I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis
Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 250 mikrogrammi alfa-2b-ropeginterferooni, mis vastab 500 mikrogrammile/ml.

Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 500 mikrogrammi alfa-2b-ropeginterferooni, mis vastab 1000 mikrogrammile/ml.

Tugevus näitab alfa-2b-ropeginterferooni sisaldust alfa-2b-interferoonis pegüleerimist arvestamata.

Alfa-2b-ropeginterferoon on *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud valgu alfa-2b-interferooni ja metoksüpolüetüleenglükooli (mPEG) kovalentne konjugaat.

Selle ravimi aktiivsust ei saa võrrelda teiste sama ravimirühma pegüleeritud või pegüleerimata valguga (vt lõik 5.1).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks pen-süstel sisaldab 1 ml kohta 10 mg bensüülalkoholi ja 0,05 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (süstevedelik).

Selge, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Besremi on näidustatud täiskasvanutele sümptomaatilise splenomegaaliata tõelise polütsüteemia monoteraapiaks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama haiguse ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Tiitrimisfaas
Annus tiitritakse individuaalselt, alustades soovitatavast algannusest 100 mikrogrammi (või 50 mikrogrammi muud tsütoreduktiivset ravi saavatel patsientidel). Annust tuleb suurendada järk-

järgult, 50 mikrogrammi kaupa iga kahe nädala järel (vajaduse korral tuleb paralleelselt vähendada muud tsütoreduktiivset ravi) kuni hematoloogiliste näitajate stabiliseerumiseni (hematokrit < 45%, trombotsüüte < 400 × 10^9/l ja leukotsüüte < 10 × 10^9/l). Maksimaalne soovitatav üksikannus on 500 mikrogrammi süstituna iga kahe nädala järel. Vere hüperviskoossuse normaliseerimiseks võib päästva ravivõttena vajalikuks osutuda flebotoomia.

Säilitusfaas
Säilitusraviks tuleb kasutada annust, millega saavutati hematoloogiliste näitajate stabiliseerumine, ning manustada seda kahenädalaste intervallidega vähemalt 1,5 aastat. Pärast seda võib patsiendi seisundist olenevalt annust muuta ja/või pikendada manustamisintervalli kuni nelja nädalani.

Kui ravi ajal tekivad kõrvalnähud, tuleb manustatavat annust vähendada või ravi kuni kõrvalnähtude vaibumiseni ajutiselt katkestada; edasi tuleb ravi uuesti alustada väiksema annusega kui see, mis kõrvalnähud põhjustas.

Kui täheldatakse hematoloogiliste näitajate (hematokrit, trombotsüüdid, leukotsüüdid) suurenemist, tuleb annust ja/või annustamisintervalli individuaalselt kohandada.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus
Tõestatud on ühe teise pegüleeritud alfainterferoonravimi (pegüleeritud alfa-2a-interferoon) ohutus kompenseeritud tsirroosiga (s.t Childi-Pugh A) patsientidel. Kerge maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole vaja alfa-2b-ropeginterferooni annust kohandada.

Dekompenseeritud tsirroosiga (s.t Childi-Pugh B või C) patsientidel ei ole alfainterferooni kasutamist hinnatud ja ravim on nendele patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Alfa-2b-interferooniga ravitud patsientidel on täheldatud maksaensüümide suurenenud sisaldust. Kui maksaensüümide sisaldus suureneb progresseeruvalt ja on püsiv, tuleb annust vähendada. Kui maksaensüümide sisaldus annuse vähendamisele vaatamata progresseeruvalt ja kliiniliselt oluliselt suureneb, või kui ilmnevad maksatalitluse dekompenseerumisele viitavad tunnused, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel on hinnatud teiste alfainterferoonravimite (pegüleeritud alfa-2a-interferoon ja pegüleeritud alfa-2b-interferoon) farmakokineetilist profiili (vt lõik 5.2).

Kerge (GFR 60...89 ml/min) või keskmise raskusega (GFR 30...59 ml/min) neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole vaja alfa-2b-ropeginterferooni annust kohandada. Raske neerukahjustusega (GFR 15...29 ml/min) patsientidel on soovitatav kasutada alfa-2b-ropeginterferooni väiksemat, 50-mikrogrammist algannust. Lõppstaadiumis neeruhaigusega (GFR < 15 ml/min) patsientidele on alfa-2b-ropeginterferoon vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eakad
Eakatel patsientidel ravi alustades ei ole vaja alfa-2b-ropeginterferooni soovitatavat annust kohandada (vt lõik 5.2).

Rasvunud või alakaalulised patsiendid
Rasvunud ega alakaalulistel patsientidel ei ole alfa-2b-ropeginterferooni farmakokineetilist profiili kindlaks määratud. Nende patsientide osas ei ole võimalik alfa-2b-ropeginterferooni annuste kohandamise soovitusi anda.

Lapsed
Besremi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 4.4).

Rass
Annuse kohandamine rassi põhjal ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Subkutaanne. Ravim on ette nähtud pikaajaliseks raviks ja seda võib manustada arst, õde või pen-süstliga subkutaanseid süsteid tegema õpetatud patsient või pereliige. Järgida tuleb pakendi infolehes olevat kasutusjuhendit.

Soovitatavad süstekohad on kõhunahk naba ümbruses (nabast kaugemal kui 5 cm) või reied. Mitte süstida piirkondadesse, kus on nahaärritust, punetust, verevalumeid, infektsioon või armid. Pen-süstel on reguleeritav ja võimaldab kohandada annuseid astmeliselt vahemikus 50…250 mikrogrammi või 50…500 mikrogrammi.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Kaasuv kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhul, kui seda on võimalik tavapärase raviga kontrolli all hoida.
- Rasked psühhiaatrilised häired (kaasuvad või anamneesis) eelkõige raske depressioon, suitsiidimõtted või suitsiidikatse.
- Rasked kaasuvad südame- ja veresoonkonna haigused (s.t ravimata hüpertensioon, südame paispuudulikkus (≥ NYHA 2. klass), rasked südamerütmi häired, märkimisväärne pärgarteri stenoos, ebastabiilne stenokardia) või hiljutine insult või müokardiinfarkt.
- Autoimmuunhaigus (kaasuv või anamneesis).
- Immuunsupressiooniga siirikuretsipiendid.
- Kombinatsioon telbivudiiniga (vt lõik 4.5).
- Dekompenseeritud maksatsirroos (Childi-Pugh B või C).
- Lõppstaadiumis neeruhaigus (GFR < 15 ml/min).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Annuse tiitrimise faas

Alfa-2b-ropeginterferooni tiitrimisfaasiks soovitatava annustamise (vt lõik 4.2) tõttu kulub individuaalse optimaalse annuseni jõudmiseks rohkem aega kui hüdroksükarbamiidi korral. Tõelise polütsüteemia kliinilises uuringus kulus alfa-2b-ropeginterferooni individuaalse tiitrimisfaasi lõpuni keskmiselt 3,7 ravikuud, hüdroksükarbamiidi korral ligikaudu 2,6 ravikuud. Seega võivad nendel patsientidel, kellel tromboosi ja veritsuse ennetamiseks on vaja vererakkude arvu kiiresti vähendada, olla eelistatumad teised preparaadid (nt hüdroksükarbamiid).

Tiitrimisfaasis ei pruugi põhihaigusest tingitud kardiovaskulaarset ja trombemboolia riski vähendav tõhusus täielikult avalduda. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, eriti tiitrimisfaasi ajal; ka pärast optimaalse individuaalse annuse kindlakstegemist tuleb regulaarselt teha üldverepildi analüüse, sh määrata hematokrit ning leukotsüütide ja trombotsüütide arv. Päästva ravivõttena vere hüperviskoossuse normaliseerimiseks võib olla vajalik flebotoomia.

Endokriinsüsteem

Enne ravi alfa-2b-ropeginterferooniga tuleb mis tahes kaasuvat kilpnäärmehaigust tavapäraselt ravida, et see kontrolli alla saada (vt lõik 4.3). Patsientidel, kellel ravi ajal alfa-2b-ropeginterferooniga tekivad

kilpnäärmetalitluse häiretele viitavad sümptomid, tuleb määrata kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldus. Kui TSH sisaldust saab hoida normivahemikus, võib ravi jätkata.

Teiste alfainterferoonravimite kasutamisel on täheldatud suhkurtõbe (vt lõik 4.8). Suhkurtõvega patsientidel, kellel seisundi kontrolli all hoidmiseks ravimitest ei piisa, ei tohi ravi alfa-2b-ropeginterferooniga alustada. Patsientidel, kellel tekib suhkurtõbi ravi ajal ja kellel selle kontrolli all hoidmiseks ravimitest ei piisa, tuleb ravi alfa-2b-ropeginterferooniga katkestada.

Kesknärvisüsteem (KNS)

Kliinilises arendusprogrammis on mõnel alfa-2b-ropeginterferooniga ravitud patsiendil täheldatud toimet KNS-ile, eelkõige depressiooni (vt lõik 4.8). Teiste alfainterferoonravimite kasutamisel on täheldatud teisi toimeid KNS-ile, sealhulgas suitsiidimõtted, suitsiidikatsed, agressiivsus, bipolaarne häire, maania ja segasus. Patsiente tuleb psühhiaatriliste häirete sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Kui sellised sümptomid ilmnevad, peab raviarst kaaluma nende ravi. Kui psühhiaatrilised sümptomid süvenevad, on soovitatav ravi alfa-2b-ropeginterferooniga katkestada. Alfa-2b-ropeginterferooni ei tohi manustada patsientidele, kellel on anamneesis või kaasuvad rasked psühhiaatrilised häired, eelkõige raske depressioon, suitsiidimõtted või suitsiidikatse (vt lõik 4.3).

Kardiovaskulaarne süsteem

Alfainterferoonraviga on seostatud südamega seotud tüsistusi, sealhulgas kardiomüopaatiat, müokardiinfarkti, kodade virvendust ja südame isheemiatõbe (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel on kaasuvad kardiovaskulaarsed häired või on need anamneesis, tuleb ravi ajal alfa-2b-ropeginterferooniga hoolikalt jälgida. See ravim on vastunäidustatud kaasuva raske kardiovaskulaarse haigusega või hiljuti insulti või müokardiinfarkti põdenud patsientidele (vt lõik 4.3).

Respiratoorne süsteem

Harva on alfainterferooniga ravitud patsientidel täheldatud hingamisteede häireid, näiteks kopsuinfiltraate, pneumoniiti, pneumooniat või kopsu arteriaalset hüpertensiooni (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel tekivad respiratoorsed sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ja vajaduse korral ravi alfa-2b-ropeginterferooniga katkestada.

Nägemissüsteem

Harva on alfainterferooniga ravitud patsientidel täheldatud raskeid silmakahjustusi, näiteks retinopaatia, võrkkesta hemorraagia, võrkkesta eksudaadid, võrkkesta irdumine ja võrkkesta arteri- või veenisulgus, mille tagajärjel võib tekkida pimesus (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist alfa-2b-ropeginterferooniga ja ravi ajal tuleb patsientidele teha silmade läbivaatus, eriti patsientidel, kellel on retinopaatiaga seotud haigused, näiteks suhkurtõbi või hüpertensioon. Kõigile patsientidele, kes teatavad nägemise halvenemisest või kadumisest või teatavad muudest silmadega seotud sümptomitest, tuleb kohe teha silmade läbivaatus. Patsientide puhul, kellel tekivad uued või süvenevad silmakahjustused, tuleb kaaluda alfa-2b-ropeginterferooni kasutamise lõpetamist.

Äge ülitundlikkus

Teiste alfainterferoonravimitega on harva täheldatud raskeid ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon, anafülaksia). Nende tekkimisel peab ravi alfa-2b-ropeginterferooniga katkestama ja viivitamatult rakendama asjakohaseid ravivõtteid. Mööduvad lööbed ravi katkestamist ei nõua.

Maksafunktsioon

Alfainterferoonravi on seostatud hepatotoksilisusega, mida iseloomustab potentsiaalselt oluline maksaensüümide sisalduse suurenemine. C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel on teiste alfainterferoonravimite kasutamisel teatatud maksapuudulikkusest (vt lõik 4.8).

Alfa-2b-ropeginterferooniga ravitud patsientidel on täheldatud järgmiste näitajate suurenemist: ALAT (≥ 3 korda üle normi ülempiiri), ASAT (≥ 3 korda üle normi ülempiiri), GGT (≥ 3 korda üle normi ülempiiri) ja bilirubiini (> 2 korda üle normi ülempiiri). Enamasti oli näitajate suurenemine mööduv ning tekkis ravi esimesel aastal.

