσσερις εβδομάδες). Οι μέσες δόσεις μετά από 36 και 72 μήνες θεραπείας (12μηνη διάρκεια θεραπείας στη μελέτη PROUD-PV και 24μηνη και 60μηνη διάρκεια θεραπείας στη μελέτη επέκτασης) ήταν 363 (±149) μικρογραμμάρια και 356 (±144) μικρογραμμάρια για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, αντίστοιχα.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4. Μετά από 72 μήνες θεραπείας, η ανταπόκριση της νόσου οριζόμενη μόνο ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ήταν 54,5% και το 39,8% των ασθενών παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση με βελτίωση του φορτίου της νόσου. Οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο φορτίο του αλληλόμορφου *JAK2V617F* (16,6%) και μεταβολή από τα αρχικά επίπεδα του *JAK2V617F* (-25,4%).

**Πίνακας 3. Ανταπόκριση νόσου μετά από 12 έως 72 μήνες θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.**

Ανταπόκριση της ασθένειας	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β			
	Ανταπόκριση N(%)			
	12 μήνες	24 μήνες <sup>1</sup>	36 μήνες <sup>2</sup>	72 μήνες <sup>3</sup>
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση <sup>α</sup>	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση <sup>α</sup> και βελτίωση φορτίου νόσου <sup>β</sup>	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

<sup>α</sup> ορίζεται ως αιματοκρίτης < 45% χωρίς φλεβοτομή (τουλάχιστον 3 μήνες από τελευταία φλεβοτομή), αιμοπετάλια < 400 x 10<sup>9</sup>/l και λευκοκύτταρα < 10 x 10<sup>9</sup>/l.

<sup>β</sup> ορίζεται ως βελτίωση των κλινικών σημείων που σχετίζονται με τη νόσο (κλινικά σημαντική σπληνομεγαλία) και των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο (μικροαγγειακές διαταραχές, κνησμός, κεφαλαλγία).

<sup>1</sup> 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 12μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης

<sup>2</sup> 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 24μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης

<sup>3</sup> 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 60μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης

Το μέσο φορτίο αλληλόμορφου *JAK2V617F* συνεχώς μειωνόταν καθ' όλη τη διάρκεια της βετούς θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, από το 42,8% της αρχικής τιμής (πριν τη θεραπεία στην PROUD-PV) στο 15,5% στους 72 μήνες.

**Πίνακας 4. Απόλυτες τιμές φορτίου αλληλόμορφου *JAK2V617F*(%) και μεταβολή από αρχικές τιμές στη μελέτη επέκτασης CONTINUATION-PV.**

Μήνας μελέτης	n	Μέση τιμή (± SD)	Αλλαγή από την αρχική τιμή
Αρχική τιμή	94	42,8 (±23,4)	-
M12	92	30,1 (±23,03)	-12,13 (±17,04)
M24 <sup>1</sup>	73	18,5 (±17,09)	-24,59 (±22,07)
M36 <sup>2</sup>	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (±24,39)
M72 <sup>3</sup>	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (±27,29)

<sup>1</sup> 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 12μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης

<sup>2</sup> 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 24μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης

<sup>3</sup> 12μηνη θεραπεία στη μελέτη PROUD-PV και 60μηνη θεραπεία στη μελέτη επέκτασης

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Besremi σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β από τον οργανισμό των ασθενών είναι παρατεταμένη και φθάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό μετά από 3 έως 6 ημέρες.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β κατόπιν υποδόριας χορήγησης δεν έχει διερευνηθεί σε ανθρώπους. Συνεπώς, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί έγκυρα η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα. Βάσει δεδομένων σε πιθήκους, είναι περίπου 80%, παρόμοια με την τιμή για την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α.

### Κατανομή

Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ανευρίσκεται κυρίως στην κυκλοφορία και το εξωκυττάριο υγρό, όπως διαπιστώνεται από τον όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_d$ ) που είναι 6,6 έως 17 λίτρα σε ασθενείς μετά από υποδόρια χορήγηση (δοσολογικό εύρος 50 – 450 μικρογραμμάρια). Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) ήταν 2,4 ng/ml (με δόση 50 – 80 μικρογραμμάρια) έως 49 ng/ml (με δόση 450 μικρογραμμάρια) και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ( $AUC_{0-t}$ ) κυμάνθηκε μεταξύ 28,5 ng.h\*ml (με δόση 50 – 80 μικρογραμμάρια) έως 552,6 ng.h\*ml (με δόση 450 μικρογραμμάρια) στους ασθενείς μετά από υποδόρια χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων παρατηρήθηκε με 25% και 35% για την AUC και την  $C_{max}$ , αντίστοιχα, σε υγιείς εθελοντές.

Σε ασθενείς που έλαβαν ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β σε διάστημα 2 εβδομάδων (400 – 500 μικρογραμμάρια, PK Ομάδα 1) ή σε διάστημα 4 εβδομάδων (100 – 500 [μέση τιμή 350] μικρογραμμάρια, PK Ομάδα 2) σε σταθεροποιημένη κατάσταση, ο μέσος όγκος  $V_{dss}$  ήταν 10,7 L στην

PK Ομάδα 1 και 18,3 L στην PK Ομάδα 2. Στην PK Ομάδα 1, η μέση  $C_{max,ss}$  ήταν 28,26 ng/mL, η  $AUC_{tau,ss}$  ήταν 7504,0 ng\*h/mL και η  $C_{min}$  ήταν 14,52 ng/mL. Στην PK Ομάδα 2, η μέση  $C_{max,ss}$  ήταν 18,82 ng/mL, η  $AUC_{tau,ss}$  ήταν 6021,3 ng\*h/mL και η  $C_{min}$  ήταν 2,10 ng/mL.

Από μελέτες ισοζυγίου μάζας, κατανομής στους ιστούς και ολόσωμες αυτοραδιογραφίες σε αρουραίους, φαίνεται ότι ένα παρόμοιο φαρμακευτικό προϊόν ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) κατανέμεται στο ήπαρ, στους νεφρούς και στον μυελό των οστών, επιπρόσθετα με την υψηλή συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Η προσκόλληση της ιντερφερόνης άλφα-2β σε τμήμα του μορίου διακλαδισμένης πολυαιθυλενογλυκόλης υψηλής μοριακής μάζας (40 kDa) θεωρείται ο κύριος λόγος για τις διαφορές στην αποβολή σε σχέση με τις μη πεγκυλιωμένες ιντερφερόνες. Μελέτες σε αρουραίους με παρόμοιο φαρμακευτικό προϊόν ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) έδειξαν ότι αποβάλλεται κυρίως από τον ηπατικό μεταβολισμό. Η ίδια οδός αποβολής θεωρείται πιθανή και για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.

Μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α σε ανθρώπους έδειξαν μέτρια ανασταλτική δράση σε υποστρώματα που μεταβολίζονται από τα CYP1A2 και CYP2D6 (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αποβολή

Η αποβολή της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως. Μελέτες με παρόμοιο φαρμακευτικό προϊόν ιντερφερόνης άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) έδειξαν ότι ο νεφρός είναι βασικό όργανο για την απέκκριση ραδιοσημασμένων μεταβολικών προϊόντων (μελέτη σε αρουραίους) και ότι η συστηματική κάθαρση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α στους ανθρώπους είναι περίπου 100 φορές χαμηλότερη από εκείνη της φυσικής, μη πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α.

Μετά από υποδόρια χορήγηση πολλαπλών δόσεων (δοσολογικό εύρος 50 – 500 μικρογραμμάρια), ο τελικός χρόνος ημιζωής της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ασθενείς είναι περίπου 6 έως 10 ημέρες, και η κάθαρση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β είναι 0,023 έως 0,066 l/ώρα.

Η συμμετοχή των πρωτεϊνών μεταφοράς στην απορρόφηση, την κατανομή, και την αποβολή της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν είναι γνωστή.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στο δοσολογικό εύρος από 24 έως 270 μικρογραμμάρια, η  $C_{max}$  της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση, στο πλαίσιο φαρμακοκινητικής μελέτης σε υγιή άτομα. Παρατηρήθηκε αύξηση της έκθεσης υψηλότερη από την αναλογική. Η μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων για την ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ήταν 35% ( $C_{max}$ ) και 25% (AUC).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Έχουν δημοσιευτεί συγκρίσιμο προφίλ έκθεσης και φαρμακοκινητικής για ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ιντερφερόνη άλφα (πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α) σε ασθενείς με κίρρωση (βαθμού A κατά Child-Pugh) και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς. Δεν έχει αξιολογηθεί το φαρμακοκινητικό προφίλ σε ασθενείς ηπατική δυσλειτουργία αυξημένης βαρύτητας.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Το φαρμακοκινητικό προφίλ σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) έχει αξιολογηθεί μόνο για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα.



Ασθενείς με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία, που λάμβαναν 180 μικρογραμμάρια πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μία φορά την εβδομάδα, παρουσίασαν συγκρίσιμα ή 60% υψηλότερα επίπεδα έκθεσης του φαρμάκου στο πλάσμα, αντίστοιχα, σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Σε 13 ασθενείς με ESRD που έχρηζαν χρόνιας αιμοκάθαρσης, η χορήγηση 135 μικρογραμμάρια πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2α μία φορά την εβδομάδα οδήγησε σε 34% χαμηλότερη έκθεση στο φάρμακο σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν εφάπαξ δόση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β ίση με 1,0 μικρογραμμάριο/kg έδειξαν αυξημένη συσχέτιση των παραμέτρων  $C_{max}$ , AUC και χρόνου ημιζωής με τον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Μετά από πολλαπλές δόσεις πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β (1,0 μικρογραμμάριο/kg χορηγούμενο υποδόρια κάθε εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες), η κάθαρση της πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2β μειώθηκε κατά μέσο όρο 17% και 44% σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με βάση τα δεδομένα για την εφάπαξ δόση, η κάθαρση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία που δεν έκαναν αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που έκαναν αιμοκάθαρση.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής για τη χρήση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β σε ηλικιωμένα άτομα. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών PROUD-PV και CONTINUATION-PV σχετικά με την έκθεση στο φάρμακο, τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση και την ανοχή, δεν θεωρείται απαραίτητο να προσαρμοστεί η δόση ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β για έναρξη της θεραπείας σε ηλικιωμένα άτομα.

### Παχύσαρκοι ή ελλιποβαρείς ασθενείς

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β δεν έχει προσδιοριστεί σε παχύσαρκους και ελλιποβαρείς ασθενείς.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ιντερφερόνες άλφα προκαλούν αποβολή του εμβρύου σε πρωτεύοντα θηλαστικά και αναμένεται ότι η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β θα έχει παρόμοια δράση. Η επίδραση στη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί.

Δεν είναι γνωστό εάν η δραστική ουσία του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνεται στο γάλα των πειραματόζωων ή στο ανθρώπινο γάλα (βλ. παράγραφο 4.6).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο χλωριούχο  
Νάτριο οξικό, άνυδρο  
Οξικό οξύ, παγόμορφο  
Βενζυλική αλκοόλη  
Πολυσορβικό 80

Υδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

3 χρόνια

Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

3 χρόνια

### Μετά την πρώτη χρήση

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να φυλαχθεί το μέγιστο για 30 ημέρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C), εφόσον η πένα είναι κλειστή με το καπάκι και φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Η προγεμισμένη πένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί έως δύο φορές μέσα σε αυτό το διάστημα των 30 ημερών. Κάθε ποσότητα φαρμακευτικού προϊόντος που απομένει μέσα στην προγεμισμένη πένα μετά τη δεύτερη χρήση και/ή μετά 30 ημέρες θα πρέπει να απορρίπτεται.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι κατασκευασμένη από λευκό πολυπροπυλένιο, με γκριζό κουμπί πίεσης και επισήμανση της περιεκτικότητας «250 mcg/0,5 ml» με γκριζό χρώμα στην ετικέτα. Χορηγεί δόσεις 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg και 250 µg.

Το Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι διαθέσιμο σε 2 συσκευασίες:

- Συσκευασίες που περιέχουν 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και 2 βελόνες για ένεση
- Συσκευασίες που περιέχουν 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας και 6 βελόνες για ένεση

Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι κατασκευασμένη από λευκό πολυπροπυλένιο, με μπλε κουμπί πίεσης και επισήμανση της περιεκτικότητας «500 mcg/0,5 ml» με μπλε στην ετικέτα. Χορηγεί δόσεις 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg και 500 µg.

Κάθε συσκευασία του Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και 2 βελόνες για ένεση.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιλαμβάνει ένα φυσίγγιο (άχρωμο γυαλί τύπου 1) με γκρίζο έμβολο (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) και στεγανοποιημένο πώμα (αλουμίνιο) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό βρωμοβουτυλίου). Το φυσίγγιο είναι σφραγισμένο μέσα σε συσκευή έγχυσης τύπου πέννας. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Πριν από τη χρήση, η προγεμισμένη πένα θα πρέπει να αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C - 25 °C) για έως 15 λεπτά.

Δεδομένου ότι το Besremi είναι διάλυμα, δεν απαιτεί ανάδευση πριν από τη χρήση. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο, χωρίς ορατά σωματίδια.

Ελέγχετε πάντα την ετικέτα της προγεμισμένης πέννας πριν από κάθε ένεση, ώστε να αποφευχθούν λάθη στη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής μεταξύ του ενέσιμου διαλύματος Besremi 250 μικρογραμμάτων/0,5 ml και του ενέσιμου διαλύματος Besremi 500 μικρογραμμάτων/0,5 ml. Η προγεμισμένη πένα 250 μικρογραμμάτων/0,5 ml έχει γκρίζο κουμπί πίεσης. Η προγεμισμένη πένα 500 μικρογραμμάτων/0,5 ml έχει μπλε κουμπί πίεσης.

Πριν από κάθε ένεση, θα πρέπει να προσαρτάται προσεκτικά στην προγεμισμένη πένα μια καινούργια, αποστειρωμένη βελόνα, που παρέχεται μαζί με την προγεμισμένη πένα. Οι βελόνες πρέπει να απορρίπτονται αμέσως μετά τη χρήση.

Αν η προγεμισμένη πένα χρησιμοποιείται για πρώτη φορά, μπορείτε να προετοιμάσετε την πένα για την ένεση, γυρνώντας τον επιλογέα δοσολογίας μέχρι να εμφανιστεί το εικονίδιο της «σταγόνας» στη θυρίδα ενδείξεων δοσολογίας. Κρατήστε την προγεμισμένη πένα με την αιχμή της βελόνας προς τα πάνω και κτυπήστε απαλά με τα δάκτυλά σας την πένα, ώστε αν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα να ανέβουν προς τη βελόνα. Μετά, πατήστε επανειλημμένα το κουμπί πίεσης μέχρι να εμφανιστεί η ένδειξη «0» στη θυρίδα ενδείξεων. Αυτό μπορεί να επαναληφθεί έως έξι φορές. Μόλις εμφανιστεί μια μικρή σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας, η προγεμισμένη πένα και η βελόνα λειτουργούν σωστά.

Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανά διαβαθμίσεις των 50 μικρογραμμάτων, περιστρέφοντας τον επιλογέα δοσολογίας. Αν η πένα δεν μπορεί να ρυθμιστεί σε ορισμένη δόση, ενδέχεται να μην έχει απομείνει επαρκής ποσότητα του φαρμάκου μέσα στην πένα, οπότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί καινούργια πένα.

Η βελόνα πρέπει να εισαχθεί στο δέρμα. Το κουμπί πίεσης θα πρέπει να πατηθεί πλήρως και να κρατηθεί πατημένο για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν αφαιρεθεί η βελόνα.

Για να αποτραπεί ο κίνδυνος μετάδοσης ασθενειών ή οποιασδήποτε μόλυνσης, κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Besremi θα πρέπει να χρησιμοποιείται αυστηρά σε έναν μόνο ασθενή, ακόμα και αν έχει αλλάξει η βελόνα. Η προγεμισμένη πένα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί περισσότερες από δύο φορές και πρέπει να απορρίπτεται 30 ημέρες μετά την πρώτη χρήση, ανεξάρτητα από την ποσότητα του φαρμάκου που έχει απομείνει μέσα στην πένα.

Οι άδειες πένες δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιούνται και πρέπει να απορρίπτονται κατάλληλα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

Αυστρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/002

EU/1/18/1352/003

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Φεβρουαρίου 2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)  
PharmaEssentia Corp.  
3F, No. 28, Keya West Road  
Daya District  
428 Taichung  
Ταϊβάν

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων  
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Vienna  
Αυστρία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι:  
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται  
στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται  
στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης  
επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και  
παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που  
παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες  
εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,  
Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης  
νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου  
ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή  
ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα  
ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα με 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει  
250 μικρογραμμάρια ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, όπως μετρείται με βάση την πρωτεΐνη, τα οποία  
αντιστοιχούν σε 500 μικρογραμμάρια/ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80, νάτριο οξικό άνυδρο, παγόμορφο οξικό οξύ,  
ύδωρ για ενέσιμα και βενζυλική αλκοόλη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα + 2 βελόνες για ένεση  
3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα + 6 βελόνες για ένεση  
Διάλυμα 0,5 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής μετά την πρώτη χρήση: μπορεί να φυλαχθεί το μέγιστο για 30 ημέρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C), εφόσον η πένα είναι κλειστή με το καπάκι και φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Besremi 250 mcg/0,5 ml ενέσιμο  
ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

0,5 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένασ ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένασ με 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη, τα οποία αντιστοιχούν σε 1.000 μικρογραμμάρια/ml.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80, νάτριο οξικό άνυδρο, παγόμορφο οξικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα και βενζυλική αλκοόλη.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένασ  
1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένασ + 2 βελόνες για ένεση  
Διάλυμα 0,5 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**ΛΗΞΗ**

Διάρκεια ζωής μετά την πρώτη χρήση: μπορεί να φυλαχθεί το μέγιστο για 30 ημέρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C), εφόσον η πένα είναι κλειστή με το καπάκι και φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1352/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΣΗΜΑΝΣΗ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Besremi 500 mcg/0,5 ml ενέσιμο  
ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β  
Υποδόρια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

0,5 ml

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Besremi 250 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Besremi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Besremi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Besremi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Besremi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Besremi και ποια είναι η χρήση του**

Το Besremi περιέχει τη δραστική ουσία ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, που ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ιντερφερόνες. Οι ιντερφερόνες παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα για να σταματήσουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων.

Το Besremi χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας (polycythaemia vera) σε ενήλικες. Η ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία είναι ένας τύπος καρκίνου, στον οποίο ο μυελός των οστών παράγει πάρα πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος).

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Besremi**

**Μη χρησιμοποιήσετε το Besremi**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν έχετε νόσο του θυρεοειδούς που δεν ελέγχεται με φάρμακα.
- αν έχετε ή είχατε ποτέ κάποια βαριά ψυχική διαταραχή (όπως κατάθλιψη, ή αυτοκτονικές σκέψεις, ή αν επιχειρήσατε να αυτοκτονήσετε).
- αν είχατε προσφάτως σοβαρά καρδιολογικά προβλήματα (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο).
- αν έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου).
- αν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου και λαμβάνετε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- αν παίρνετε τελμπιβουδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β).
- αν έχετε προχωρημένη, μη ελεγχόμενη ηπατική νόσο.

- αν έχετε βαριά νεφρική νόσο (με τα νεφρά σας να λειτουργούν κάτω από το 15% της φυσιολογικής ικανότητάς τους).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Besremi

- αν έχετε νόσο του θυρεοειδούς,
- αν έχετε διαβήτη ή υψηλή αρτηριακή πίεση – ο γιατρός μπορεί να ζητήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογική εξέταση.
- αν έχετε προβλήματα με το συκώτι σας – θα κάνετε τακτικά αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγχεται η λειτουργία του ήπατος, αν λαμβάνετε μακροχρόνια αγωγή με Besremi.
- αν έχετε προβλήματα στα νεφρά.
- αν έχετε ψωρίαση ή άλλα δερματολογικά προβλήματα, διότι μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη θεραπεία με Besremi.

Αφού ξεκινήσετε τη θεραπεία με Besremi, απευθυνθείτε στον γιατρό σας:

- αν παρουσιάσετε συμπτώματα κατάθλιψης (όπως αισθήματα λύπης, κατήφεια και αυτοκτονικές σκέψεις).
- αν παρουσιάσετε σημεία βαριάς αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα κατά την αναπνοή ή εξανθήματα) ενώ λαμβάνετε Besremi – αν συμβεί αυτό, θα πρέπει να ζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- αν παρουσιάσετε συμπτώματα κρουολογήματος ή άλλης αναπνευστικής λοίμωξης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, βήχα, πυρετό ή πόνο στο στήθος).
- αν παρατηρήσετε αλλαγές στην όρασή σας – θα πρέπει να το πείτε στον γιατρό σας και να υποβληθείτε αμέσως σε οφθαλμολογική εξέταση. Στη διάρκεια της θεραπείας με Besremi, μπορεί να παρουσιαστούν σοβαρά οφθαλμολογικά προβλήματα. Κατά κανόνα, ο γιατρός σας θα ελέγξει την όρασή σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Αν έχετε προβλήματα υγείας που μπορεί να προκαλέσουν οφθαλμολογικά προβλήματα, όπως διαβήτη ή υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός θα πρέπει ελέγχει την όρασή σας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν χειροτερέψει η όρασή σας, ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Κατά τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν ιντερφερόνη, μπορεί να παρουσιαστούν διαταραχές στα δόντια και στα ούλα, που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών. Επιπροσθέτως, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στα δόντια και στους βλεννογόνους του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με Besremi. Θα πρέπει να βουρτσίζετε σχολαστικά τα δόντια σας δύο φορές την ημέρα και να υποβάλλεστε τακτικά σε οδοντιατρικές εξετάσεις.

Θα χρειαστεί ορισμένο χρονικό διάστημα για να επιτύχετε τη δική σας εξατομικευμένη βέλτιστη δόση του Besremi. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν είναι απαραίτητο να λάβετε θεραπεία με κάποιο άλλο φάρμακο για πρόωμη μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων σας προκειμένου να αποφευχθούν θρόμβοι αίματος και αιμορραγία.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους, διότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη χρήση του Besremi σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

### **Άλλα φάρμακα και Besremi**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει, ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Μη χρησιμοποιήσετε το Besremi αν παίρνετε τελμιππουδίνη (για θεραπεία ηπατίτιδας Β), διότι ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο περιφερικής νευροπάθειας (μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αίσθηση καύσου στα άνω και τα κάτω άκρα). Ενημερώστε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε αγωγή με τελμιππουδίνη.