Pärast pikaajalist ravi alfa-2b-ropeginterferooniga on patsientidel teatatud maksatalitluse häiretest (vt lõik 4.8). Pikaajaliselt alfa-2b-ropeginterferooniga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida maksaensüümide sisaldust ja maksafunktsiooni. Kui maksaensüümide sisaldus annuse vähendamisele vaatamata progresseeruvalt ja kliiniliselt oluliselt suureneb, tuleb ravi alfa-2b-ropeginterferooniga lõpetada. Patsientidel, kellel ravi ajal alfa-2b-ropeginterferooniga tekivad maksafunktsiooni dekompensatsiooni nähud, tuleb ravi lõpetada. Dekompenseeritud maksatsirroosiga patsientidele on alfa-2b-ropeginterferoon vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerufunktsioon

Patsiente tuleb jälgida, olenemata algannusest või neerukahjustuse astmest. Kui neerufunktsioon ravi ajal halveneb, tuleb ravi alfa-2b-ropeginterferooniga katkestada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele on alfa-2b-ropeginterferoon vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Hammaste ja parodondi kahjustused

Teiste alfainterferoonravimite kasutamisel on täheldatud hammaste ja parodondi kahjustusi, mis võivad põhjustada hammaste väljalangemist (vt lõik 4.8). Lisaks võib pikaajalisel ravil alfa-2b-ropeginterferooniga tekkiv suukuivus avaldada hammastele ja suuõõne limaskestale kahjustavat mõju. Patsientidel tuleb hambaid kaks korda ööpäevas korralikult puhastada ja korrapäraselt hambaarsti vastuvõtul käia.

Naha kahjustused

Alfa-2b-ropeginterferooni kasutamine on seotud nahakahjustustega (sügelus, alopeetsia, lööve, erüteem, psoriaas, kserodermia, aknetaoline dermatiit, hüperkeratoos, hüperhidroos). Nende nahakahjustuste ilmnemisel või süvenemisel peab kaaluma ravi lõpetamist.

Abiained

Besremi sisaldab bensüülalkoholi.
Suuri koguseid tuleb kasutada ettevaatusega ja üksnes vajadusel, eriti maksa- ja neerukahjustuse korral kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

Besremi sisaldab polüsorbaat 80.
Ravim sisaldab 0,025 mg polüsorbaat 80 iga 0,5 ml kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Besremi sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arvatakse, et alfa-2b-ropeginterferooni metabolismis osalevad valke kataboliseerivad ensüümid. Ei ole teada, mil määral osalevad alfa-2b-ropeginterferooni imendumisel, jaotumisel ja eritumisel transportvalgud. On tõestatud, et alfainterferoon mõjutab tsütokroom P450 (CYP) isosüümide CYP1A2 ja CYP2D6 aktiivsust.

Alfa-2b-ropeginterferooni koostoimeid ei ole uuritud.

Koostoimete uuringud teiste pegüleeritud alfainterferoonravimitega
Pegüleeritud alfa-2a-interferooni ja telbivudiini koosmanustamine B-hepatiidiga patsientidele suurendas perifeerse neuropaatia tekkeriski. Kombinatsioonravi telbivudiini ja alfa-2b-ropeginterferooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Tervetel meessoost isikutel ei avaldanud 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni manustamine üks kord nädalas 4 nädala vältel mingit mõju mefenütoiini, dapsooni, debrisokviini ja tolbutamiidi farmakokineetilisele profiilile, mis viitab pegüleeritud alfa-2a-interferooni mõju puudumisele tsütokroom P450 (CYP) isosüümide 3A4, 2C9, 2C19 ja 2D6 metaboolsele aktiivsusele *in vivo*. Samas uuringus täheldati teofülliini (CYP1A2 substraat) AUC suurenemist 25% võrra, mis näitab, et pegüleeritud alfa-2a-interferoon on CYP1A2 aktiivsuse inhibiitor.

Pegüleeritud alfa-2b-interferooniga koosmanustamisel ei ilmnenud märkimisväärseid koostoimeid tolbutamiidi (CYP2C9 substraat), midasolaami (CYP3A4 substraat) ja dapsooniga (N-atsetüültransferaasi substraat) ning kofeiini (CYP1A2 substraat) ja desipramiini (CYP2D6 substraat) ekspositsioon suurenes vähesel määral.

Seepärast tuleb alfa-2b-ropeginterferooni koosmanustamisel CYP1A2 substraatidega olla ettevaatlik, eelkõige kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite korral nagu näiteks teofülliin või metadoon. Samuti on soovitatav olla ettevaatlik CYP2D6 substraatide (nt vortioksetiin, risperidoon) kombineerimisel alfa-2b-ropeginterferooniga. Alfa-2b-ropeginterferoon võib CYP1A2 ja CYP2D6 aktiivsust inhibeerida ning seega suurendada nende ravimite kontsentratsiooni veres.

Alfa-2b-ropeginterferooni annuseid ei ole vaja kohandada, kui seda manustatakse koos CYP2C9/19, CYP3A4 või N-atsetüültransferaasi vahendusel metaboliseeruvate ravimitega.

Ettevaatus on vajalik, kui alfa-2b-ropeginterferooni manustatakse kombinatsioonis teiste potentsiaalselt müelosupressiivse toimega ainete või keemiaravimitega.

Narkootilisi, hüpnootilisi või sedatiivseid aineid tuleb manustada ettevaatusega alfa-2b-ropeginterferooniga samaaegsel kasutamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal alfa-2b-ropeginterferooniga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud juhul, kui arst soovitab teisiti.

Rasedus

Alfainterferooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.
Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).
Kuna alfa-2b-ropeginterferoonil võib olla samasugune toime, ei ole soovitatav Besremi’t kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfa-2b-ropeginterferoon eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine Besremi’ga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed alfa-2b-ropeginterferooni mõju kohta naiste ja meeste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Besremi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid, kellel ravi ajal Besremi'ga tekivad pearinglus, somnolentsus või hallutsinatsioonid (vt lõik 4.8), peavad autojuhtimist ja masinate käsitsemist vältima.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on leukopeenia (20,2%), trombotsütopeenia (18,5%), artralgia (13,5%), väsimus (12,4%), gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine (11,2%), gripisarnane haigus (13,5%), müalgia (10,7%), aneemia (9,6%), alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (8,4%), neutropeenia (7,9%), aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (7,3%), sügelus (6,8%), jäsemevalu (6,7%), alopeetsia (6,7%), peavalu (6,2%), kõhulahtisus (5,7%) ja süstekoha reaktsioon (5,6%), külmavärinad (5,1%) ja pearinglus (5,1%).

Rasked kõrvaltoimed on depressioon (1,1%), kodade virvendus (1,1%) ja äge stressreaktsioon (0,6%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alfa-2b-ropeginterferooni kliinilistes uuringutes 178-l tõelise polütsüteemiaga täiskasvanud patsiendil teatati järgmistest raviga seotud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa ja järjestatud sageduse alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	**Sagedus**	**Kõrvaltoime**
Infektsioonid ja infestatsioonid	*sage*	ülemiste hingamisteede infektsioon, nohu, naha seeninfektsioon
	aeg-ajalt	Huule- ja suuõõneherpes, *herpes zoster*, suuõõne kandidiaas, sinusiit, söögitoru kandidiaas, vulvovaginaalne seeninfektsioon, odraiva, onühhomükoos
Vere ja lümfisüsteemi häired	*väga sage*	leukopeenia, trombotsütopeenia
	sage	pantsütopeenia, neutropeenia, aneemia
Immuunsüsteemi häired	*aeg-ajalt*	sarkoidoos
	väga harv	idiopaatiline või trombootiline trombotsütopeeniline purpur[#]
	teadmata	Vogti-Koyanagi-Harada tõbi[#], ägedad ülitundlikkusreaktsioonid[#**]
Endokriinsüsteemi häired	*sage*	hüpotüreoidism, hüpertüreoidism, türeoidiit
	aeg-ajalt	Basedowi tõbi, suhkurtõbi[#]
Ainevahetus- ja toitumishäired	*sage*	hüpertriglütserideemia, vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	*sage*	depressioon, agressiivsus[#], unetus, ärevus, muutunud meeleolu, meeleolu kõikumine, meeleolu häired
	aeg-ajalt	suitsiidikatse[#], suitsiidimõtted[#], segasusseisund[#], äge stressreaktsioon, hallutsinatsioonid, emotsionaalne distress, närvilisus, õudusunenäod, ärrituvus
	harv	bipolaarne häire[#], maania[#]

Närvisüsteemi häired	*sage*	peavalu, pearinglus, hüpesteesia, somnolentsus, paresteesia
	aeg-ajalt	polüneuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia, radikulopaatia, migreen, vaimsed kõrvalekalded, treemor, aura
Silma kahjustused	*sage*	silmakuivus
	aeg-ajalt	võrkkesta hemorraagia#, võrkkesta eksudaadid#, vähenenud nägemisteravus, ähmane nägemine, ebamugavustunne silma(de)s, silmalau ekseem
	harv	retinopaatia#, nägemisnärvi neuropaatia#, võrkkestaarteri sulgus#, võrkkestaveeni sulgus#
	väga harv	pimesus#
	teadmata	võrkkesta irdumine#
Kõrva ja labürindi kahjustused	*aeg-ajalt*	kurtus, tinnitus, peapööritus
Südame häired	*sage*	kodade virvendus
	aeg-ajalt	müokardiinfarkt#, atrioventrikulaarne blokaad, intrakardiaalne tromb, aordiklapi puudulikkus, kardiovaskulaarsed häired
	harv	kardiomüopaatia#, stenokardia#
	väga harv	müokardi isheemia#
Vaskulaarsed häired	*sage*	mikroangiopaatia
	aeg-ajalt	Raynaud' sündroom, hüpertensioon, hematoom, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	*sage*	düspnoe
	aeg-ajalt	pneumoniit, köha, ninaverejooks, kurguärritus
	väga harv	kopsuinfiltraadid#
	teadmata	kopsufibroos#, pneumoonia#, kopsu arteriaalne hüpertensioon#*
Seedetrakti häired	*sage*	kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhu distensioon, suukuivus
	aeg-ajalt	gastriit, kõhuseinaga seotud häired, meteorism, sagenenud roojamine, valulik neelamine (odünofaagia), igemeveritsus
	teadmata	hammaste häired#, parodondi haigus#
Maksa ja sapiteede häired	*väga sage*	gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
	sage	maksa häired, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, leelisfosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
	aeg-ajalt	hepatotoksilisus, toksiline hepatiit, hepatomegaalia, alaäge porfüüria
	harv	maksapuudulikkus#
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	*sage*	sügelus, alopeetsia, lööve, erüteem, psoriaas, kserodermia, aknetaoline dermatiit, hüperkeratoos, hüperhidroos, nahakuivus
	aeg-ajalt	valgusülitundlikkusreaktsioon, nahakihi irdumine (eksfoliatsioon), küünte düstroofia
	teadmata	naha depigmentatsioon#
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	*väga sage*	artralgia, müalgia
	sage	Sjögreni sündroom, artriit, jäsemevalu, lihaste ja luustiku valu, luuvalu, lihasspasmid
	aeg-ajalt	lihasnõrkus, kaelavalu, kubemevalu

Neerude ja kuseteede häired	*aeg-ajalt*	hemorraagiline tsüstiit, düsuuria, urineerimispakitsus, uriini retentsioon
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	*aeg-ajalt*	erektsioonihäired, hematospermia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	*väga sage*	gripisarnane haigus, väsimus
	sage	palavik, süstekoha reaktsioon, asteenia, külmavärinad, üldise füüsilise tervise halvenemine, erüteem süstekohas
	aeg-ajalt	valu süstekohas, kihelus süstekohas, tundlikkus ilmamuutuste suhtes
	teadmata	keele hüperpigmentatsioon[#]
Uuringud	*sage*	positiivne kilpnäärmevastaste antikehade leid, vere kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine, kõrgenenud kehatemperatuur, positiivne tuumaantikehade leid, vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, kehakaalu vähenemine
	aeg-ajalt	trombotsüütide arvu suurenemine, vere kusihappesisalduse suurenemine, positiivne Coombsi test

[#] Teiste alfainterferoonravimitega ravimise ajal teatatud kõrvaltoimed.
* Interferoonide ravimiklassi kuuluvate ravimitega, vt kopsu arteriaalne hüpertensioon allpool.
** Nt urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktsioon või anafülaksia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõige sagedamad kõrvaltoimed
Alfa-2b-ropeginterferooni kliinilises arendusprogrammis teatatud kõige sagedamad kõrvaltoimed (sealhulgas patsientide arv, tekkesagedus, raskusaste, annuse kohandamise vajadus ja tulemus) on kokkuvõtvalt esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Alfa-2b-ropeginterferoonravi kõige sagedamad kõrvaltoimed

KT > 10% ET	**N (%) N = 178**	**ES**	**Intensiiv susaste CTCAE järgi ≥ 3 N (%)**	**Annust vähendati N (%)**	**Ravi katkestati N (%)**	**Ravi lõpetati N (%)**	**Paranes N (%)**
Leukopeenia	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	teateid pole	8 (22,2)
Trombotsütopeenia	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	teateid pole	15 (62,5)
Artralgia	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	4 (16,7)	1 4,2)	15 (62,5)
Väsimus	22 (12,4)	6,6	teateid pole	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	teateid pole	teateid pole	4 (20,0)
Gripisarnane haigus	20 (11,2)	9	teateid pole	(20)	(10)	teateid pole	(50)
Müalgia	19 (10,7)	3,5	teateid pole	2 (10,5)	1 (5,3)	teateid pole	9 (47,4)

CTCAE 5. astme (surm) kõrvaltoimetest ei ole teatatud – vastavalt terminoloogiale; 4. astme (eluohtlik või puuet põhjustav) kõrvaltoimetest raporteeritud gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse suurenemine . Lühendid: CTCAE – kõrvalnähtude terminoloogia üldkriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), KT – kõrvaltoime; ET – eelistermin; ES – keskmise raskusega kõrvaltoimete esinemissagedus 100 patsiendi kohta aastas; N – patsientide arv.