Ιδιαίτερως, ενημερώστε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- θεοφυλλίνη (φάρμακο για την αντιμετώπιση νόσων του αναπνευστικού, όπως είναι το άσθμα)

- μεθαδόνη (φάρμακο για την αντιμετώπιση του πόνου ή την εξάρτηση από οπιοειδή)
- βορτιοξετίνη ή ρισπεριδόνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών)
- αντικαρκινικά φάρμακα, όπως είναι τα φάρμακα που σταματούν ή επιβραδύνουν την ανάπτυξη των αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών (π.χ., υδροξυκαρβαμίδη)
- φάρμακα που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα για ανακούφιση του πόνου, βοήθεια στον ύπνο, ή που έχουν ηρεμιστική δράση (π.χ., μορφίνη, μιδαζολάμη)

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Η επίδραση του Besremi στη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστή. Δεν συνιστάται η χρήση του Besremi στη διάρκεια της κύησης. Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας αν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με Besremi.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Besremi περνά στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε όταν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα, αν αισθάνεστε ζάλη, υπνηλία ή σύγχυση όσο λαμβάνετε το Besremi.

### **Το Besremi περιέχει βενζυλική αλκοόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 5 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε 0,5 ml. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας:

- αν είστε έγκυος ή θηλάζετε.
- αν πάσχετε από νόσο του ήπατος ή των νεφρών.

Οι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορεί να συσσωρευτούν στο σώμα σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινόμενο που ονομάζεται «μεταβολική οξέωση»).

### **Το Besremi περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, δηλαδή θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Besremi**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός θα καθορίσει εξατομικευμένα τη δόση, ειδικά για εσάς και για την κατάστασή σας. Η συνήθης δόση έναρξης του Besremi είναι 100 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες. Στη συνέχεια, ο γιατρός θα αυξήσει βαθμιαία τη δόση, και μπορεί να αλλάξει τη δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός θα μειώσει τη δόση έναρξης στα 50 μικρογραμμάρια, αν έχετε σοβαρά προβλήματα στα νεφρά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για υποδόρια χρήση, που σημαίνει ότι χορηγείται με ένεση στον ιστό κάτω από το δέρμα σας. Η ένεση δεν πρέπει να γίνεται σε περιοχές του δέρματος όπου υπάρχει ερεθισμός, ερυθρότητα, μώλωπες, μόλυνση ή ουλές.

Αν κάνετε την ένεση μόνοι σας, θα λάβετε σαφείς οδηγίες για το πώς θα πρέπει να προετοιμάσετε το φάρμακο και πώς θα πρέπει να κάνετε την ένεση.

Για να αποτραπεί η μετάδοση μολυσματικών ασθενειών, δεν θα πρέπει ποτέ να μοιράζεστε την προγεμισμένη πένα Besremi με κανένα άλλο άτομο, ακόμα κι αν έχει αλλάξει η βελόνα.

**Αναλυτικές πληροφορίες που εξηγούν πώς θα προετοιμάσετε και πώς θα κάνετε την ένεση με Besremi παρέχονται στις Οδηγίες Χρήσης. Διαβάστε τις προσεκτικά πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Besremi.**

**Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Besremi από την κανονική**  
Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

**Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Besremi**

Θα πρέπει να κάνετε την ένεση αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν έχουν περάσει περισσότερες από 2 ημέρες από την ημέρα που χάσατε τη δόση, παραλείψτε τη χαμένη δόση και κάντε την ένεση με την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ημερομηνία. Μην κάνετε ένεση με διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Besremi**

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Besremi, αν δεν έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με Besremi:**

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- μεταβολές καρδιακού ρυθμού (όταν η καρδιά χτυπά πολύ γρήγορα ή ακανόνιστα)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικές σκέψεις
- απώλεια όρασης που μπορεί να οφείλεται σε αιμορραγία του αμφιβληστροειδή (ο αμφιβληστροειδής είναι η φωτοευαίσθητη στοιβάδα του οφθαλμού), ή σε συσσώρευση λίπους μέσα ή κάτω από τον αμφιβληστροειδή

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- απώλεια όρασης που μπορεί να οφείλεται σε βλάβη στον αμφιβληστροειδή (όπως απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων στους οφθαλμούς) ή στο οπτικό νεύρο

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- τύφλωση
- αναπνευστικά προβλήματα όπως δυσκολία στην αναπνοή, βήχας και πόνος στο στήθος, που μπορεί να οφείλονται σε πνευμονική διήθηση, πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων), πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση στα αγγεία που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες) και πνευμονική ίνωση (νόσος των πνευμόνων με σχηματισμό ουλών στους πνευμονικούς ιστούς)

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αποκόλληση αμφιβληστροειδή (μπορεί να παρουσιάσετε οφθαλμολογικά προβλήματα, καθώς και αλλαγές στην όραση)

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μείωση στον αριθμό ορισμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (που ονομάζονται λευκοκύτταρα) και στα κύτταρα πήξης του αίματος (που ονομάζονται αιμοπετάλια)
- πόνος στις αρθρώσεις ή μυϊκός πόνος
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, αίσθημα κόπωσης
- στις εξετάσεις αίματος: αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται γ-γλουταμυλοτρανσφεράση

#### Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, μπουκωμένη μύτη ή καταρροή, μυκητιάσεις, γρίπη
- μείωση του αριθμού ή του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- υπερλειτουργία ή υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, φλεγμονή του θυρεοειδούς
- αύξηση των τριγλυκεριδίων (ένας τύπος λιπιδίων) στο αίμα, μειωμένη όρεξη
- επιθετική συμπεριφορά, αίσθημα κατάθλιψης, αίσθημα αγωνίας, προβλήματα ύπνου ή διατήρησης του ύπνου, αλλαγές της διάθεσης, έλλειψη σωματικής ενέργειας ή διάθεσης
- πονοκέφαλος, ζαλάδες, μειωμένη αίσθηση αφής, υπνηλία, αίσθηση μυρμηκίασης και «βελόνων»
- ξηροφθαλμία
- βλάβη τριχοειδών αγγείων (πολύ μικρά αιμοφόρα αγγεία) του σώματος
- αναπνευστικά προβλήματα
- διάρροια, ναυτία, πόνος στην κοιλιά ή δυσφορία του στομάχου, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
- ηπατική διαταραχή, αύξηση στις τιμές ορισμένων ηπατικών ενζύμων (όπως φαίνεται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- φαγούρα, τριχόπτωση, εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος, ψωρίαση, ξηροδερμία και ξεφλούδισμα του δέρματος, ακμή, πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, αυξημένη εφίδρωση
- μια διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο Sjogren όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται σε αδένες που παράγουν υγρό (όπως είναι οι δακρυϊκοί και οι σιελογόνοι αδένες), αρθρίτιδα, πόνος στα άνω και τα κάτω άκρα, πόνος στα οστά, επώδυνη ξαφνική μυϊκή σύσπαση
- πυρετός, αδυναμία, ρίγη, γενικά προβλήματα υγείας, ερεθισμός ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, μείωση σωματικού βάρους
- στις εξετάσεις αίματος: αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος, αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται γαλακτική αφυδρογονάση

#### Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- λοίμωξη και επαναλοίμωξη από έρπη, βακτηριακές λοιμώξεις
- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων
- αυτοάνοση διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου, σαρκοείδωση (περιοχές φλεγμονής ιστού σε διάφορα μέρη του σώματος)
- διαβήτης
- κρίση πανικού, ψευδαισθήσεις (να βλέπεις, να ακούς ή να αισθάνεσαι πράγματα που δεν υπάρχουν), αίσθημα άγχους, αίσθημα νευρικότητας, έλλειψη ενδιαφέροντος για δραστηριότητες, εφιάλτες, ευερεθιστότητα, σύγχυση
- βλάβη του νευρολογικού συστήματος, ημικρανία, ψυχική διαταραχή (πρόβλημα υγείας που περιλαμβάνει αλλαγές στη σκέψη, τα συναισθήματα ή τη συμπεριφορά), οπτικές ή αισθητηριακές διαταραχές, τρεμάμενα χέρια
- δυσφορία των οφθαλμών, έκζεμα βλεφάρων
- απώλεια ακοής, βούισμα στα αυτιά (εμβοή), αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος)

- καρδιακές διαταραχές όπως καρδιακός αποκλεισμός (διαταραχή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς), θρόμβοι αίματος στα αγγεία της καρδιάς, διαφυγή από την αορτική βαλβίδα
- υψηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη αιμάτωση σε ορισμένα μέρη του σώματος, αιμάτωμα (συγκέντρωση αίματος κάτω από το δέρμα), έξαψη
- φλεγμονή των πνευμονικών ιστών, βήχας, αιμορραγία από τη μύτη, ερεθισμός του λάρυγγα
- φλεγμονή του στομάχου, διαταραχή του κοιλιακού τοιχώματος, εντερικά αέρια, δυσπεψία, πόνος στην κατάποση, αιμορραγία των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος, βλάβη στο ήπαρ, διογκωμένο ήπαρ
- ευαισθησία στο φως, απολέπιση του δέρματος, διαταραχές των νυχιών
- μυϊκή αδυναμία, πόνος στον αυχένα, πόνος στη βουβωνική χώρα
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης, πόνος κατά την ούρηση, αυξημένη ανάγκη για ούρηση, αδυναμία ούρησης
- σεξουαλικά προβλήματα
- πόνος ή φαγούρα στο σημείο της ένεσης, ευαισθησία στις αλλαγές του καιρού
- πορφυρία μη οξεία (μια ηπατική διαταραχή κατά την οποία ουσίες που ονομάζονται πορφυρίνες συσσωρεύονται στο δέρμα προκαλώντας τοπική βλάβη του δέρματος, όπως εξανθήματα, φουσκάλες, πληγές ή ενόχληση, κατά την έκθεση στον ήλιο)
- στις εξετάσεις αίματος: αύξηση ουρικού οξέος, αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος εναντίων ερυθρών αιμοσφαιρίων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- διπολικές διαταραχές (διαταραχές της διάθεσης με επεισόδια μελαγχολίας και υπερδιέγερσης), μανία (ακραία διέγερση ή παράλογος ενθουσιασμός)
- καρδιομυοπάθεια (νόσος που επηρεάζει τον μυ της καρδιάς), στηθάγχη (δυνατός πόνος στο στήθος λόγω έμφραξης των αγγείων της καρδιάς)
- ηπατική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (αυξημένοι μώλωπες, αιμορραγία, μειωμένα αιμοπετάλια, αναιμία και υπερβολική αδυναμία)
- ισχαιμία του μυοκαρδίου (μειωμένη παροχή αίματος στον μυ της καρδιάς)

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (σπάνια ασθένεια, που μπορεί να προκαλέσει απώλεια όρασης, ακοής και αποχρωματισμό του δέρματος), βαριά αλλεργική αντίδραση
- αποχρωματισμός του δέρματος
- περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Besremi**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο εξωτερικό κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αφότου ανοιχτεί, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να φυλαχθεί το μέγιστο για 30 ημέρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C), εφόσον η πένα είναι κλειστή με το καπάκι και φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο αν διαπιστώσετε ότι έχει υποστεί ζημιά η προγεμισμένη πένα, το διάλυμα είναι θολό, περιέχει σωματίδια ή νιφάδες, ή έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Besremi**

- Η δραστική ουσία είναι η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β.  
Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 250 μικρογραμμάρια ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη, τα οποία αντιστοιχούν σε 500 μικρογραμμάρια/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη, νάτριο οξικό άνυδρο, παγόμορφο οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Για τη βενζυλική αλκοόλη και το νάτριο, βλ. παράγραφο 2 «Το Besremi περιέχει βενζυλική αλκοόλη» και «Το Besremi περιέχει νάτριο».