N (%) - nimetatud KT-ga patsientide arv ja protsent

Seedetrakti häired
Seoses teiste alfainterferoonravimitega on teatatud seedetrakti häiretest; seoses alfa-2b-ropeginterferooniga on neist teatatud 15,7%-l patsientidest. Neis uuringutes kõige sagedamini teatatud seedetrakti häired olid kõhulahtisus (5,1%; esinemissagedus 2,8 [juhtu/100 patsiendi kohta aastas]) ja iiveldus (4,5%; esinemissagedus 1,2 [juhtu/100 patsiendi kohta aastas]).

KNS
Alfa-2b-ropeginterferooni kliinilises arendusprogrammis ilmnes kaks raske depressiooni juhtu (1,1%; esinemissagedus 0,4 juhtu/100 patsiendi kohta aastas). Patsiendid paranesid täielikult pärast ravimi kasutamise lõplikku katkestamist. Üks patsient, kellel tekkis keskmise intensiivsusega raske äge stressreaktsioon (0,6%; esinemissagedus 0,2 juhtu/100 patsiendi kohta aastas), paranes täielikult pärast alfa-2b-ropeginterferooni annuse vähendamist. Seoses alfainterferooniga on teatatud teistest toimetest KNS-ile, sealhulgas suitsiidimõtted, suitsiidikatsed, agressiivsus, bipolaarne häire, maania ja segasus (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarne süsteem
Ravi ajal alfa-2b-ropeginterferooniga tekkis kahel patsiendil kolm 1. kuni 3. intensiivsusastme kodade virvenduse juhtu (1,1%; esinemissagedus: 0,5 juhtu/100 patsiendi kohta aastas). Ravi alfa-2b-ropeginterferooniga jätkati ja patsiendid said häire raviks sobivaid ravimeid. Kahel juhul patsiendid paranesid, ühe juhu hindamise ajal ei olnud häire veel möödunud.

Respiratoorne süsteem
Seoses alfainterferooniga on teatatud kopsu arteriaalse hüpertensiooni juhtudest, nimelt riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-nakkus, tsirroos) patsientidel. Neist juhtudest teatati erinevates ajapunktides, tavaliselt mitu kuud pärast alfainterferooniga ravi alustamist.

Nägemissüsteem
Seoses alfainterferooniga on teatatud rasketest silmakahjustustest, näiteks retinopaatia, võrkkesta hemorraagia, võrkkesta eksudaadid, võrkkesta irdumine ja võrkkesta arteri- või veenisulgus (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringuprogrammis on teatatud ühest alfa-2b-ropeginterferooni juhusliku üleannustamise juhust. Patsient sai soovitatavast algannusest 10 korda suurema annuse ning tal tekkisid gripisarnased sümptomid, mis kestsid kolm päeva ja hinnati mitterasketeks. Pärast paratsetamooli manustamist ja alfa-2b-ropeginterferooniga ravi ajutist katkestamist paranes patsient täielikult.

Antidooti ravimile ei ole. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajaduse korral on soovitatav sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB15

Alfa-2b-ropeginterferoon on rekombinantne alfa-2b-interferoon, mis on asendusmääraga 1 mool polümeeri ühe mooli valgu kohta konjugeeritud kaheharulise mPEG-iga. Keskmine molekulmass on ligikaudu 60 kDa, millest PEG-osa moodustab ligikaudu 40 kDa.

Toimemehhanism

Alfainterferoon kuulub I tüüpi interferoonide rühma, mis avaldavad toimet rakkudele, seondudes transmembraansete retseptoritega, mida nimetatakse alfainterferooni retseptoriteks (IFNAR). IFNAR-iga seondumine käivitab kinaaside, eriti Janus-kinaas 1 (JAK1), türosiinkinaas 2 (TYK2) ja signaali ülekandja ning transkriptsiooni aktivaatorvalkude (STAT-valgud) aktiveerimise teel allavoolu signaalikaskaadi. STAT-valkude translokatsioon tuuma reguleerib eraldiseisvaid geeniavaldumisprogramme ja avaldab rakkudele mitmesuguseid toimeid. On näidatud, et alfainterferoonil on vereloomerakkude ja luuüdi fibroblastide eellasrakkude proliferatsiooni pärssiv toime ning vastutoime müelofibroosi kujunemises tähtsust omavate kasvufaktorite ja teiste tsütokiinide toimele. Need toimed võivad olla seotud alfainterferooni ravitoimega tõelise polütsüteemia korral.

Lisaks on tõestatud, et alfainterferoon vähendab tõelise polütsüteemiaga patsientidel muteerunud *JAK2V617F*-i alleelikoormust (V617F-i punktmutatsioon JAK2-kinaasis on tõelise polütsüteemia iseloomulik tunnus ja see on olemas ligikaudu 95%-l patsientidest).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alfa-2b-ropeginterferooni efektiivsust ja ohutust võrreldes hüdroksükarbamiidiga hinnati ühes avatud randomiseeritud III faasi uuringus (PROUD-PV) 254-l tõelise polütsüteemiaga täiskasvanud patsiendil (randomiseerimissuhe 1 : 1). Patsiendid stratifitseeriti varasema hüdroksükarbamiidiga ravi kasutamise, sõelumisaegse vanuse (≤ 60 või > 60 aasta vanad) ja eelnevate trombembooliliste tüsistuste alusel. Uuringupopulatsiooni karakteristikud on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Patsientide karakteristikud sõelumisel uuringus PROUD-PV

	Alfa-2b-ropeginterferoon ravi rühm (n = 127)	**Kontrollravi rühm (n = 127)**
Vanus Aastates*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Sugu Naine n (%) Mees n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Rass Valge n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
PV kestus (kuudes)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
***JAK2*V617F-i alleelikoormus** (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Hematoloogilised näitajad Hematokrit (%)* Trombotsüüdid (10^9/l)* Leukotsüüdid (10^9/l)*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
Splenomegaalia olemasolu Ei n (%) Jah n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

* Keskmised väärtused ± SD.

Varem hüdroksükarbamiidiga ravimata patsiendid (n = 160) ja hüdroksükarbamiidiga ravitud patsiendid (n = 94) randomiseeriti saama alfa-2b-ropeginterferooni või hüdroksükarbamiidi. Sõltuvalt ravivastusest ja talutavusest suurendati annust järk-järgult (alfa-2b-ropeginterferoonil 50…500 mikrogrammi subkutaanselt iga kahe nädala järel). Pärast 12-kuulist ravi oli alfa-2b-ropeginterferooni keskmine annus 382 (± 141) mikrogrammi.

Pärast 12-kuulist ravi oli alfa-2b-ropeginterferooni rühmas ravivastus (määratletud kui pärast 12-kuulist ravi hematokrit ilma flebotoomiata < 45% [viimasest flebotoomiast möödas vähemalt 3 kuud], trombotsüütide arv < 400 × 10^9/l ja leukotsüütide arv < 10 × 10^9/l) 43,1% [53/123 patsiendist].

Ühte avatud IIIb faasi jätku-uuringusse (CONTINUATION-PV) värvati 168 tõelise polütsüteemiaga täiskasvanud patsienti, kes olid enne seda lõpetanud alfa-2b-ropeginterferooni pikaajalist efektiivsust ja ohutust hinnanud uuringu PROUD-PV. 95 patsienti jätkas ravi alfa-2b-ropeginterferooniga (annuses 50…500 mikrogrammi, manustatuna subkutaanselt iga kahe, kolme või nelja nädala järel). Pärast 36- ja 72-kuulist ravi (12 kuud kestnud ravi uuringus PROUD-PV ning 24 ja 60 kuud kestnud ravi jätku-uuringus) oli alfa-2b-ropeginterferooni keskmine annus vastavalt 363 (± 149) mikrogrammi ja 356 (±144) mikrogrammi.

Ravivastuse andmed alfa-2b-ropeginterferooni kohta on esitatud tabelis 3 ja tabelis 4. Pärast 72-kuulist ravi oli ravivastuse määr 54% ja 39,8%patsientidest näitas täielikku hematoloogilist vastust koos haiguskoormuse paranemisega. Patsientidel ilmnes statistiliselt oluline erinevus *JAK2*V617F alleelikoormuses (16,6%) ja *JAK2*V617F alleeli muutuses algväärtusest (-25,4%).

Tabel 3. Ravivastus pärast 12- ja 72-kuulist ravi alfa-2b-ropeginterferooniga

Ravivastus	Alfa-2b-ropeginterferooniga ravitud patsiendid Ravivastusega patsientide* N (%)			
	12 kuud	**24 kuud[1]**	**36 kuud[2]**	**72 kuud[3]**
Täielik hematoloogiline ravivastus[a]	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Täielik hematoloogiline ravivastus[a] ja haiguskoormuse vähenemine[b]	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* 12., 24., 36. ja 72. kuul loeti vastavalt 0, 7, 12 ja 25 patsienti ravivastuseta patsientideks uuringust lahkumise tõttu ükskõik millisel põhjusel.
[a] Määratletud kui hematokrit ilma flebotoomiata < 45% (viimasest flebotoomiast möödas vähemalt 3 kuud), trombotsüüte < 400 × 10^9/l ja leukotsüüte < 10 × 10^9/l; uuringust lahkunud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.
[b] Määratletud kui haigusega seotud tunnuste (kliiniliselt oluline splenomegaalia) ja haigusega seotud sümptomite (mikrovaskulaarsed häired, sügelus, peavalu) vähenemine; uuringust lahkunud patsiente loeti ravivastuseta patsientideks.
[1] 12-kuuline ravi uuringus PROUD-PV ja 12-kuuline ravi jätku-uuringus.
[2] 12-kuuline ravi uuringus PROUD-PV ja 24-kuuline ravi jätku-uuringus.
[3] 12-kuulise kestusega ravi PROUD-PV uuringus ja 60-kuulise kestusega ravi jätkuuuringus

Keskmine *JAK2*V617F-i alleelikoormus langes pidevalt kogu 6-aastase alfa-2b-ropeginterferooniga ravi jooksul, algäärtusest 42,8% (enne ravi PROUD-PV) kuni 15,5%-ni 72. kuul.

Tabel 4. *JAK2*V617F-i alleelikoormus (%) absoluutväärtustes ja muutus algväärtusest jätku-uuringus CONTINUATION-PV

Uuringu kuu	n	Keskmine (±SD)	Muutus algväärtusest
Algväärtus	94	42,8 (±23,40)	-
M12	92	30,1 (±23,03)	-12,13 (±17,04)
M24[1]	73	18,5 (±17,09)	-24,59 (±22,07)
M36[2]	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (±24,39)
M72[3]	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (±27,29)

[1] 12-kuuline ravi kestus PROUD-PV uuringus ja 12-kuuline ravi kestus jätkuuringus.
[2] 12-kuuline ravi kestus PROUD-PV uuringus ja 24-kuuline ravi kestus jätkuuringus.
[3] 12-kuuline ravi kestus PROUD-PV uuringus ja 60-kuuline ravi kestus jätkuuringus.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Besremi'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta tõelise polütsüteemia ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Alfa-2b-ropeginterferooni imendumine patsientidel on aeglane ja maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 3…6 päeva pärast.

Inimesel ei ole subkutaanselt manustatud alfa-2b-ropeginterferooni absoluutset biosaadavust uuritud. Seega ei ole võimalik absoluutset biosaadavust tõeselt hinnata. Ahvidel tehtud katsete alusel on see ligikaudu 80% ehk samasugune kui pegüleeritud alfa-2a-interferoonil.

Jaotumine

Nagu nähtub alfa-2b-ropeginterferooni tasakaaluseisundi jaotusruumalast (V_d), mis pärast subkutaanset manustamist on patsientidel 6,6…17 liitrit (annusevahemik 50...450 mikrogrammi), leidub ravimit peamiselt vereringes ja ekstratsellulaarses vedelikus. Pärast mitme annuse subkutaanset

manustamist oli patsientidel keskmine C_{max} 2,4 ng/ml (annusega 50...80 mikrogrammi) kuni 49 ng/ml (annusega 450 mikrogrammi) ja AUC_{0-t} vahemikus 28,5 ng*h/ml (annusega 50...80 mikrogrammi) kuni 552,6 ng*h/ml (annusega 450 mikrogrammi). Tervetel vabatahtlikel täheldati isikutevahelist AUC ja C_{max}-i erinevust vastavalt 25 ja 35% ulatuses.

Patsientidel, kes said alfa-2b-ropeginterferooni 2-nädalase intervalliga (400...500 mikrogrammi, PK 1. rühm) või 4-nädalase intervalliga (100...500 [keskmine 350] mikrogrammi, PK 2.rühm) tasakaalukontsentratsiooni seisundis, keskmine Vd_{ss} oli 10,7 l PK 1.rühmas ja 18,3 l PK 2.rühmas. PK 1.rühmas keskmine $C_{max,ss}$ oli 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ oli 7504,0 ng*h/ml ja C_{min} oli 14,52 ng/ml. PK 2.rühmas keskmine $C_{max,ss}$ oli 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss\ oli}$ 6021,3 ng*h/ml ja C_{min} oli 2,10 ng/ml.

Sarnase alfainterferoonravimiga (pegüleeritud alfa-2a-interferoon) tehtud massi tasakaalu, kudedesse jaotumise ja kogu keha autoradioluminograafilised uuringud rottidel näitasid, et seda oli väga suures kontsentratsioonis veres, lisaks jaotus ravim maksa, neerudesse ja luuüdisse.

Biotransformatsioon

Alfa-2b-ropeginterferooni metabolismi ei ole täielikult kirjeldatud. Peamine põhjus eritumise erinevustes võrreldes pegüleerimata interferoonidega arvatakse olevat alfa-2b-interferooni kinnitumine suure molekulmassiga (40 kDa) hargnenud polüetüleenglükoolosa külge. Sarnase alfainterferoonravimiga (pegüleeritud alfa-2a-interferoon) tehtud uuringud rottidel näitasid, et eritumine toimub peamiselt maksametabolismi kaudu. Arvatakse, et alfa-2b-ropeginterferooni eritumistee on sama.

Pegüleeritud alfa-2a-interferooni farmakokineetiliste koostoimete uuringud inimesel näitasid, et ravim avaldab CYP1A2 ja CYP2D6 substraatidele mõõdukat inhibeerivat toimet (vt lõik 4.5).

Eritumine

Alfa-2b-ropeginterferooni eritumist ei ole täielikult kirjeldatud. Uuringutes sarnase alfainterferoonravimiga (pegüleeritud alfa-2a-interferoon) leiti, et radioaktiivselt märgistatud metaboliitide peamised erituselundid on neerud (uuring rottidel) ja inimestel on pegüleeritud alfa-2a-interferooni süsteemne kliirens võrreldes töötlemata, pegüleerimata alfa-2a-interferooniga umbes 100 korda väiksem.

Pärast korduvat subkutaanset manustamist patsientidele (annusevahemikus 50...500 mikrogrammi) on alfa-2b-ropeginterferooni lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 6…10 päeva ja alfa-2b-ropeginterferooni kliirens 0,023…0,066 l/h.

Transportvalkude osalus alfa-2b-ropeginterferooni imendumisel, jaotumisel ja eritumisel ei ole teada.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervete osalejatega korraldatud farmakokineetika uuringus annusevahemikuga 24…270 mikrogrammi suurenes alfa-2b-ropeginterferooni C_{max} annusega proportsionaalselt. Ekspositsiooni osas täheldati suurenemist proportsionaalsest suuremal määral. Alfa-2b-ropeginterferooni individuaalne varieeruvus oli 35% (C_{max}) ja 25% (AUC).

Maksakahjustus

Teise alfainterferoonravimi (pegüleeritud alfa-2a-interferoon) kasutamisel tsirroosiga (Childi-Pugh A) ja tsirroosita patsientidel teatati võrreldavast ekspositsioonist ja farmakokineetilisest profiilist. Raskema maksakahjustusega patsientidel farmakokineetikat ei hinnatud.

Neerukahjustus

Keskmise raskusega või raske neerukahjustusega ning lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on hinnatud ainult teiste pegüleeritud alfainterferoonravimite farmakokineetilist profiili.
Keskmise raskusega või raske neerukahjustusega patsientidel, kes said üks kord nädalas 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni, oli raviaine ekspositsioon plasmas võrreldes normaalse neerufunktsiooniga osalejatega vastavalt võrreldav või 60% suurem.

Manustades pegüleeritud alfa-2a-interferooni 135 mikrogrammi üks kord nädalas 13-le kroonilist hemodialüüsi vajavale lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendile oli raviaine ekspositsioon 34% väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Neerukahjustusega patsientidel, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni ühekordse annusena 1,0 mikrogrammi/kg, olid C_{max}, AUC ja poolväärtusaeg selgemas seoses neerukahjustuse raskusastmega. Pärast pegüleeritud alfa-2b-interferooni korduvat manustamist (1,0 mikrogramm/kg subkutaanselt, manustatuna üks kord nädalas nelja nädala vältel) vähenes pegüleeritud alfa-2b-interferooni kliirens keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel normaalse neerufunktsiooniga osalejatega võrreldes keskmiselt vastavalt 17% ja 44%. Ühekordsete annuste manustamisel saadud andmete alusel oli raske neerukahjustusega hemodialüüsi mittevajavatel ja hemodialüüsi saanud patsientidel sarnane kliirens.

Eakad

Alfa-2b-ropeginterferooni farmakokineetika kohta eakatel on andmeid ainult piiratud hulgal. Uuringute PROUD-PV ja CONTINUATION-PV tulemused ravimi ekspositsiooni, farmakodünaamilise reaktsiooni ja talutavuse kohta näitavad, et alfa-2b-ropeginterferooni annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Rasvunud või alakaalulised patsiendid

Rasvunud ja alakaalulistel patsientidel ei ole alfa-2b-ropeginterferooni farmakokineetilist profiili kindlaks määratud.

Rass

Olemasolevate farmakokineetika andmete põhjal, sealhulgas valgenahaliste, jaapani ja hiina päritoluga uuringus osalejate kohta, ei mõjutanud rass kliiniliselt oluliselt alfa-2b-ropeginterferooni farmakokineetikat .

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole alfa-2b-ropeginterferooniga läbi viidud. Primaatidel on alfainterferoon avaldanud aborte esilekutsuvat toimet ning alfa-2b-ropeginterferoonil eeldatakse olevat sarnane toime. Toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

Ei ole teada, kas ravimi toimeaine eritub katseloomade piima või inimese rinnapiima (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Veevaba naatriumatsetaat

Jää-äädikhape
Bensüülalkohol
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

3 aastat.

Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

3 aastat.

Pärast esmakordset avamist

Kui pen-süstlil on kate ja seda hoitakse välispakendis, valguse ees kaitstult, võib seda külmkapis (2 °C...8 °C) hoida kuni 30 päeva. Selle 30 päeva jooksul võib pen-süstlit kasutada kuni kaks korda. Pärast teist kasutuskorda ja/või pärast 30 päeva möödumist tuleb pen-süstlisse allesjäänud ravim hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ees kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

Pen-süstel on valmistatud valgest polüpropüleenist, sellel on hall süstenupp ja etiketil hallis kirjas tugevus „250 mcg/0,5 ml“. Sellega saab manustada annuseid 50 mikrogrammi kuni 250 mikrogrammi. Iga klõps ja iga täpp kontrollaknas tähendab 5 mikrogrammi. Iga teine klõps ja täpp on täiendavalt märgistatud mikrogrammide arvuga (st 10-mikrogrammiste sammudena).

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis on saadaval 2 suurusega pakendites:
- pakendid 1 pen-süstli ja 2 süstenõelaga;
- pakendid 3 pen-süstli ja 6 süstenõelaga.

Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis

Pen-süstel on valmistatud valgest polüpropüleenist, sellel on sinine süstenupp ja etiketil sinises kirjas tugevus „500 mcg/0,5 ml“. Sellega saab manustada annuseid 50 mikrogrammi, 100 mikrogrammi, 150 mikrogrammi, 200 mikrogrammi, 250 mikrogrammi, 300 mikrogrammi, 350 mikrogrammi, 400 mikrogrammi, 450 mikrogrammi ja 500 mikrogrammi.

Ühes Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahuse pen-süstlis pakendis on:
- 1 pen-süstel ja 2 süstenõela.

Igas pen-süstlis on halli (bromobutüülkummist) kolviga (1. tüüpi värvitust klaasist) kolbampull, millel on (bromobutüülkummist) punnkork ja mis on kaetud (alumiiniumist) ümbrisega. Kolbampull on paigaldatud pen-tüüpi süstevahendisse. Igas kolbampullis on 0,5 ml lahust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb pen-süstlil lasta kuni 15 minutit soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).

Kuna Besremi on lahus, ei vaja see enne kasutamist resuspendeerimist. Kontrollige lahust enne kasutamist. Lahust tohib kasutada ainult siis, kui see on selge, värvitu või kahvatukollane ja ei sisalda nähtavaid osakesi.

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahuse ja Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahuse segiajamisest tulenevate ravivigade vältimiseks peab pen-süstli märgistust enne igat süsti alati kontrollima. Pen-süstlil, milles on 250 mikrogrammi/0,5 ml, on hall süstenupp. Pen-süstlil, milles on 500 mikrogrammi/0,5 ml, on sinine süstenupp.

Enne igat süsti peab pen-süstlile ettevaatlikult kinnitama kaasasoleva uue steriilse nõela. Nõelad tuleb kohe pärast kasutamist hävitada.

Kui pen-süstlit kasutatakse esimest korda, tuleb pen-süstli süstiks ettevalmistamiseks keerata doseerijat, kuni annustamisaknas on näha tilga ikoon. Hoidke pen-süstlit nõelaga ülespoole, koputage sõrmedega kergelt pen-süstlile, et õhumullid liiguksid nõela suunas. Seejärel vajutage süstenupule, kuni annustamisaknasse ilmub „0“. Seda tuleb korrata kuni kuus korda. Kui nõela otsa ilmub vedelikutilk, on pen-süstel ja nõel töökorras.

Annuse valimiseks tuleb doseerijat keerata. Kui konkreetse annuseni ei saa reguleerida, võib järelejäänud ravimikoguse pen-süstlisse jätta ja tuleb kasutada uut pen-süstlit.

Nõel tuleb suruda nahka. Süstenupp tuleb lõpuni alla vajutada ja nii enne nõela väljatõmbamist vähemalt 10 sekundit hoida.

Võimalike haiguste ülekandumise või mis tahes saastumise vältimiseks tohib Besremi pen-süstlit kasutada ainult ühel patsiendil, isegi siis, kui nõel on vahetatud. Pen-süstlit ei tohi kasutada rohkem kui kaks korda. 30 päeva pärast esmast kasutamist peab selle hävitama, olenemata sellest, kas pen-süstlis on veel ravimit alles.

Tühje pen-süstleid ei tohi uuesti kasutada ja need tuleb nõuetekohaselt hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. veebruar 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 7. detsember 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)
PharmaEssentia Corp.
3F, No. 28, Keya West Road
Daya District
428 Taichung
TAIWAN

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis
alfa-2b-ropeginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml lahusega pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 250 mikrogrammi alfa-2b-ropeginterferooni, mis vastab 500 mikrogrammile/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, veevaba naatriumatsetaati, jää-äädikhapet, süstevett ja bensüülalkoholi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel ja 2 süstenõela
3 pen-süstlit ja 6 süstenõela
0,5 ml lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast esimest kasutamist: kui pen-süstlil on kate ja seda hoitakse pappkarbis, valguse eest kaitstult, võib seda külmkapis (2 °C...8 °C) hoida kuni 30 päeva.
Avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel pappkarbis, valguse ees kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Besremi 250 mcg/0,5 ml süstelahus
alfa-2b-ropeginterferoon
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis
alfa-2b-ropeginterferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,5 ml lahusega pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 500 mikrogrammi alfa-2b-ropeginterferooni, mis vastab 1000 mikrogrammile/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi, polüsorbaat 80, veevaba naatriumatsetaati, jää-äädikhapet, süstevett ja bensüülalkoholi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
1 pen-süstel ja 2 süstenõela
0,5 ml lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Kõlblikkusaeg pärast esimest kasutamist: kui pen-süstlil on kate ja seda hoitakse pappkarbis, valguse ees kaitstult, võib seda külmkapis (2 °C...8 °C) hoida kuni 30 päeva.
Avamise kuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel pappkarbis, valguse ees kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1352/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Besremi 500 mcg/0,5 ml süstelahus
alfa-2b-ropeginterferoon
Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Besremi 250 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis
alfa-2b-ropeginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Besremi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Besremi kasutamist
3. Kuidas Besremi’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Besremi’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Besremi ja milleks seda kasutatakse

Besremi’s sisalduv toimeaine on alfa-2b-ropeginterferoon, mis kuulub interferoonideks nimetatavate ravimite rühma. Interferoone toodab immuunsüsteem vähirakkude kasvu takistamiseks.