### **Εμφάνιση του Besremi και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Besremi διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και 2 βελόνες για ένεση (Τύπος: mylife Clickfine 8mm).
- 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και 6 βελόνες για ένεση (Τύπος: mylife Clickfine 8mm).

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά .**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Οδηγίες χρήσης

**Διαβάστε προσεκτικά αυτό το φυλλάδιο οδηγιών πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα Besremi 250 μικρογραμμαρίων. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός θα σας δείξουν πώς να χρησιμοποιήσετε την πένα.

Η προγεμισμένη πένα Besremi 250 μικρογραμμαρίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενέσεις δόσης 50, 100, 150, 200 και 250 μικρογραμμαρίων. Για δόσεις έως και 100 μικρογραμμάρια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ίδια πένα δύο φορές. Ο γιατρός θα σας πει τη δόση που χρειάζεστε. Παρακαλούμε να σημειώνετε τις ημερομηνίες που κάνετε την ένεση, καθώς και τη δόση, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Αν χρειάζεστε δόση μεγαλύτερη από 250 μικρογραμμάρια, πρέπει να έχετε δύο προγεμισμένες πένες Besremi 250 μικρογραμμαρίων. Πρέπει να χρησιμοποιήσετε διαφορετικό σημείο ένεσης για κάθε μία από τις δύο πένες. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας εξηγήσουν πώς να χρησιμοποιήσετε τις δύο πένες.

Η πένα πρέπει να φυλάσσεται μέσα στο εξωτερικό κουτί και στο ψυγείο.

Αφαιρέστε την πένα από το ψυγείο 15 λεπτά πριν από την ένεση, για να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.

Βρείτε έναν ήσυχο και καλά φωτισμένο χώρο για να κάνετε την ένεση.

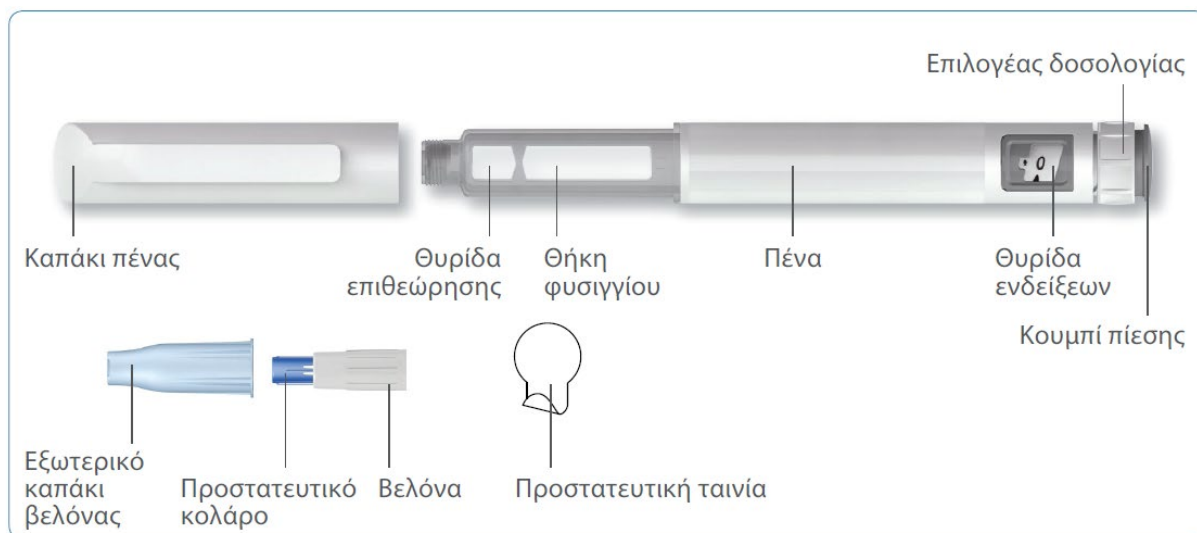
Για να κάνετε την ένεση, θα χρειαστείτε τα ακόλουθα είδη:

- Προγεμισμένη πένα Besremi
- Βελόνα (Τύπος: mylife Clickfine 8mm)
- Αλκοολούχο μαντηλάκι (δεν παρέχεται)
- Προαιρετικά: αυτοκόλλητο επίθεμα (δεν παρέχεται)

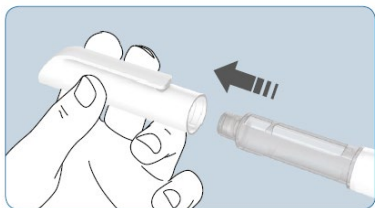
Η προγεμισμένη πένα Besremi συνοδεύεται από δύο ή έξι βελόνες (ανάλογα με τη συσκευασία). Να χρησιμοποιείτε πάντα καινούργια βελόνα για κάθε ένεση.

Μη χρησιμοποιείτε την πένα αν φαίνεται να έχει ζημιά. Αν, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη χρήση της πένας, αισθανθείτε ότι μπορεί να υπέστη ζημιά (π.χ., αν η πένα έπεσε κάτω ή ασκήσατε υπερβολική δύναμη), μη συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε την πένα. Πάρτε μια καινούργια πένα και ξεκινήστε από την αρχή.

## Περιγραφή της προγεμισμένης πένας Besremi 250 μικρογραμμαρίων

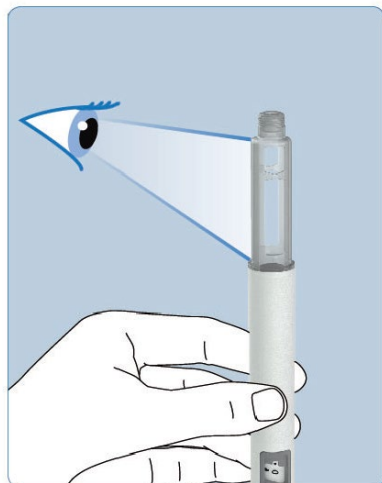


1



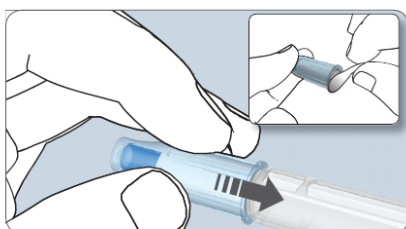
- Πλύνετε τα χέρια σας προτού χρησιμοποιήσετε το Besremi.
- Βεβαιωθείτε ότι δεν έχει λήξει το προϊόν.
- Αφαιρέστε το καπάκι από την πένα.

2



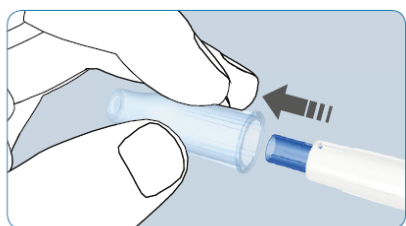
- Ελέγξτε το διάλυμα μέσα από τις θυρίδες επιθεώρησης στις δύο πλευρές της θήκης που περιέχει το φυσίγγιο.
- Μη χρησιμοποιήσετε την πένα, αν το διάλυμα είναι θολό, περιέχει σωματίδια ή νιφάδες, ή έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

3



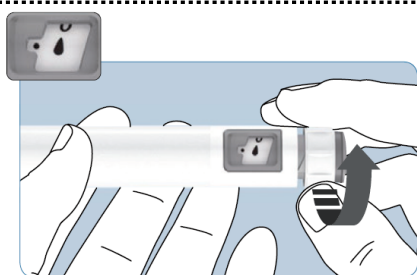
- Πάρτε μια καινούργια βελόνα και αφαιρέστε το προστατευτικό φύλλο αλουμινίου.
- Τοποθετήστε τη βελόνα με το εξωτερικό καπάκι της βελόνας σε ευθεία και κεντρική διάταξη επάνω στην πένα προκειμένου να αποφευχθεί κύρτωση ή κάμψη της.
- Βεβαιωθείτε ότι έχει συνδεθεί καλά.

4



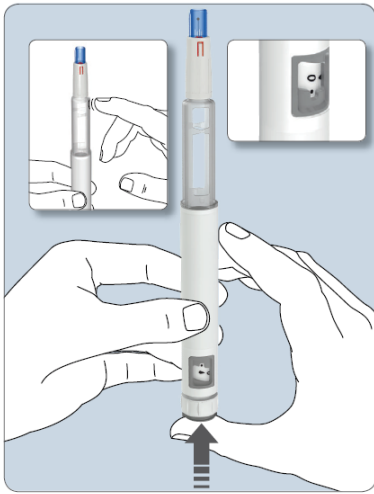
- Αφαιρέστε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας από τη βελόνα.
- Μην τοποθετήσετε ξανά το εξωτερικό καπάκι στη βελόνα, έως ότου έχετε κάνει την ένεση του φαρμάκου. Μην αγγίξετε την άκρη της βελόνας καμία στιγμή.
- Αν έχετε ήδη χρησιμοποιήσει μία φορά τη συγκεκριμένη προγεμισμένη πένα Besremi 250 μικρογραμμαρίων και τη χρησιμοποιείτε για δεύτερη φορά, περάστε απευθείας στο βήμα 7.
- Αν χρησιμοποιείτε τη συγκεκριμένη πένα πρώτη φορά, συνεχίστε με την προετοιμασία της πέννας στο βήμα 5.

5



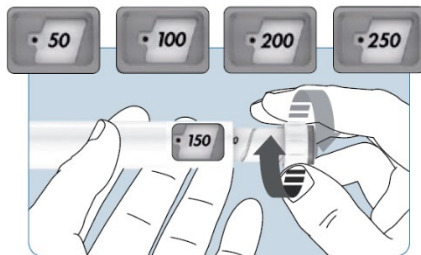
- Αν χρησιμοποιείτε τη συγκεκριμένη πένα πρώτη φορά, προετοιμάστε την πένα για την ένεση, γυρνώντας τον επιλογέα δοσολογίας μέχρι να δείτε το εικονίδιο της «σταγόνας» και την κουκίδα στη θυρίδα. Το εικονίδιο της «σταγόνας» πρέπει να είναι ευθυγραμμισμένο με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων.