Besremi’t kasutatakse tõelise polütsüteemia ainuraviks (monoteraapia) täiskasvanutel. Tõeline polütsüteemia on vähkkasvaja tüüp, mille korral luuüdi toodab liiga palju punaliblesid, valgeliblesid ja vereliistakuid (rakud, mis aitavad verel hüübida).

2. Mida on vaja teada enne Besremi kasutamist

Besremi’t ei tohi kasutada
- kui olete alfa-2b-ropeginterferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kilpnäärmehaigus, mis ei ole ravimitega kontrolli all;
- kui teil on või on olnud raskeid psüühikahäireid (näiteks depressioon või enesetapumõtted või kui olete üritanud end tappa);
- kui teil on hiljuti olnud raskeid probleeme südamega (näiteks südameinfarkt või insult);
- kui teil on või on olnud autoimmuunhaigus (näiteks reumatoidartriit, psoriaas või põletikuline soolehaigus);
- kui teile on siiratud elund ja te võtate immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid;
- kui te võtate telbivudiini (B-hepatiidi infektsiooni raviks kasutatav ravim);
- kui teil on kaugelearenenud ravimatu maksahaigus;
- kui teil on raske neeruhaigus (neerude normaalsest talitlusest on alles vähem kui 15%).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Besremi kasutamist pidage nõu oma arstiga:
- kui teil on kilpnäärmehaigus;
- kui teil on suhkurtõbi või kõrge vererõhk − arst võib teid suunata silmaarsti juurde kontrollile;
- kui teil on maksaprobleemid − kui saate pikaajalist ravi Besremi’ga, tehakse teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida maksa tööd;

- kui teil on neeruprobleeme;
- kui teil on psoriaas või muid nahaprobleeme, sest need võivad ravi ajal Besremi'ga süveneda.

Kui olete alustanud ravi Besremi'ga, pidage nõu oma arstiga:
- kui teil tekivad depressioonisümptomid (nt kurbustunne, masendus ja enesetapumõtted);
- kui teil tekivad Besremi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni tunnused (nt hingamisraskused, vilisev hingamine või nõgestõbi) – sellisel juhul tuleb teil kohe arstiabi otsida;
- kui teil tekivad külmetushaiguse või muu hingamisteede nakkuse sümptomid (näiteks hingamisraskused, köha, palavik ja rindkere valu);
- kui teil tekivad nägemise muutused; sel juhul peate sellest arstile teatama ja laskma kohe oma silmi kontrollida. Ravi ajal Besremi'ga võivad tekkida rasked silmaprobleemid. Tavaliselt kontrollib arst teie nägemist enne ravi alustamist. Kui teil on terviseprobleeme, mis võivad põhjustada silmaprobleeme (näiteks diabeet või kõrge vererõhk), peab arst teie nägemist kontrollima ka ravi ajal. Kui nägemine halveneb, võib arst otsustada ravi katkestada.

Seoses interferoonravimitega võivad tekkida hammaste ja igemete kahjustused, mis võivad põhjustada hammaste väljalangemist. Lisaks võib pikaajalisel ravil Besremi'ga tekkiv suukuivus kahjustada hambaid ja suu limaskesta. Teil tuleb hambaid kaks korda ööpäevas korralikult puhastada ja korrapäraselt hambaarsti vastuvõtul käia.

Individuaalselt sobiva optimaalse Besremi annuseni jõudmine võtab aega. Teie arst otsustab, kas vajate soonesiseste verehüüvete (trombid) ja veritsuse ennetamiseks vererakkude arvu kiiremat vähendamist mõne teise ravimiga.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele ega noorukitele, sest puudub teave Besremi kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Besremi
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage Besremi't, kui te võtate telbivudiini (B-hepatiidi raviks), sest nende ravimite kombinatsioon suurendab perifeerse neuropaatia (tuimus, surin või põletustunne kätes ja jalgades) tekke riski. Teatage oma arstile, kui teid ravitakse telbivudiiniga.

Eriti tähtis on arsti teavitada, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:
- teofülliin (kasutatakse hingamisteede haiguste, näiteks astma raviks);
- metadoon (kasutatakse valu või opioidsõltuvuse raviks);
- vortioksetiin või risperidoon (kasutatakse psüühikahäirete raviks);
- vähivastased ravimid, näiteks luuüdis vereloomerakkude kasvu takistavad või aeglustavad ravimid (nt hüdroksükarbamiid);
- kesknärvisüsteemi toimivad ravimid, mis leevendavad valu, soodustavad und või on rahustava toimega (nt morfiin, midasolaam).

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

<u>Rasedus</u>
Besremi toime raseduse ajal ei ole teada. Besremi kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. Kui olete rasestumisvõimeline naine, arutab arst teiega, kas teil tuleb ravi ajal Besremi'ga kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine
Ei ole teada, kas Besremi eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas te peate selle ravimi kasutamise ajal imetamise lõpetama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekib Besremi kasutamise ajal pearinglus, unisus või segasus.

Besremi sisaldab bensüülalkoholi
Iga 0,5 ml seda ravimit sisaldab 5 mg bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.
Pidage nõu oma arsti või apteekriga:
- kui olete rase või imetate;
- kui teil on maksa- või neeruhaigus.

See on vajalik, sest suur kogus bensüülalkoholi võib organismis kuhjuda ja põhjustada kõrvaltoimeid (mida nimetatakse metaboolseks atsidoosiks).

Besremi sisaldab polüsorbaat 80
Ravim sisaldab 0,025 mg polüsorbaat 80 iga 0,5 ml kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Besremi sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Besremi’t kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst määrab teile individuaalse annuse olenevalt teie haigusest. Besremi tavaline algannus on 100 mikrogrammi iga kahe nädala järel. Seejärel arst suurendab annust järk-järgult ja võib seda ka ravi ajal kohandada.
Kui teil on rasked neeruprobleemid, vähendab arst algannust 50 mikrogrammini.

See ravim on subkutaanne. See tähendab, et ravim tuleb süstida nahaalusesse koesse. Seda ei tohi süstida kehapiirkondadesse, kus nahal on ärritust, punetust, verevalumeid, põletik või armid.
Kui süstite ravimit ise, antakse teile selged juhised, kuidas süstimiseks valmistuda ja kuidas süstida. Et vältida nakkushaiguste ülekandumist, ei tohi Besremi pen-süstlit kellegi teisega jagada isegi mitte siis, kui nõel on vahetatud.

Üksikasjalikud juhised Besremi süstimiseks ettevalmistamise ja süstimise kohta on kasutusjuhendis. Lugege need enne Besremi kasutamist läbi.

Kui te kasutate Besremi’t rohkem, kui ette nähtud
Rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile.

Kui te unustate Besremi’t kasutada
Annus tuleb süstida niipea, kui see teile meenub. Kuid kui annuse süstimata jäämisest on möödas rohkem kui kaks päeva, jätke see annus vahele ja süstige järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge süstige kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral süstimata. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Besremi kasutamise
Ärge lõpetage Besremi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui märkate ravi ajal Besremi'ga ükskõik millist rasket kõrvaltoimet järgmistest:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
- muutused südametöös (süda lööb väga kiiresti ja ebaühtlaselt).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- enesetapukatse, enesetapumõtted;
- nägemise kaotus, mis võib olla tingitud võrkkesta verejooksust (võrkkest on silma valgustundlik kiht) või rasva ladestumisest võrkkesta sisse või alla.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):
- nägemise kaotus, mis võib olla tingitud võrkkesta kahjustusest (nt ummistusest silma veresoontes) või nägemisnärvi kahjustusest.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):
- pimesus;
- hingamisprobleemid, sealhulgas õhupuudus, köha ja valu rindkeres, mis võib olla põhjustatud kopsuinfiltraadist, pneumoonia (kopsupõletik), kopsu arteriaalne hüpertensioon (kõrge vererõhk veresoontes, mis toovad vere südamest kopsu) ja kopsufibroos (kopsuhaigus, mille korral kopsukoes moodustuvad armid).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- võrkkesta irdumine (võivad tekkida silmaprobleemid, sealhulgas nägemise muutused).

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- teatud tüüpi valgeliblede (nimetatakse leukotsüütideks) ja vere hüübimises osalevate rakkude (nimetatakse vereliistakuteks ehk trombotsüütideks) arvu vähenemine veres;
- liigese- või lihasevalu;
- gripisarnased sümptomid, väsimustunne;
- vereanalüüsides: gammaglutamüültransferaasiks nimetatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
- ülemiste hingamisteede infektsioon, ninavesisus või -kinnisus, seennakkused, gripp;
- punaste vereliblede (erütrotsüütide) arvu või suuruse vähenemine;
- kilpnäärme aktiivsuse suurenemine või vähenemine, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine, kilpnäärmepõletik;
- triglütseriidide (teatud tüüpi lipiidid ehk rasvad) sisalduse suurenemine veres, vähenenud söögiisu;
- agressiivne käitumine, masendustunne, ärevustunne, probleemid uinumise või magamisega, meeleolu muutused, kehalise energia või motivatsiooni puudumine;
- peavalu, pearinglustunne, vähenenud puutetundlikkus või taju, unisus, surin ja torkimistunne;
- silmakuivus;
- kapillaaride (väga väikesed veresooned) kahjustus organismis;
- hingamisprobleemid;
- kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või ebamugavustunne maos, kõhukinnisus, suukuivus;
- maksa häired, teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (näha vereanalüüsides);

- sügelus, juuste väljalangemine, lööve, nahapunetus, psoriaas, kuiv ja ketendav nahk, akne, naha pindmise kihi paksenemine, suurenenud higieritus;
- haigus nimega Sjögreni sündroom, mille korral organismi immuunsüsteem ründab vedelikku tootvaid näärmeid (näiteks pisara- ja süljenäärmeid); liigesepõletik, valu kätes ja jalgades, luuvalu, lihase äkiline valulik kokkutõmbumine;
- palavik, nõrkus, külmavärinad, üldised terviseprobleemid, ärritus või punetus süstekohas, kehakaalu langus;
- vereanalüüsides: organismi immuunsüsteemi toodetud antikehad, laktaadi dehüdrogenaasiks nimetatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- herpesnakkus (ohatiseviirus) ja selle kordumine, bakteriaalsed nakkused;
- vereliistakute (trombotsüütide) arvu suurenemine;
- autoimmuunne kilpnäärmehaigus, sarkoidoos (põletikulise koe piirkonnad erinevates kehaosades);
- suhkurtõbi ;
- paanikahood, hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine, kuulmine või tundmine), stressisoleku tunne, närvilisustunne, huvipuudus tegevuste suhtes, õudusunenäod, ärrituvus, segasus;
- närvisüsteemi kahjustused, migreen, psüühikahäired (tervisehäired, mille korral tekivad muutused mõtlemises, emotsioonides või käitumises), nägemis- või tajuhäired, käte värisemine;
- silmadega seotud ebamugavus, silmalau ekseem;
- kuulmislangus, kumin kõrvus (tinnitus), pöörlemistunne (peapööritus);
- südame häired, näiteks blokaad (südame elektrilise aktiivsuse häire), trombid (soonesisesed verehüübed) südame veresoontes, aordiklapi leke;
- kõrge vererõhk, teatud kehaosade verevarustuse halvenemine, verevalum (nahaalune verimuhk), õhetus;
- kopsukoe põletik, köha, ninaverejooks, kurguvalu;
- mao limaskesta põletik, kõhuseinaga seotud häired, soolegaasid, seedehäired, valulik neelamine, igemeveritsus;
- maksapõletik, maksakahjustus, maksa suurenemine;
- tundlikkus päikesevalguse suhtes, nahakihi irdumine, küünte kahjustused;
- lihasnõrkus, kaelavalu, kubemevalu;
- põiepõletik, valulik urineerimine, suurenenud urineerimisvajadus, võimetus urineerida;
- seksuaalhäired;
- süstekoha valu või sügelus, tundlikkus ilmamuutuste suhtes;
- alääge porfüüria (maksa talitlushäire, mille korral ained, mida nimetatakse porfüriinideks, kogunevad nahas ja põhjustavad päikesevalguse toimel paikseid nahakahjustusi, ville, haavandeid või ebamugavustunnet);
- vereanalüüsides: kusihappe sisalduse suurenemine, organismi immuunsüsteemi toodetud punalibledevastased antikehad.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):
- bipolaarne häire (meeleoluhäire, millele on iseloomulikud kurbuse ja erutuse episoodid), maania (äärmine erutatus ja ebamõistlik entusiasm);
- kardiomüopaatia (südamelihast kahjustavad haigused), stenokardia (südame veresoonte ummistumisest tingitud tugev valu rindkeres);
- maksapuudulikkus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):
- idiopaatiline või trombootiline trombotsütopeeniline purpur (sagenenud verevalumid, veritsus, trombotsüütide arvu vähenemine, aneemia ja äärmine nõrkus);
- müokardi isheemia (halvenenud verevarustus südamelihases).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- Vogti-Koyanagi-Harada tõbi (harv haigus, mis võib põhjustada nägemise ja kuulmise kaotust ning naha pigmentatsiooni ehk tumenemist), raske allergiline reaktsioon;
- nahavärvuse muutus;
- hammast ümbritsevate kudede (mõjutab igemeid) ja hammaste kahjustused, keele värvuse muutus.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Besremi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja pappkarbil pärast „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ees kaitstult.

Kui pen-süstlit on juba kasutatud, sellel on kate ja seda hoitakse välispakendis, valguse eest kaitstult, võib seda külmkapis (2 °C...8 °C) hoida kuni 30 päeva.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pen-süstlil on kahjustusi, lahus on hägune, selles on nähtavaid osakesi või helbeid või see on mingit muud värvi kui värvitu kuni kollakas.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Besremi sisaldab
- Toimeaine on alfa-2b-ropeginterferoon.
  Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 250 mikrogrammi alfa-2b-ropeginterferooni, mis vastab 500 mikrogrammile/ml.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, polüsorbaat 80, bensüülalkohol, veevaba naatriumatsetaat, jää-äädikhape ja süstevesi. Bensüülalkoholi, polüsorbaat 80 ja naatriumi kohta vt lõik 2 „Besremi sisaldab bensüülalkoholi", „Besremi sisaldab polüsorbaat 80" ja „Besremi sisaldab naatriumi".

Kuidas Besremi välja näeb ja pakendi sisu
Besremi on süstelahus pen-süstlis. Üks pen-süstel sisaldab 0,5 ml lahust. See on saadaval pakendites, kus on:
- 1 pen-süstel ja 2 süstenõela (tüüp: mylife AutoProtect PRO 29 G × 8 mm);
- 3 pen-süstlit ja 6 süstenõela (tüüp: mylife AutoProtect PRO 29 G × 8 mm).

Müügiloa hoidja ja tootja
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna

Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Kasutusjuhend

Enne Besremi 250-mikrogrammise pen-süstli kasutamist lugege hoolikalt infolehte. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst või apteeker näitab teile, kuidas pen-süstlit kasutada.
Besremi 250-mikrogrammist pen-süstlit saab kasutada annuste süstimiseks vahemikus 50 kuni 250 mikrogrammi. Sama pen-süstlit võib kasutada kaks korda, kui kaks annust kokku ei ületa 250 mikrogrammi. Teie arst ütleb teile, millist annust te vajate. Kirjutage süstide kuupäevad ja annused arsti juhiste järgi üles.
Kui vajate suuremat annust kui 250 mikrogrammi, on teil vaja kahte Besremi 250-mikrogrammist pen-süstlit. Kummagi pen-süstliga peate süsti tegema eri süstekohta. Arst või apteeker seletab teile, kuidas kasutada kahte pen-süstlit.

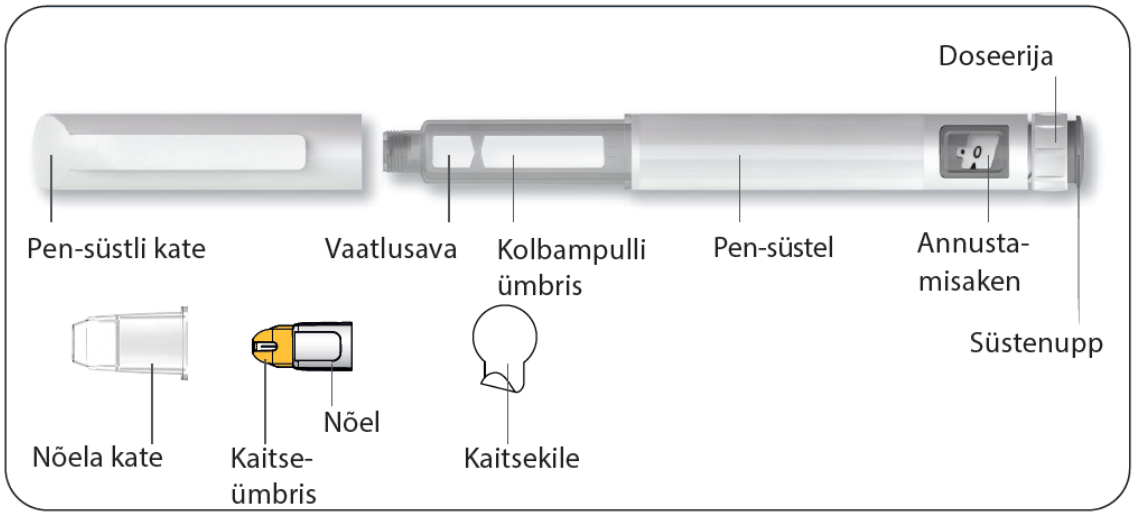
Hoidke pen-süstlit välispakendis, külmkapis.
Võtke pen-süstel külmkapist välja 15 minutit enne süsti, et lasta sellel soojeneda toatemperatuurini.
Otsige süstimiseks vaikne ja hästi valgustatud koht.

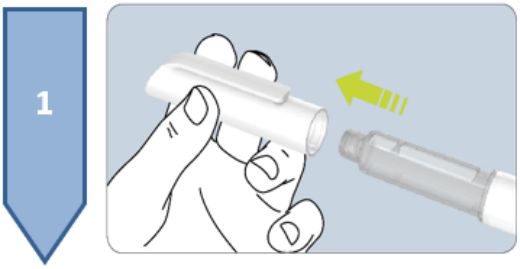
Süsti tegemiseks vajate järgmisi vahendeid:
• Besremi pen-süstel;
• nõel (tüüp: mylife AutoProtect PRO 29 G × 8 mm);
• alkoholitampoon (ei sisaldu pakendis);
• plaaster vajadusel (ei sisaldu pakendis).

Besremi pen-süstliga on kaasas kaks või kuus nõela (olenevalt pakendi suurusest). Kasutage alati igaks süstiks uut nõela.

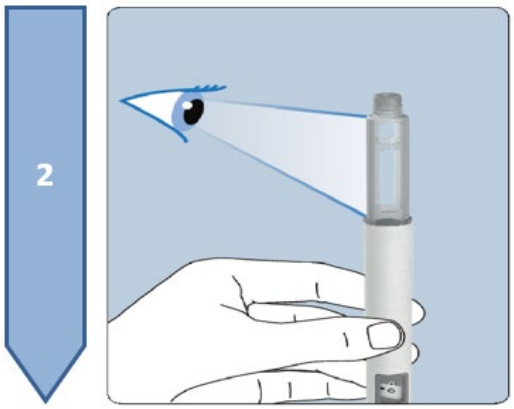
Ärge kasutage pen-süstlit, kui see paistab olevat kahjustatud. Kui teil pen-süstli kasutamise ajal tekib kahtlus, et võisite seda kahjustada (nt pillasite selle maha või kasutasite ülemäärast jõudu), ärge jätkake selle pen-süstli kasutamist. Võtke uus pen-süstel ja alustage uuesti.

Besremi 250-mikrogrammise pen-süstli kirjeldus

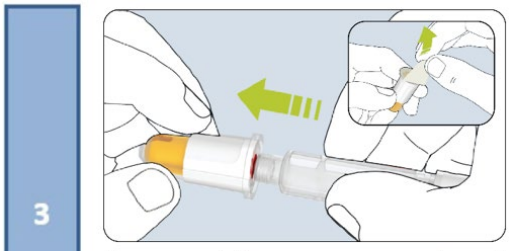




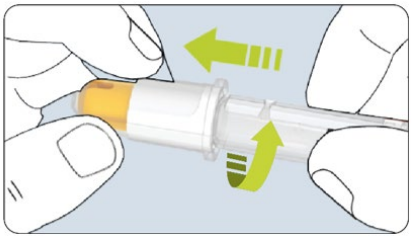
- Enne Besremi kasutamist peske käed.
- Kontrollige, et ravim ei oleks aegunud.
- Eemaldage pen-süstlilt kate.



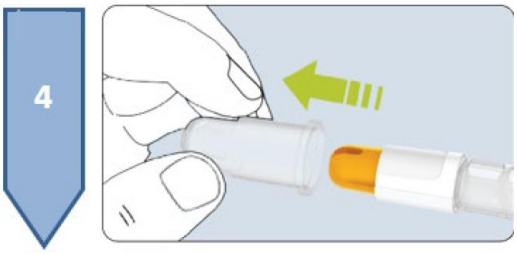
- Kontrollige lahust kolbampulli külgedel olevate vaatlusavade kaudu.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui lahus on hägune, selles on nähtavaid osakesi või helbeid või see on mingit muud värvi kui värvitu või kollakas.



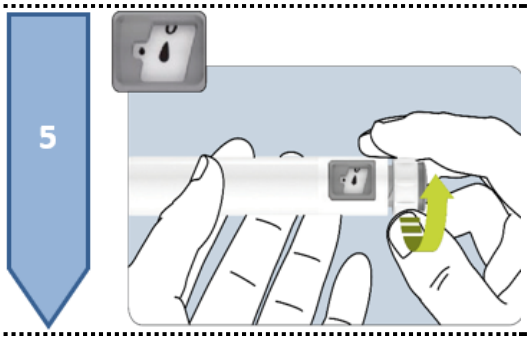
- Võtke uus nõel ja eemaldage sellelt kaitsekile.
- Nõela kõverdumise või paindumise vältimiseks kinnitage pen-süstel otse nõelale, hoides seda keskel.
- Veenduge, et see oleks kindlalt kinnitatud.



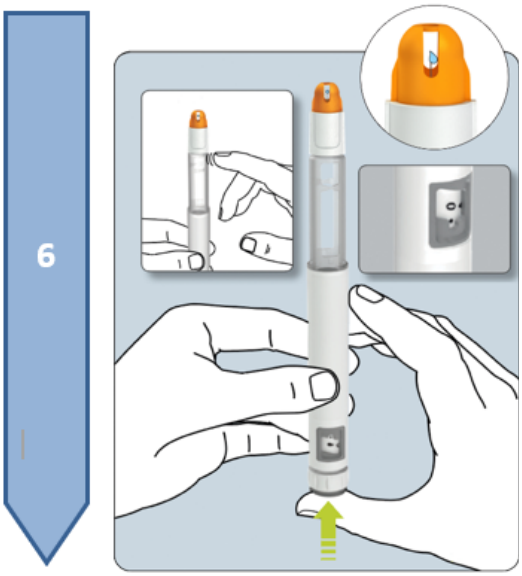
- Keerake nõel pen-süstli külge, keerates pen-süstlit kergelt surudes päripäeva kuni lõpuni.



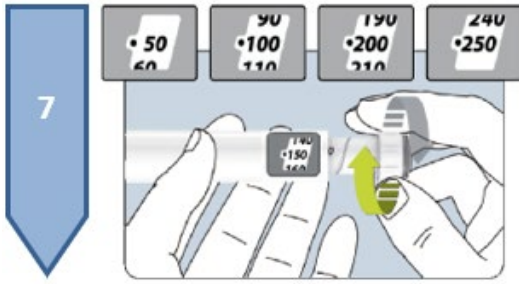
- Eemaldage nõelalt kate.
- Ärge pange nõelale katet tagasi enne, kui olete ravimi ära süstinud. Ärge puudutage nõelaotsa.
- Kui olete seda Besremi 250-mikrogrammist pen-süstlit üks kord juba kasutanud ja kasutate seda teist korda, jätkake kohe 7. punktist.
- Kui kasutate seda pen-süstlit esimest korda, jätkake pen-süstli ettevalmistamisega 5. punkti järgi.