6



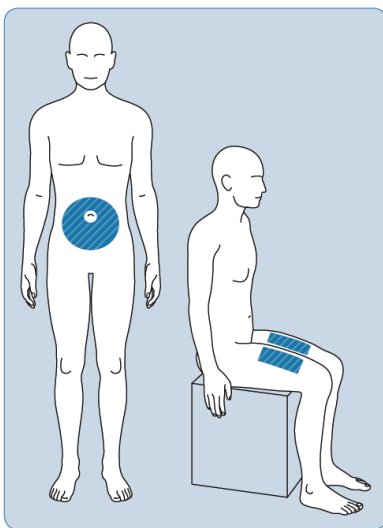
- Κρατήστε την πένα με την αιχμή της βελόνας προς τα πάνω και βεβαιωθείτε ότι η θυρίδα ενδείξεων είναι στραμμένη προς το μέρος σας.
- Μη στρέψετε τη βελόνα προς το πρόσωπό σας ή προς το πρόσωπο των άλλων.
- Κτυπήστε ελαφρά την πένα (θήκη φυσιγγίου) με τα δάκτυλα για να ανέβουν τυχόν φυσαλίδες στην κορυφή της θήκης του φυσιγγίου.
- Πατήστε το κουμπί πίεσης με τον αντίχειρα, μέχρι να ευθυγραμμιστεί η ένδειξη «0» με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων.
- Θα δείτε τη θυρίδα ενδείξεων να αλλάζει μεταξύ του εικονιδίου της «σταγόνας» και της ένδειξης «0», και θα ακούτε απαλά κλικ κάθε φορά που πατάτε το κουμπί.
- Θα πρέπει να δείτε μια μικρή σταγόνα υγρού να εμφανίζεται στην άκρη της βελόνας.
- Αν δεν βλέπετε μια μικρή σταγόνα στην άκρη της βελόνας, επαναλάβετε τα βήματα 5 και 6 έξι φορές μέχρι να εμφανιστεί μια σταγόνα.
- Αν δεν δείτε τη σταγόνα μετά την έβδομη φορά, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

7



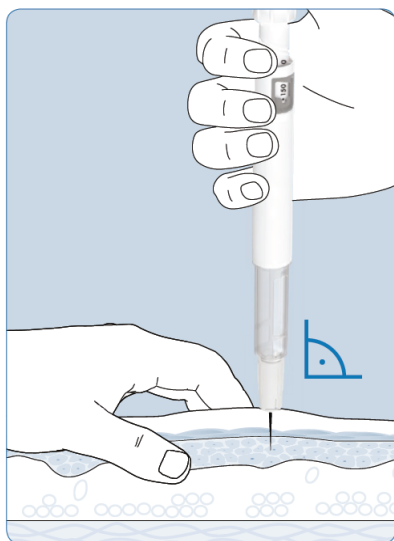
- Ρυθμίστε την πένα στη δόση που συνέστησε ο γιατρός σας, περιστρέφοντας τον επιλογέα δοσολογίας έως ότου είναι ορατή η συνταγογραφημένη δόση. Η επιλεγμένη δόση θα πρέπει να ευθυγραμμιστεί με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων δοσολογίας. Εάν χρειάζεται, διορθώστε τη δόση γυρνώντας τον επιλογέα δοσολογίας.
- Αν δεν μπορείτε να φτάσετε στην απαιτούμενη ρύθμιση της δόσης γυρνώντας τον επιλογέα, μπορεί να έχει τελειώσει το φάρμακο μέσα στην πένα. Μην ασκείτε περαιτέρω δύναμη. Αντ' αυτού, χρησιμοποιήστε καινούργια πένα.

8



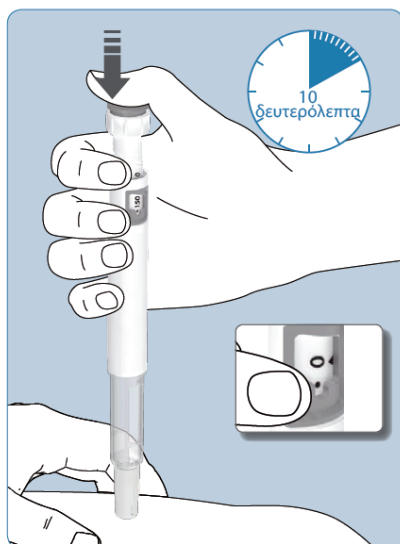
- Απολυμάνετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης με βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα πριν από την ένεση.
- Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση του φαρμάκου.
- Πρέπει να κάνετε την ένεση του φαρμάκου υποδόρια (κάτω από το δέρμα). Ο γιατρός θα σας πει πού πρέπει να κάνετε την ένεση.
- Πιθανά σημεία ένεσης είναι η κοιλιά (πάνω από πέντε εκατοστά μακριά από τον αφαλό) ή ο μηρός.
- Αν πρέπει να χρησιμοποιήσετε δύο πένες, κάντε την ένεση σε διαφορετικό σημείο για κάθε πένα (π.χ., δεξιά και αριστερή πλευρά της κοιλιάς ή δεξίος και αριστερός μηρός).
- Μην κάνετε ποτέ την ένεση σε δέρμα με ερεθισμό, ερυθρότητα, μώλωπες, μόλυνση ή ουλές.

9



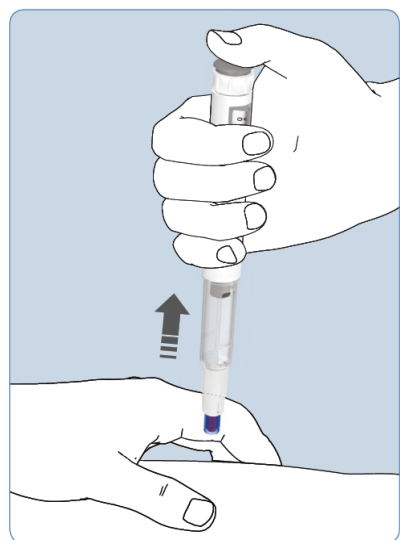
- Κρατήστε την πένα έτσι ώστε η θυρίδα ενδείξεων και η ετικέτα να είναι ορατές όταν θα γίνεται η ένεση.
- Σηκώστε μια πτυχή του δέρματος ανάμεσα στον αντίχειρα και τον δείκτη σας.  
Ασκώντας απαλή πίεση, εισαγάγετε τη βελόνα μέσα στην πτυχή υπό γωνία 90 μοιρών, μέχρι να πάψει να φαίνεται το μπλε προστατευτικό κολάρο στη βελόνα.

10



- Πατήστε το κουμπί πίεσης μέχρι τέρμα, μέχρι να ευθυγραμμιστεί η ένδειξη «0» με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων.
- Τα απαλά επανειλημμένα κλικ θα σταματήσουν μόλις ολοκληρωθεί η ένεση.
- Κρατήστε πατημένο το κουμπί πίεσης και περιμένετε τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν αφαιρέσετε τη βελόνα. Μη σηκώνετε και μη μετακινείτε την πένα στη διάρκεια της ένεσης.

11

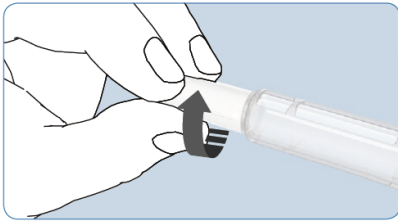


- Αφαιρέστε προσεκτικά τη βελόνα από το δέρμα.
- Διατηρείτε το σημείο της ένεσης καθαρό, μέχρι να κλείσει το μικρό τραύμα της ένεσης. Αν χρειάζεται, τοποθετήστε αυτοκόλλητο επίθεμα.

#### Σημείωση:

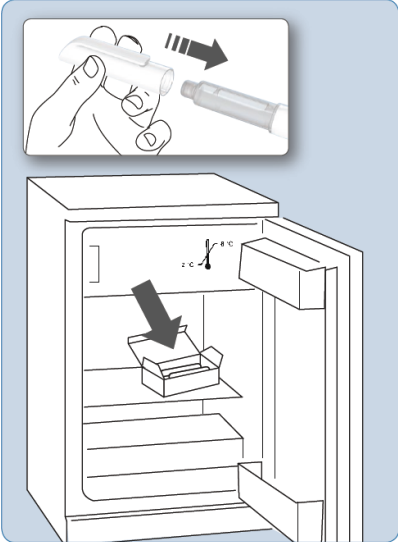
- Το μπλε προστατευτικό κολάρο κλειδώνει αυτόματα και εμφανίζεται ο κόκκινος δείκτης ασφάλισης που καλύπτει τη βελόνα για την προστασία σας. Εάν δεν συμβεί αυτό, απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας.
- Μετά την αφαίρεση της βελόνας, ενδέχεται να παραμείνει ένα μικρό σταγονίδιο υγρού πάνω στο δέρμα σας. Αυτό το σταγονίδιο είναι φυσιολογικό και δεν σημαίνει ότι πήρατε μικρότερη δόση.

12



- Ξεβιδώστε τη βελόνα και απορρίψτε την όπως πρέπει.

13



- Κλείστε ξανά καλά την πένα με το καπάκι.

#### **Επαναχρησιμοποίηση της πένας:**

- Ο γιατρός θα σας πει αν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την πένα για δεύτερη ένεση. Σε αυτή την περίπτωση, τοποθετήστε ξανά την πένα στο εξωτερικό κουτί και φυλάξτε τη στο ψυγείο για την επόμενη χρήση. Μη χρησιμοποιήσετε την πένα περισσότερες μετά από 30 ημέρες.

#### **Απόρριψη της πένας και της βελόνας:**

- Απορρίψτε την πένα και τη βελόνα μετά τη χρήση σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Besremi 500 μικρογραμμάρια/0,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Besremi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Besremi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Besremi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Besremi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Besremi και ποια είναι η χρήση του**

Το Besremi περιέχει τη δραστική ουσία ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β, που ανήκει στην κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων που ονομάζονται ιντερφερόνες. Οι ιντερφερόνες παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα για να σταματήσουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων.

Το Besremi χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πολυκυτταραιμίας (polycythaemia vera) σε ενήλικες. Η ιδιοπαθής πολυκυτταραιμία είναι ένας τύπος καρκίνου, στον οποίο ο μυελός των οστών παράγει πάρα πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (τα κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος).

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Besremi**

**Μη χρησιμοποιήσετε το Besremi**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν έχετε νόσο του θυρεοειδούς που δεν ελέγχεται με φάρμακα.
- αν έχετε ή είχατε ποτέ κάποια βαριά ψυχική διαταραχή (όπως κατάθλιψη, ή αυτοκτονικές σκέψεις, ή αν επιχειρήσατε να αυτοκτονήσετε).
- αν είχατε προσφάτως σοβαρά καρδιολογικά προβλήματα (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο).
- αν έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου).
- αν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου και λαμβάνετε φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα.
- αν παίρνετε τελμπιβουδίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β).
- αν έχετε προχωρημένη, μη ελεγχόμενη ηπατική νόσο.

- αν έχετε βαριά νεφρική νόσο (με τα νεφρά σας να λειτουργούν κάτω από το 15% της φυσιολογικής ικανότητάς τους).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Besremi:

- αν έχετε νόσο του θυρεοειδούς,
- αν έχετε διαβήτη ή υψηλή αρτηριακή πίεση – ο γιατρός μπορεί να ζητήσει να υποβληθείτε σε οφθαλμολογική εξέταση.
- αν έχετε προβλήματα με το συκώτι σας – θα κάνετε τακτικά αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγχεται η λειτουργία του ήπατος, αν λαμβάνετε μακροχρόνια αγωγή με Besremi.
- αν έχετε προβλήματα στα νεφρά.
- αν έχετε ψωρίαση ή άλλα δερματολογικά προβλήματα, διότι μπορεί να επιδεινωθούν κατά τη θεραπεία με Besremi.