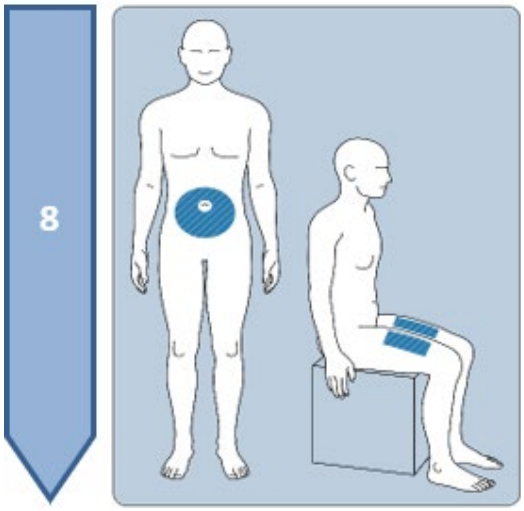
- Kui kasutate seda pen-süstlit esimest korda, valmistage pen-süstel süstiks ette, keerates doseerijat, kuni näete kontrollaknas tilga ikooni ja täppi. Tilga ikoon peab olema joondatud annustamisaknas oleva täpiga.



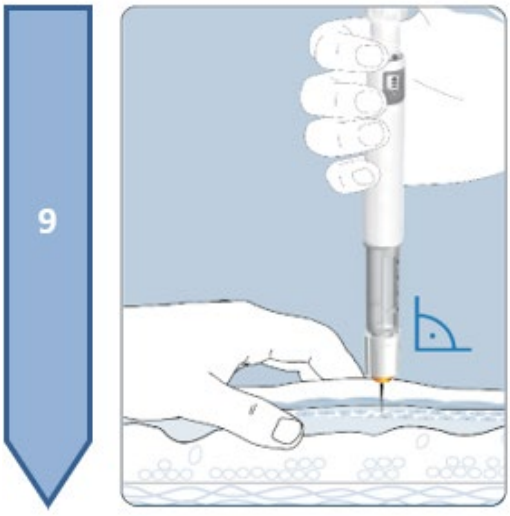
- Hoidke pen-süstlit nõelaga ülespoole, nii et annustamisaken jääks teie poole.
- Ärge suunake seda ei endale ega kellelegi teisele näkku.
- Koputage kergelt pen-süstlile (kolbampulli ümbrisele) sõrmedega, et õhumullid kerkiksid kolbampulli ülaossa.
- Vajutage pöidlaga süstenupule, kuni tähis „0“ on joondatud annustamisaknas oleva täpiga.
- Te näete aknas vahetuvat tilga ikooni ja tähist „0“ ja kuulete nupu liikumise ajal õrnu klõpsatusi.
- Kui vaatate läbi väikese pilu oranži nõela kaitseümbrise otsas, peaksite nägema nõela otsas vedelikutilgakest.
- Kui te nõela otsas tilgakest ei näe, korrake kuni kuus korda 5. ja 6. punkti, kuni tilgakese ilmumiseni.
- Kui ka pärast seitsmendat korda tilgakest näha ei ole, pidage nõu oma arsti või apteekriga.



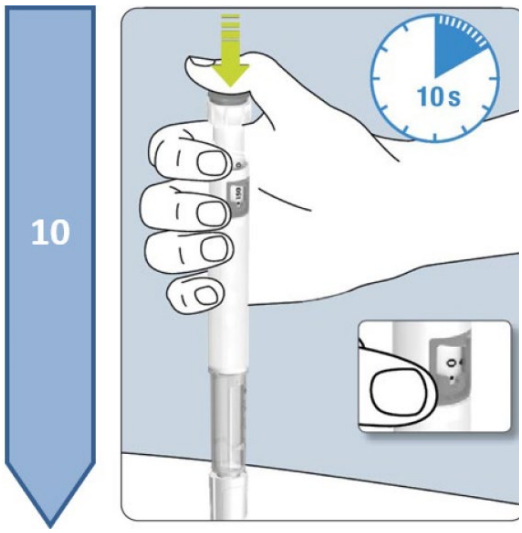
- Arsti soovitatud annuse seadmiseks keerake doseerijat, kuni nähtavale ilmub määratud annus. Valitud annus peab olema joondatud täpiga annustamisaknas. Vajaduse korral saab doseerijat üles-alla keerates annust korrigeerida.
- Kui teil ei õnnestu doseerijat keerates vajalikku annust seada, ei pruugi pen-süstlis olla enam annuseks piisavalt ravimit. Ärge suuremat jõudu rakendage. Võtke selle asemel uus pen-süstel.



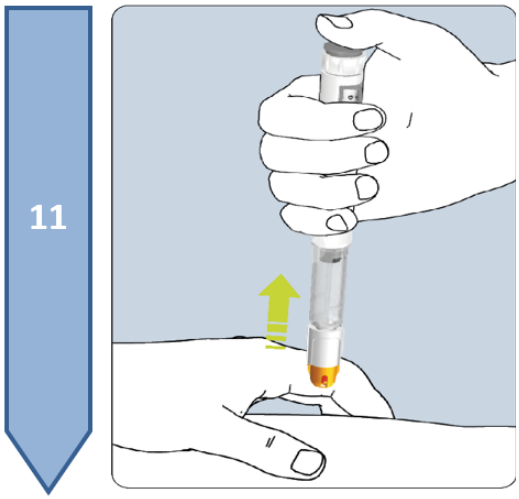
- Enne süstimist desinfitseerige süstepiirkonna nahk alkoholitampooniga.
- Laske nahal enne ravimi süstimist kuivada.
- Te peate ravimi süstima subkutaanselt (naha alla). Teie arst ütleb teile, kuhu te peate seda süstima.
- Võimalikud süstekohad on kõht (vähemalt 5 cm kaugusel nabast) või reied.
- Kui peate kasutama kahte pen-süstlit, kasutage kummagi pen-süstli jaoks eraldi süstekohta (nt kõhu parem ja vasak pool või parem ja vasak reis).
- Ärge süstige piirkonda, kus täheldate naha ärritust, punetust, verevalumeid, põletikku või arme.



- Hoidke pen-süstlit nii, et annustamisaken ja silt oleksid süstimise ajal nähtaval.
- Võtke nahk pöidla ja nimetissõrme vahele volti.
- Sisestage nõel 90-kraadise nurga all nahavolti, kuni nõela oranži kaitseümbrist enam näha ei ole.



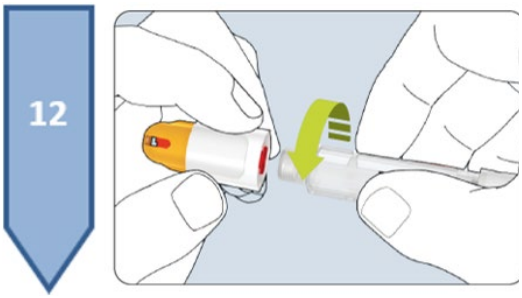
- Vajutage süstenupp lõpuni alla, kuni tähis „0“ on joondatud annustamisaknas oleva täpiga.
- Kui õrnad klõpsatused lõpevad, on süst tehtud.
- Hoidke süstenuppu endiselt all, hoides nõela nahas.
- Lugege aeglaselt 10-ni. Süstimise ajal ärge pen-süstlit liigutage ega tõmmake ülespoole.
- Kui eemaldate nõela varem, võite näha nõela otsast lahuse voolamist. Sel juhul ei ole manustatud annust täielikult.



- Tõmmake nõel ettevaatlikult nahast välja, otse ülespoole tõmmates.
- Kuni väikese süstehaava paranemiseni hoidke süstekoht puhas. Vajaduse korral võite sellele asetada plaastri.

Märkus

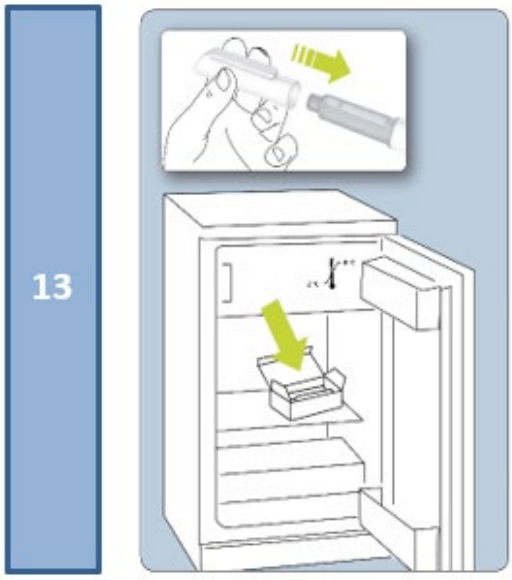
- Oranž kaitseümbris lukustub automaatselt ja nähtavale tulnud punane lukustusindikaator katab nõela teie kaitseks. Vastasel juhul pidage nõu arsti või apteekriga.
- Pärast nõela väljatõmbamist võib nahale jääda väike vedelikutilgake. See tilgake on normaalne ega tähenda, et oleksite saanud väiksema annuse.



- Keerake pen-süstlit vastupäeva ja hävitage nõel nõuetekohaselt.

Märkus

- Kui nõel on pealt ära keeratud, katab täiendavaks ohutuseks teine punane lukustusindikaator nõela alumise otsa.



Märkus. Pange pen-süstlile kate kindlalt peale.

Pen-süstli teistkordne kasutamine:

- Arst ütleb teile, kas tohite pen-süstlit kasutada teise süsti tegemiseks. Kui tohite, pange pen-süstel välispakendisse tagasi ja hoidke seda järgmise kasutamiseni külmkapis. Ärge kasutage pen-süstlit pärast 30 päeva möödumist.

Pen-süstli ja nõela äraviskamine:

- Pärast kasutamist hävitage pen-süstel ja nõel vastavalt kohalikele nõuetele või arsti või apteekri juhiste järgi.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Besremi 500 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus pen-süstlis
alfa-2b-ropeginterferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Besremi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Besremi kasutamist
3. Kuidas Besremi’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Besremi’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Besremi ja milleks seda kasutatakse

Besremi’s sisalduv toimeaine on alfa-2b-ropeginterferoon, mis kuulub interferoonideks nimetatavate ravimite rühma. Interferoone toodab immuunsüsteem vähirakkude kasvu takistamiseks.

Besremi’t kasutatakse tõelise polütsüteemia ainuraviks (monoteraapia) täiskasvanutel. Tõeline polütsüteemia on vähkkasvaja tüüp, mille korral luuüdi toodab liiga palju punaliblesid, valgeliblesid ja vereliistakuid (rakud, mis aitavad verel hüübida).

2. Mida on vaja teada enne Besremi kasutamist

Besremi’t ei tohi kasutada
- kui olete alfa-2b-ropeginterferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kilpnäärmehaigus, mis ei ole ravimitega kontrolli all;
- kui teil on või on olnud raskeid psüühikahäireid (näiteks depressioon või enesetapumõtted või kui olete üritanud end tappa);
- kui teil on hiljuti olnud raskeid probleeme südamega (näiteks südameinfarkt või insult);
- kui teil on või on olnud autoimmuunhaigus (näiteks reumatoidartriit, psoriaas või põletikuline soolehaigus);
- kui teile on siiratud elund ja te võtate immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid;
- kui te võtate telbivudiini (B-hepatiidi infektsiooni raviks kasutatav ravim);
- kui teil on kaugelearenenud ravimatu maksahaigus;
- kui teil on raske neeruhaigus (neerude normaalsest talitlusest on alles vähem kui 15%).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Besremi kasutamist pidage nõu oma arstiga:
- kui teil on kilpnäärmehaigus;
- kui teil on suhkurtõbi või kõrge vererõhk − arst võib teid suunata silmaarsti juurde kontrollile;
- kui teil on maksaprobleemid − kui saate pikaajalist ravi Besremi’ga, tehakse teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida maksa tööd;
- kui teil on neeruprobleeme;

- kui teil on psoriaas või muid nahaprobleeme, sest need võivad ravi ajal Besremi'ga süveneda.

Kui olete alustanud ravi Besremi'ga, pidage nõu oma arstiga:
- kui teil tekivad depressioonisümptomid (nt kurbustunne, masendus ja enesetapumõtted);
- kui teil tekivad Besremi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni tunnused (nt hingamisraskused, vilisev hingamine või nõgestõbi) – sellisel juhul tuleb teil kohe arstiabi otsida;
- kui teil tekivad külmetushaiguse või muu hingamisteede nakkuse sümptomid (näiteks hingamisraskused, köha, palavik ja rindkere valu);
- kui teil tekivad nägemise muutused; sel juhul peate sellest arstile teatama ja laskma kohe oma silmi kontrollida. Ravi ajal Besremi'ga võivad tekkida rasked silmaprobleemid. Tavaliselt kontrollib arst teie nägemist enne ravi alustamist. Kui teil on terviseprobleeme, mis võivad põhjustada silmaprobleeme (näiteks diabeet või kõrge vererõhk), peab arst teie nägemist kontrollima ka ravi ajal. Kui nägemine halveneb, võib arst otsustada ravi katkestada.