Αφού ξεκινήσετε τη θεραπεία με Besremi, απευθυνθείτε στον γιατρό σας:

- αν παρουσιάσετε συμπτώματα κατάθλιψης (όπως αισθήματα λύπης, κατήφεια και αυτοκτονικές σκέψεις).
- αν παρουσιάσετε σημεία βαριάς αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα κατά την αναπνοή ή εξανθήματα) ενώ λαμβάνετε Besremi – αν συμβεί αυτό, θα πρέπει να ζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- αν παρουσιάσετε συμπτώματα κρουολογήματος ή άλλης αναπνευστικής λοίμωξης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, βήχα, πυρετό ή πόνο στο στήθος).
- αν παρατηρήσετε αλλαγές στην όρασή σας – θα πρέπει να το πείτε στον γιατρό σας και να υποβληθείτε αμέσως σε οφθαλμολογική εξέταση. Στη διάρκεια της θεραπείας με Besremi, μπορεί να παρουσιαστούν σοβαρά οφθαλμολογικά προβλήματα. Κατά κανόνα, ο γιατρός σας θα ελέγξει την όρασή σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Αν έχετε προβλήματα υγείας που μπορεί να προκαλέσουν οφθαλμολογικά προβλήματα, όπως διαβήτη ή υψηλή αρτηριακή πίεση, ο γιατρός θα πρέπει ελέγχει την όρασή σας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν χειροτερέψει η όρασή σας, ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία.

Κατά τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν ιντερφερόνη, μπορεί να παρουσιαστούν διαταραχές στα δόντια και στα ούλα, που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια δοντιών. Επιπροσθέτως, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στα δόντια και στους βλεννογόνους του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με Besremi. Θα πρέπει να βουρτσίζετε σχολαστικά τα δόντια σας δύο φορές την ημέρα και να υποβάλλεστε τακτικά σε οδοντιατρικές εξετάσεις.

Θα χρειαστεί ορισμένο χρονικό διάστημα για να επιτύχετε τη δική σας εξατομικευμένη βέλτιστη δόση του Besremi. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν είναι απαραίτητο να λάβετε θεραπεία με κάποιο άλλο φάρμακο για πρόωμη μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων σας προκειμένου να αποφευχθούν θρόμβοι αίματος και αιμορραγία.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους, διότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη χρήση του Besremi σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

### **Άλλα φάρμακα και Besremi**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει, ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Μη χρησιμοποιήσετε το Besremi αν παίρνετε τελμιππουδίνη (για θεραπεία ηπατίτιδας Β), διότι ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο περιφερικής νευροπάθειας (μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αίσθηση καύσου στα άνω και τα κάτω άκρα). Ενημερώστε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε αγωγή με τελμιππουδίνη.

Ιδιαίτερως, ενημερώστε τον γιατρό σας αν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- θεοφυλλίνη (φάρμακο για την αντιμετώπιση νόσων του αναπνευστικού, όπως είναι το άσθμα)

- μεθαδόνη (φάρμακο για την αντιμετώπιση του πόνου ή την εξάρτηση από οπιοειδή)
- βορτιοξετίνη ή ρισπεριδόνη (φάρμακα για την αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών)
- αντικαρκινικά φάρμακα, όπως είναι τα φάρμακα που σταματούν ή επιβραδύνουν την ανάπτυξη των αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών (π.χ., υδροξυκαρβαμίδη)
- φάρμακα που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα για ανακούφιση του πόνου, βοήθεια στον ύπνο, ή που έχουν ηρεμιστική δράση (π.χ., μορφίνη, μιδαζολάμη)

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Η επίδραση του Besremi στη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστή. Δεν συνιστάται η χρήση του Besremi στη διάρκεια της κύησης. Αν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας αν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με Besremi.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Besremi περνά στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε αν πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε όταν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα, αν αισθάνεστε ζάλη, υπνηλία ή σύγχυση όσο λαμβάνετε το Besremi.

### **Το Besremi περιέχει βενζυλική αλκοόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 5 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε 0,5 ml. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας:

- αν είστε έγκυος ή θηλάζετε.
- αν πάσχετε από νόσο του ήπατος ή των νεφρών.

Οι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορεί να συσσωρευτούν στο σώμα σας και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (φαινόμενο που ονομάζεται «μεταβολική οξέωση»).

### **Το Besremi περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, δηλαδή θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Besremi**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός θα καθορίσει εξατομικευμένα τη δόση, ειδικά για εσάς και για την κατάστασή σας. Η συνήθης δόση έναρξης του Besremi είναι 100 μικρογραμμάρια κάθε 2 εβδομάδες. Στη συνέχεια, ο γιατρός θα αυξήσει βαθμιαία τη δόση, και μπορεί να αλλάξει τη δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός θα μειώσει τη δόση έναρξης στα 50 μικρογραμμάρια, αν έχετε σοβαρά προβλήματα στα νεφρά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για υποδόρια χρήση, που σημαίνει ότι χορηγείται με ένεση στον ιστό κάτω από το δέρμα σας. Η ένεση δεν πρέπει να γίνεται σε περιοχές του δέρματος όπου υπάρχει ερεθισμός, ερυθρότητα, μώλωπες, μόλυνση ή ουλές.

Αν κάνετε την ένεση μόνοι σας, θα λάβετε σαφείς οδηγίες για το πώς θα πρέπει να προετοιμάσετε το φάρμακο και πώς θα πρέπει να κάνετε την ένεση.



Για να αποτραπεί η μετάδοση μολυσματικών ασθενειών, δεν θα πρέπει ποτέ να μοιράζεστε την προγεμισμένη πένα Besremi με κανένα άλλο άτομο, ακόμα κι αν έχει αλλάξει η βελόνα.

**Αναλυτικές πληροφορίες που εξηγούν πώς θα προετοιμάσετε και πώς θα κάνετε την ένεση με Besremi παρέχονται στις Οδηγίες Χρήσης. Διαβάστε τις προσεκτικά πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Besremi.**

**Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Besremi από την κανονική**

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

**Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Besremi**

Θα πρέπει να κάνετε την ένεση αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν έχουν περάσει περισσότερες από 2 ημέρες από την ημέρα που χάσατε τη δόση, παραλείψτε τη χαμένη δόση και κάντε την ένεση με την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ημερομηνία. Μην κάνετε ένεση με διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Besremi**

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Besremi, αν δεν έχετε προηγουμένως μιλήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με Besremi:**

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- μεταβολές καρδιακού ρυθμού (όταν η καρδιά χτυπά πολύ γρήγορα ή ακανόνιστα)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- απόπειρα αυτοκτονίας, αυτοκτονικές σκέψεις
- απώλεια όρασης που μπορεί να οφείλεται σε αιμορραγία του αμφιβληστροειδή (ο αμφιβληστροειδής είναι η φωτοευαίσθητη στοιβάδα του οφθαλμού), ή σε συσσώρευση λίπους μέσα ή κάτω από τον αμφιβληστροειδή

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- απώλεια όρασης που μπορεί να οφείλεται σε βλάβη στον αμφιβληστροειδή (όπως απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων στους οφθαλμούς) ή στο οπτικό νεύρο

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- τύφλωση
- αναπνευστικά προβλήματα όπως δυσκολία στην αναπνοή, βήχας και πόνος στο στήθος, που μπορεί να οφείλονται σε πνευμονική διήθηση, πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων), πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση στα αγγεία που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες) και πνευμονική ίνωση (νόσος των πνευμόνων με σχηματισμό ουλών στους πνευμονικούς ιστούς)

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- αποκόλληση αμφιβληστροειδή (μπορεί να παρουσιάσετε οφθαλμολογικά προβλήματα, καθώς και αλλαγές στην όραση)

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μείωση στον αριθμό ορισμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (που ονομάζονται λευκοκύτταρα) και στα κύτταρα πήξης του αίματος (που ονομάζονται αιμοπετάλια)
- πόνος στις αρθρώσεις ή μυϊκός πόνος
- συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, αίσθημα κόπωσης
- στις εξετάσεις αίματος: αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται γ-γλουταμυλοτρανσφεράση

#### Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- λοίμωξη της αναπνευστικής οδού, μπουκωμένη μύτη ή καταρροή, μυκητιάσεις, γρίπη
- μείωση του αριθμού ή του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- υπερλειτουργία ή υπολειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, φλεγμονή του θυρεοειδούς
- αύξηση των τριγλυκεριδίων (ένας τύπος λιπιδίων) στο αίμα, μειωμένη όρεξη
- επιθετική συμπεριφορά, αίσθημα κατάθλιψης, αίσθημα αγωνίας, προβλήματα ύπνου ή διατήρησης του ύπνου, αλλαγές της διάθεσης, έλλειψη σωματικής ενέργειας ή διάθεσης
- πονοκέφαλος, ζαλάδες, μειωμένη αίσθηση αφής, υπνηλία, αίσθηση μυρμηκίασης και «βελόνων»
- ξηροφθαλμία
- βλάβη τριχοειδών αγγείων (πολύ μικρά αιμοφόρα αγγεία) του σώματος
- αναπνευστικά προβλήματα
- διάρροια, ναυτία, πόνος στην κοιλιά ή δυσφορία του στομάχου, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
- ηπατική διαταραχή, αύξηση στις τιμές ορισμένων ηπατικών ενζύμων (όπως φαίνεται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- φαγούρα, τριχόπτωση, εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος, ψωρίαση, ξηροδερμία και ξεφλούδισμα του δέρματος, ακμή, πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος, αυξημένη εφίδρωση
- μια διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο Sjogren όπου το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος επιτίθεται σε αδένες που παράγουν υγρό (όπως είναι οι δακρυϊκοί και οι σιελογόνοι αδένες), αρθρίτιδα, πόνος στα άνω και τα κάτω άκρα, πόνος στα οστά, επώδυνη ξαφνική μυϊκή σύσπαση
- πυρετός, αδυναμία, ρίγη, γενικά προβλήματα υγείας, ερεθισμός ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, μείωση σωματικού βάρους
- στις εξετάσεις αίματος: αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος, αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται γαλακτική αφυδρογονάση

#### Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- λοίμωξη και επαναλοίμωξη από έρπη, βακτηριακές λοιμώξεις
- αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων
- αυτοάνοση διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου, σαρκοείδωση (περιοχές φλεγμονής ιστού σε διάφορα μέρη του σώματος)
- διαβήτης
- κρίση πανικού, ψευδαισθήσεις (να βλέπεις, να ακούς ή να αισθάνεσαι πράγματα που δεν υπάρχουν), αίσθημα άγχους, αίσθημα νευρικότητας, έλλειψη ενδιαφέροντος για δραστηριότητες, εφιάλτες, ευερεθιστότητα, σύγχυση
- βλάβη του νευρολογικού συστήματος, ημικρανία, ψυχική διαταραχή (πρόβλημα υγείας που περιλαμβάνει αλλαγές στη σκέψη, τα συναισθήματα ή τη συμπεριφορά), οπτικές ή αισθητηριακές διαταραχές, τρεμάμενα χέρια
- δυσφορία των οφθαλμών, έκζεμα βλεφάρων
- απώλεια ακοής, βούισμα στα αυτιά (εμβοή), αίσθημα περιδίνησης (ίλιγγος)

- καρδιακές διαταραχές όπως καρδιακός αποκλεισμός (διαταραχή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς), θρόμβοι αίματος στα αγγεία της καρδιάς, διαφυγή από την αορτική βαλβίδα
- υψηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη αιμάτωση σε ορισμένα μέρη του σώματος, αιμάτωμα (συγκέντρωση αίματος κάτω από το δέρμα), έξαψη
- φλεγμονή των πνευμονικών ιστών, βήχας, αιμορραγία από τη μύτη, ερεθισμός του λάρυγγα
- φλεγμονή του στομάχου, διαταραχή του κοιλιακού τοιχώματος, εντερικά αέρια, δυσπεψία, πόνος στην κατάποση, αιμορραγία των ούλων
- φλεγμονή του ήπατος, βλάβη στο ήπαρ, διογκωμένο ήπαρ
- ευαισθησία στο φως, απολέπιση του δέρματος, διαταραχές των νυχιών
- μυϊκή αδυναμία, πόνος στον αυχένα, πόνος στη βουβωνική χώρα
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης, πόνος κατά την ούρηση, αυξημένη ανάγκη για ούρηση, αδυναμία ούρησης
- σεξουαλικά προβλήματα
- πόνος ή φαγούρα στο σημείο της ένεσης, ευαισθησία στις αλλαγές του καιρού
- πορφυρία μη οξεία (μια ηπατική διαταραχή κατά την οποία ουσίες που ονομάζονται πορφυρίνες συσσωρεύονται στο δέρμα προκαλώντας τοπική βλάβη του δέρματος, όπως εξανθήματα, φουσκάλες, πληγές ή ενόχληση, κατά την έκθεση στον ήλιο)
- στις εξετάσεις αίματος: αύξηση ουρικού οξέος, αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος εναντίων ερυθρών αιμοσφαιρίων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- διπολικές διαταραχές (διαταραχές της διάθεσης με επεισόδια μελαγχολίας και υπερδιέγερσης), μανία (ακραία διέγερση ή παράλογος ενθουσιασμός)
- καρδιομυοπάθεια (νόσος που επηρεάζει τον μυ της καρδιάς), στηθάγχη (δυνατός πόνος στο στήθος λόγω έμφραξης των αγγείων της καρδιάς)
- ηπατική ανεπάρκεια

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα):

- ιδιοπαθής ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (αυξημένοι μώλωπες, αιμορραγία, μειωμένα αιμοπετάλια, αναιμία και υπερβολική αδυναμία)
- ισχαιμία του μυοκαρδίου (μειωμένη παροχή αίματος στον μυ της καρδιάς)

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- νόσος Vogt-Koyanagi-Harada (σπάνια ασθένεια, που μπορεί να προκαλέσει απώλεια όρασης, ακοής και αποχρωματισμό του δέρματος), βαριά αλλεργική αντίδραση
- αποχρωματισμός του δέρματος
- περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Besremi**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο εξωτερικό κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αφότου ανοιχτεί, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να φυλαχθεί το μέγιστο για 30 ημέρες στο ψυγείο (2 °C - 8 °C), εφόσον η πένα είναι κλειστή με το καπάκι και φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο αν διαπιστώσετε ότι έχει υποστεί ζημιά η προγεμισμένη πένα, το διάλυμα είναι θολό, περιέχει σωματίδια ή νιφάδες, ή έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Besremi

- Η δραστική ουσία είναι η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β, όπως μετριέται με βάση την πρωτεΐνη, τα οποία αντιστοιχούν σε 1000 μικρογραμμάρια/ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80, βενζυλική αλκοόλη, νάτριο οξικό άνυδρο, παγόμορφο οξικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα. Για τη βενζυλική αλκοόλη και το νάτριο, βλ. παράγραφο 2 «Το Besremi περιέχει βενζυλική αλκοόλη» και «Το Besremi περιέχει νάτριο».

### Εμφάνιση του Besremi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Besremi διατίθεται ως ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και 2 βελόνες για ένεση.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Αυστρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον .

### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Οδηγίες χρήσης

**Διαβάστε προσεκτικά αυτό το φυλλάδιο οδηγιών πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα Besremi 500 μικρογραμμαρίων. Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.**

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός θα σας δείξουν πώς να χρησιμοποιήσετε την πένα.

Η προγεμισμένη πένα Besremi 500 μικρογραμμαρίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενέσεις δόσης 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 και 500 μικρογραμμαρίων. Για δόσεις έως και 250 μικρογραμμάρια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ίδια πένα δύο φορές.

Ο γιατρός θα σας πει τη δόση που χρειάζεστε. Παρακαλούμε να σημειώνετε τις ημερομηνίες που κάνετε την ένεση, καθώς και τη δόση, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Η πένα πρέπει να φυλάσσεται μέσα στο εξωτερικό κουτί και στο ψυγείο.

Αφαιρέστε την πένα από το ψυγείο 15 λεπτά πριν από την ένεση, για να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου.

Βρείτε έναν ήσυχο και καλά φωτισμένο χώρο για να κάνετε την ένεση.

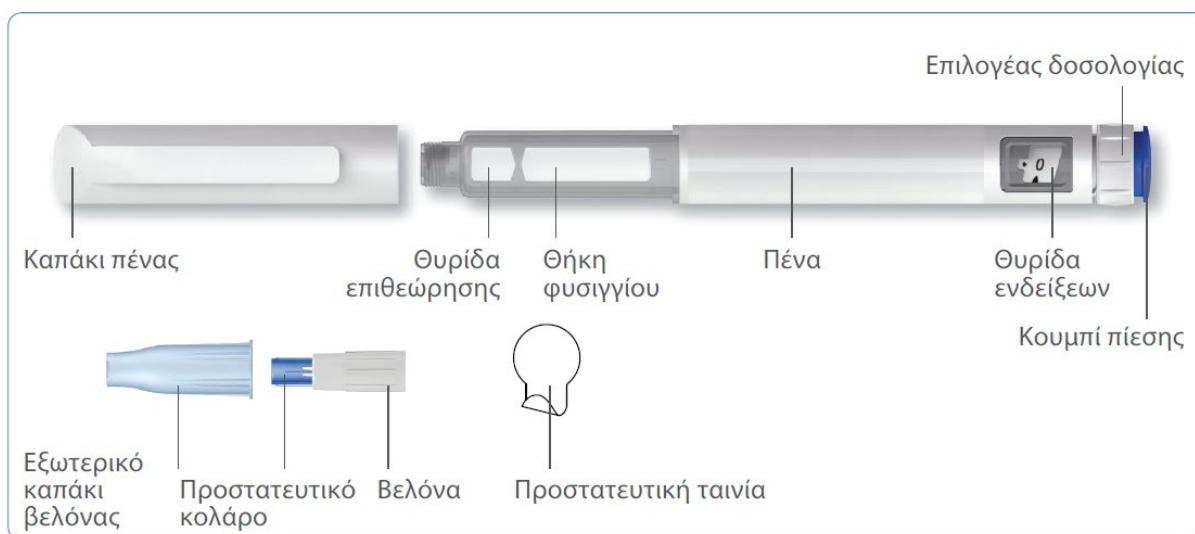
Για να κάνετε την ένεση, θα χρειαστείτε τα ακόλουθα είδη:

- Προγεμισμένη πένα Besremi
- Βελόνα (Τύπος: mylife Clickfine 8mm)
- Αλκοολούχο μαντηλάκι (δεν παρέχεται)
- Προαιρετικά: αυτοκόλλητο επίθεμα (δεν παρέχεται)

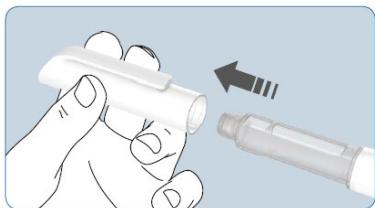
Η προγεμισμένη πένα Besremi συνοδεύεται από δύο βελόνες. Να χρησιμοποιείτε πάντα καινούργια βελόνα για κάθε ένεση.

Μη χρησιμοποιείτε την πένα αν φαίνεται να έχει ζημιά. Αν, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη χρήση της πένας, αισθανθείτε ότι μπορεί να υπέστη ζημιά (π.χ., αν η πένα έπεσε κάτω ή ασκήσατε υπερβολική δύναμη), μη χρησιμοποιήσετε άλλο την πένα. Πάρτε μια καινούργια πένα και ξεκινήστε από την αρχή.

## Περιγραφή της προγεμισμένης πένας Besremi 500 μικρογραμμαρίων

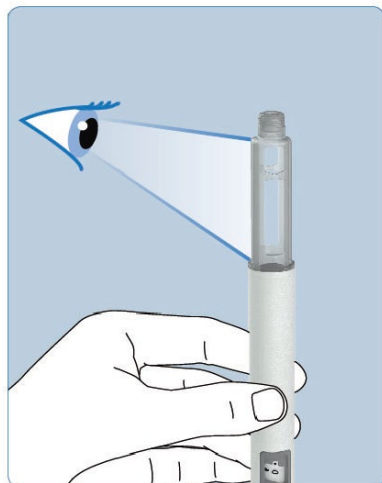


1



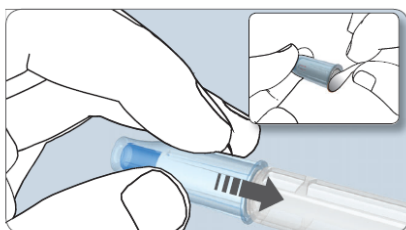
- Πλύνετε τα χέρια σας προτού χρησιμοποιήσετε το Besremi.
- Βεβαιωθείτε ότι δεν έχει λήξει το προϊόν.
- Αφαιρέστε το καπάκι από την πένα.

2



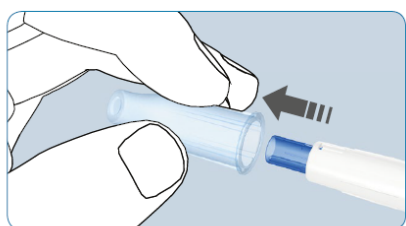
- Ελέγξτε το διάλυμα μέσα από τις θυρίδες επιθεώρησης στις δύο πλευρές της θήκης που περιέχει το φυσίγγιο.
- Μη χρησιμοποιήσετε την πένα, αν το διάλυμα είναι θολό, περιέχει σωματίδια ή νιφάδες, ή έχει οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο.

3



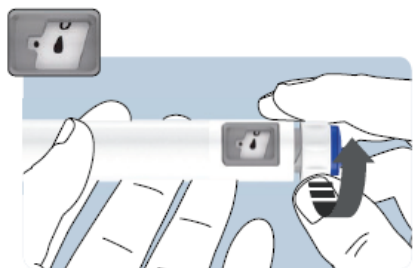
- Πάρτε μια καινούργια βελόνα και αφαιρέστε το προστατευτικό φύλλο αλουμινίου.
- Τοποθετήστε τη βελόνα με το εξωτερικό καπάκι της βελόνας σε ευθεία και κεντρική διάταξη επάνω στην πένα προκειμένου να αποφευχθεί κύρτωση ή κάμψη της.
- Βεβαιωθείτε ότι έχει συνδεθεί καλά.

4



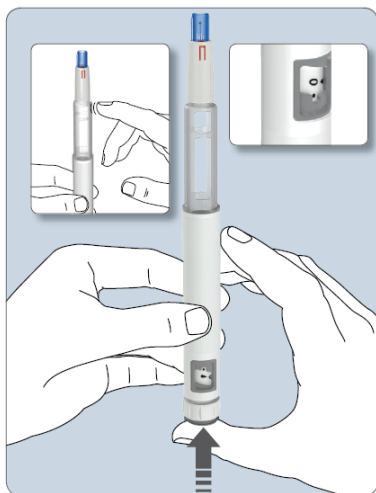
- Αφαιρέστε το εξωτερικό καπάκι της βελόνας από τη βελόνα.
- Μην τοποθετήσετε ξανά το εξωτερικό καπάκι στη βελόνα, έως ότου έχετε κάνει την ένεση του φαρμάκου.
- Μην αγγίζετε την άκρη της βελόνας καμία στιγμή.
- Αν έχετε ήδη χρησιμοποιήσει μία φορά τη συγκεκριμένη προγεμισμένη πένα Besremi 500 μικρογραμμαρίων, περάστε απευθείας στο βήμα 7.
- Αν χρησιμοποιείτε τη συγκεκριμένη πένα πρώτη φορά, συνεχίστε με την προετοιμασία της πένας στο βήμα 5.

5



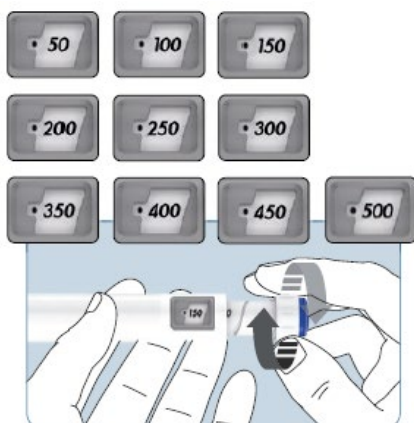
- Αν χρησιμοποιείτε τη συγκεκριμένη πένα πρώτη φορά, προετοιμάστε την πένα για την ένεση, γυρνώντας τον επιλογή δόσολογίας μέχρι να δείτε το εικονίδιο της «σταγόνας» και την κουκίδα στη θυρίδα. Το εικονίδιο της «σταγόνας» πρέπει να είναι ευθυγραμμισμένο με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων.

6



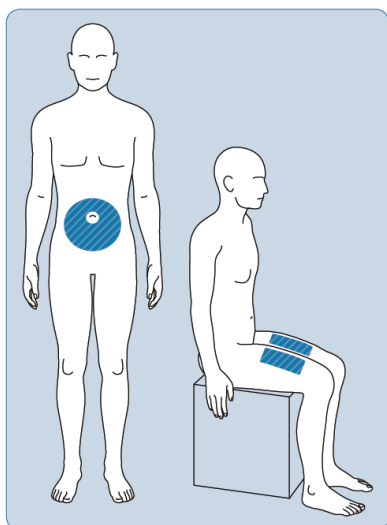
- Κρατήστε την πένα με την αιχμή της βελόνας προς τα πάνω και βεβαιωθείτε ότι η θυρίδα ενδείξεων είναι στραμμένη προς το μέρος σας.
- Μη στρέψετε τη βελόνα προς το πρόσωπό σας ή προς το πρόσωπο των άλλων.
- Κτυπήστε ελαφρά την πένα (θήκη φυσιγγίου) με τα δάκτυλα για να ανέβουν τυχόν φυσαλίδες στην κορυφή της θήκης του φυσιγγίου.
- Πατήστε το κουμπί πίεσης με τον αντίχειρα, μέχρι να ευθυγραμμιστεί η ένδειξη «0» με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων.
- Θα δείτε τη θυρίδα ενδείξεων να αλλάζει μεταξύ του εικονιδίου της «σταγόνας» και της ένδειξης «0», και θα ακούτε απαλά κλικ κάθε φορά που πατάτε το κουμπί.
- Θα πρέπει να δείτε μια μικρή σταγόνα υγρού να εμφανίζεται στην άκρη της βελόνας.
- Αν δεν βλέπετε μια μικρή σταγόνα στην άκρη της βελόνας, επαναλάβετε τα βήματα 5 και 6 έξι φορές μέχρι να εμφανιστεί μια σταγόνα.
- Αν δεν δείτε τη σταγόνα μετά την έβδομη φορά, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

7



- Ρυθμίστε την πένα στη δόση που συνέστησε ο γιατρός σας, περιστρέφοντας τον επιλογέα δοσολογίας έως ότου είναι ορατή η συνταγογραφημένη δόση. Η επιλεγμένη δόση θα πρέπει να ευθυγραμμιστεί με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων δοσολογίας. Εάν χρειάζεται, διορθώστε τη δόση γυρνώντας τον επιλογέα δοσολογίας.
- Αν δεν μπορείτε να φτάσετε στην απαιτούμενη ρύθμιση της δόσης γυρνώντας τον επιλογέα, μπορεί να έχει τελειώσει το φάρμακο μέσα στην πένα. Μην πιέζετε άλλο.  
Αντ' αυτού, χρησιμοποιήστε καινούργια πένα.

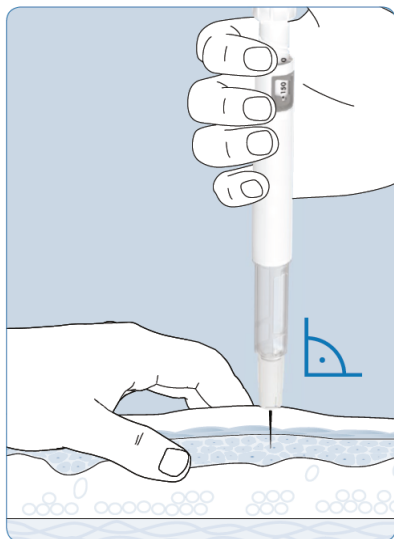
8



- Απολυμάνετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης με βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα πριν από την ένεση.
- Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση του φαρμάκου.
- Πρέπει να κάνετε την ένεση του φαρμάκου υποδόρια (κάτω από το δέρμα). Ο γιατρός θα σας πει πού πρέπει να κάνετε την ένεση.
- Πιθανά σημεία ένεσης είναι η κοιλιά (πάνω από πέντε εκατοστά μακριά από τον αφαλό) ή ο μηρός.
- Αν πρέπει να χρησιμοποιήσετε δύο πένες, κάντε την ένεση σε διαφορετικό σημείο για κάθε πένα (π.χ., δεξιά και αριστερή πλευρά της κοιλιάς ή δεξιός και αριστερός μηρός).
- Μην κάνετε ποτέ την ένεση σε δέρμα με ερεθισμό, ερυθρότητα, μώλωπες, μόλυνση ή ουλές.

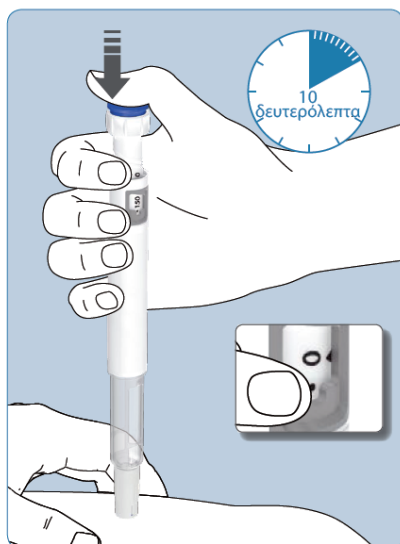


9



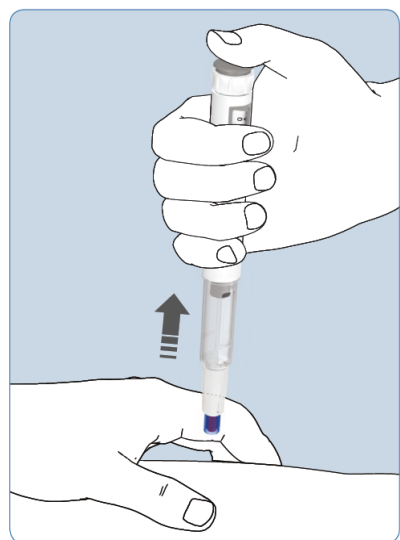
- Κρατήστε την πένα έτσι ώστε η θυρίδα ενδείξεων και η ετικέτα να είναι ορατές όταν θα γίνεται η ένεση.
- Σηκώστε μια πτυχή του δέρματος ανάμεσα στον αντίχειρα και τον δείκτη σας.
- Ασκώντας απαλή πίεση, εισαγάγετε τη βελόνα μέσα στην πτυχή υπό γωνία 90 μοιρών, μέχρι να πάψει να φαίνεται το μπλε προστατευτικό κολάρο στη βελόνα.

10



- Πατήστε το κουμπί πίεσης μέχρι τέρμα, μέχρι να ευθυγραμμιστεί η ένδειξη «0» με την κουκίδα στη θυρίδα ενδείξεων.
- Τα απαλά επανειλημμένα κλικ θα σταματήσουν μόλις ολοκληρωθεί η ένεση.
- Κρατήστε πατημένο το κουμπί πίεσης και περιμένετε τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα πριν αφαιρέσετε τη βελόνα.
- Μη σηκώνετε και μη μετακινείτε την πένα στη διάρκεια της ένεσης.

11



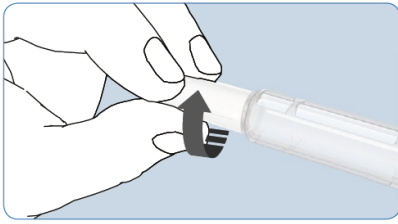
- Αφαιρέστε προσεκτικά τη βελόνα από το δέρμα.
- Διατηρείτε το σημείο της ένεσης καθαρό, μέχρι να κλείσει το μικρό τραύμα της ένεσης. Αν χρειάζεται, τοποθετήστε αυτοκόλλητο επίθεμα.

#### Σημείωση:

- Το μπλε προστατευτικό κολάρο κλειδώνει αυτόματα και εμφανίζεται ο κόκκινος δείκτης ασφάλισης που καλύπτει τη βελόνα για την προστασία σας. Εάν δεν συμβεί αυτό, απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας.
- Μετά την αφαίρεση της βελόνας, ενδέχεται να παραμείνει ένα μικρό σταγονίδιο υγρού πάνω στο δέρμα σας. Αυτό το σταγονίδιο είναι φυσιολογικό και δεν σημαίνει ότι πήρατε μικρότερη δόση.

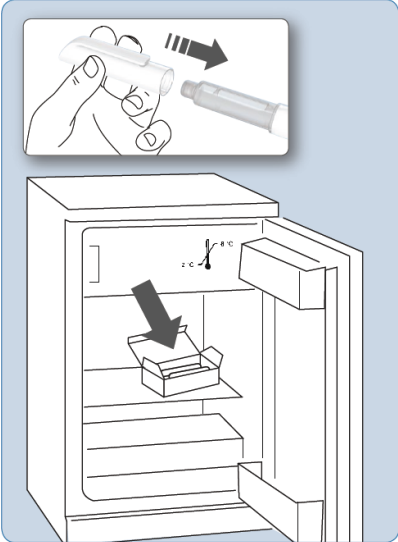


12



- Εβιδώστε τη βελόνα και απορρίψτε την όπως πρέπει.

13



- Κλείστε ξανά καλά την πένα με το καπάκι.

#### **Επαναχρησιμοποίηση της πένας:**

- Ο γιατρός θα σας πει αν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την πένα για δεύτερη ένεση. Σε αυτή την περίπτωση, τοποθετήστε ξανά την πένα στο εξωτερικό κουτί και φυλάξτε τη στο ψυγείο για την επόμενη χρήση. Μη χρησιμοποιήσετε την πένα περισσότερες μετά από 30 ημέρες.

#### **Απόρριψη της πένας και της βελόνας:**

- Απορρίψτε την πένα και τη βελόνα μετά τη χρήση σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.