Seoses interferoonravimitega võivad tekkida hammaste ja igemete kahjustused, mis võivad põhjustada hammaste väljalangemist. Lisaks võib pikaajalisel ravil Besremi'ga tekkiv suukuivus kahjustada hambaid ja suu limaskesta. Teil tuleb hambaid kaks korda ööpäevas korralikult puhastada ja korrapäraselt hambaarsti vastuvõtul käia.

Individuaalselt sobiva optimaalse Besremi annuseni jõudmine võtab aega. Teie arst otsustab, kas vajate soonesiseste verehüüvete (trombid) ja veritsuse ennetamiseks vererakkude arvu kiiremat vähendamist mõne teise ravimiga.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele ega noorukitele, sest puudub teave Besremi kasutamise kohta selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Besremi
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge kasutage Besremi't, kui te võtate telbivudiini (B-hepatiidi raviks), sest nende ravimite kombinatsioon suurendab perifeerse neuropaatia (tuimus, surin või põletustunne kätes ja jalgades) tekke riski. Teatage oma arstile, kui teid ravitakse telbivudiiniga.

Eriti tähtis on arsti teavitada, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:
- teofülliin (kasutatakse hingamisteede haiguste, näiteks astma raviks);
- metadoon (kasutatakse valu või opioidsõltuvuse raviks);
- vortioksetiin või risperidoon (kasutatakse psüühikahäirete raviks);
- vähivastased ravimid, näiteks luuüdis vereloomerakkude kasvu takistavad või aeglustavad ravimid (nt hüdroksükarbamiid);
- kesknärvisüsteemi toimivad ravimid, mis leevendavad valu, soodustavad und või on rahustava toimega (nt morfiin, midasolaam).

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus
Besremi toime raseduse ajal ei ole teada. Besremi kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav. Kui olete rasestumisvõimeline naine, arutab arst teiega, kas teil tuleb ravi ajal Besremi'ga kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine
Ei ole teada, kas Besremi eritub rinnapiima. Arst otsustab, kas te peate selle ravimi kasutamise ajal imetamise lõpetama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui teil tekib Besremi kasutamise ajal pearinglus, unisus või segasus.

Besremi sisaldab bensüülalkoholi
Iga 0,5 ml seda ravimit sisaldab 5 mg bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.
Pidage nõu oma arsti või apteekriga:
- kui olete rase või imetate;
- kui teil on maksa- või neeruhaigus.

See on vajalik, sest suur kogus bensüülalkoholi võib organismis kuhjuda ja põhjustada kõrvaltoimeid (mida nimetatakse metaboolseks atsidoosiks).

Besremi sisaldab polüsorbaat 80
Ravim sisaldab 0,025 mg polüsorbaat 80 iga 0,5 ml kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Besremi sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Besremi’t kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst määrab teile individuaalse annuse olenevalt teie haigusest. Besremi tavaline algannus on 100 mikrogrammi iga kahe nädala järel. Seejärel arst suurendab annust järk-järgult ja võib seda ka ravi ajal kohandada.
Kui teil on rasked neeruprobleemid, vähendab arst algannust 50 mikrogrammini.

See ravim on subkutaanne. See tähendab, et ravim tuleb süstida nahaalusesse koesse. Seda ei tohi süstida kehapiirkondadesse, kus nahal on ärritust, punetust, verevalumeid, põletik või armid.
Kui süstite ravimit ise, antakse teile selged juhised, kuidas süstimiseks valmistuda ja kuidas süstida. Et vältida nakkushaiguste ülekandumist, ei tohi Besremi pen-süstlit kellegi teisega jagada isegi mitte siis, kui nõel on vahetatud.

Üksikasjalikud juhised Besremi süstimiseks ettevalmistamise ja süstimise kohta on kasutusjuhendis. Lugege need enne Besremi kasutamist läbi.

Kui te kasutate Besremi’t rohkem, kui ette nähtud
Rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile.

Kui te unustate Besremi’t kasutada
Annus tuleb süstida niipea, kui see teile meenub. Kuid kui annuse süstimata jäämisest on möödas rohkem kui kaks päeva, jätke see annus vahele ja süstige järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge süstige kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral süstimata. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Besremi kasutamise
Ärge lõpetage Besremi kasutamist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui märkate ravi ajal Besremi'ga ükskõik millist rasket kõrvaltoimet järgmistest:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
- muutused südametöös (süda lööb väga kiiresti ja ebaühtlaselt).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- enesetapukatse, enesetapumõtted;
- nägemise kaotus, mis võib olla tingitud võrkkesta verejooksust (võrkkest on silma valgustundlik kiht) või rasva ladestumisest võrkkesta sisse või alla.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):
- nägemise kaotus, mis võib olla tingitud võrkkesta kahjustusest (nt ummistusest silma veresoontes) või nägemisnärvi kahjustusest.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):
- pimesus;
- hingamisprobleemid, sealhulgas õhupuudus, köha ja valu rindkeres, mis võib olla põhjustatud kopsuinfiltraadist, pneumoonia (kopsupõletik), kopsu arteriaalne hüpertensioon (kõrge vererõhk veresoontes, mis toovad vere südamest kopsu) ja kopsufibroos (kopsuhaigus, mille korral kopsukoes moodustuvad armid).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- võrkkesta irdumine (võivad tekkida silmaprobleemid, sealhulgas nägemise muutused).

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):
- teatud tüüpi valgeliblede (nimetatakse leukotsüütideks) ja vere hüübimises osalevate rakkude (nimetatakse vereliistakuteks ehk trombotsüütideks) arvu vähenemine veres;
- liigese- või lihasevalu;
- gripisarnased sümptomid, väsimustunne;
- vereanalüüsides: gammaglutamüültransferaasiks nimetatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):
- ülemiste hingamisteede infektsioon, ninavesisus või -kinnisus, seennakkused, gripp;
- punaste vereliblede (erütrotsüütide) arvu või suuruse vähenemine;
- kilpnäärme aktiivsuse suurenemine või vähenemine, kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine, kilpnäärmepõletik;
- triglütseriidide (teatud tüüpi lipiidid ehk rasvad) sisalduse suurenemine veres, vähenenud söögiisu;
- agressiivne käitumine, masendustunne, ärevustunne, probleemid uinumise või magamisega, meeleolu muutused, kehalise energia või motivatsiooni puudumine;
- peavalu, pearinglustunne, vähenenud puutetundlikkus või taju, unisus, surin ja torkimistunne;
- silmakuivus;
- kapillaaride (väga väikesed veresooned) kahjustus organismis;
- hingamisprobleemid;
- kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või ebamugavustunne maos, kõhukinnisus, suukuivus;
- maksa häired, teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (näha vereanalüüsides);
- sügelus, juuste väljalangemine, lööve, nahapunetus, psoriaas, kuiv ja ketendav nahk, akne, naha pindmise kihi paksenemine, suurenenud higieritus;

- haigus nimega Sjögreni sündroom, mille korral organismi immuunsüsteem ründab vedelikku tootvaid näärmeid (näiteks pisara- ja süljenäärmeid); liigesepõletik, valu kätes ja jalgades, luuvalu, lihase äkiline valulik kokkutõmbumine;
- palavik, nõrkus, külmavärinad, üldised terviseprobleemid, ärritus või punetus süstekohas, kehakaalu langus;
- vereanalüüsides: organismi immuunsüsteemi toodetud antikehad, laktaadi dehüdrogenaasiks nimetatava ensüümi sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):
- herpesnakkus (ohatiseviirus) ja selle kordumine, bakteriaalsed nakkused;
- vereliistakute (trombotsüütide) arvu suurenemine;
- autoimmuunne kilpnäärmehaigus, sarkoidoos (põletikulise koe piirkonnad erinevates kehaosades);
- suhkurtõbi ;
- paanikahood, hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine, kuulmine või tundmine), stressisoleku tunne, närvilisustunne, huvipuudus tegevuste suhtes, õudusunenäod, ärrituvus, segasus;
- närvisüsteemi kahjustused, migreen, psüühikahäired (tervisehäired, mille korral tekivad muutused mõtlemises, emotsioonides või käitumises), nägemis- või tajuhäired, käte värisemine;
- silmadega seotud ebamugavus, silmalau ekseem;
- kuulmislangus, kumin kõrvus (tinnitus), pöörlemistunne (peapööritus);
- südame häired, näiteks blokaad (südame elektrilise aktiivsuse häire), trombid (soonesisesed verehüübed) südame veresoontes, aordiklapi leke;
- kõrge vererõhk, teatud kehaosade verevarustuse halvenemine, verevalum (nahaalune verimuhk), õhetus;
- kopsukoe põletik, köha, ninaverejooks, kurguvalu;
- mao limaskesta põletik, kõhuseinaga seotud häired, soolegaasid, seedehäired, valulik neelamine, igemeveritsus;
- maksapõletik, maksakahjustus, maksa suurenemine;
- tundlikkus päikesevalguse suhtes, nahakihi irdumine, küünte kahjustused;
- lihasnõrkus, kaelavalu, kubemevalu;
- põiepõletik, valulik urineerimine, suurenenud urineerimisvajadus, võimetus urineerida;
- seksuaalhäired;
- süstekoha valu või sügelus, tundlikkus ilmamuutuste suhtes;
- alaäge porfüüria (maksa talitlushäire, mille korral ained, mida nimetatakse porfüriinideks, kogunevad nahas ja põhjustavad päikesevalguse toimel paikseid nahakahjustusi, ville, haavandeid või ebamugavustunnet);
- vereanalüüsides: kusihappe sisalduse suurenemine, organismi immuunsüsteemi toodetud punalibledevastased antikehad.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):
- bipolaarne häire (meeleoluhäire, millele on iseloomulikud kurbuse ja erutuse episoodid), maania (äärmine erutatus ja ebamõistlik entusiasm);
- kardiomüopaatia (südamelihast kahjustavad haigused), stenokardia (südame veresoonte ummistumisest tingitud tugev valu rindkeres);
- maksapuudulikkus.

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):
- idiopaatiline või trombootiline trombotsütopeeniline purpur (sagenenud verevalumid, veritsus, trombotsüütide arvu vähenemine, aneemia ja äärmine nõrkus);
- müokardi isheemia (halvenenud verevarustus südamelihases).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- Vogti-Koyanagi-Harada tõbi (harv haigus, mis võib põhjustada nägemise ja kuulmise kaotust ning naha pigmentatsiooni ehk tumenemist), raske allergiline reaktsioon;
- nahavärvuse muutus;

- hammast ümbritsevate kudede (mõjutab igemeid) ja hammaste kahjustused, keele värvuse muutus.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Besremi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja pappkarbil pärast „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ees kaitstult.

Kui pen-süstlit on juba kasutatud, sellel on kate ja seda hoitakse välispakendis, valguse eest kaitstult, võib seda külmkapis (2 °C...8 °C) hoida kuni 30 päeva.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pen-süstlil on kahjustusi, lahus on hägune, selles on nähtavaid osakesi või helbeid või see on mingit muud värvi kui värvitu kuni kollakas.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Besremi sisaldab
- Toimeaine on alfa-2b-ropeginterferoon.
  Üks 0,5 ml pen-süstel sisaldab valgu baasil mõõdetuna 500 mikrogrammi alfa-2b-ropeginterferooni, mis vastab 1000 mikrogrammile/ml.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, polüsorbaat 80, bensüülalkohol, veevaba naatriumatsetaat, jää-äädikhape ja süstevesi. Bensüülalkoholi, polüsorbaat 80 ja naatriumi kohta vt lõik 2 „Besremi sisaldab bensüülalkoholi", „Besremi sisaldab polüsorbaat 80" ja „Besremi sisaldab naatriumi".

Kuidas Besremi välja näeb ja pakendi sisu
Besremi on süstelahus pen-süstlis. Üks pen-süstel sisaldab 0,5 ml lahust. See on saadaval pakendites, kus on:
- 1 pen-süstel ja 2 süstenõela (tüüp: mylife AutoProtect PRO 29 G × 8 mm);

Müügiloa hoidja ja tootja
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienna
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

Kasutusjuhend

Enne Besremi 500-mikrogrammise pen-süstli kasutamist lugege hoolikalt infolehte. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Arst või apteeker näitab teile, kuidas pen-süstlit kasutada.
Besremi 500-mikrogrammist pen-süstlit saab kasutada 50-, 100-, 150-, 200-, 250-, 300-, 350-, 400-, 450- ja 500-mikrogrammise annuse süstimiseks. Sama pen-süstlit võib kasutada kaks korda, kui kaks annust kokku ei ületa 250 mikrogrammi.
Teie arst ütleb teile, millist annust te vajate. Kirjutage süstide kuupäevad ja annused arsti juhiste järgi üles.

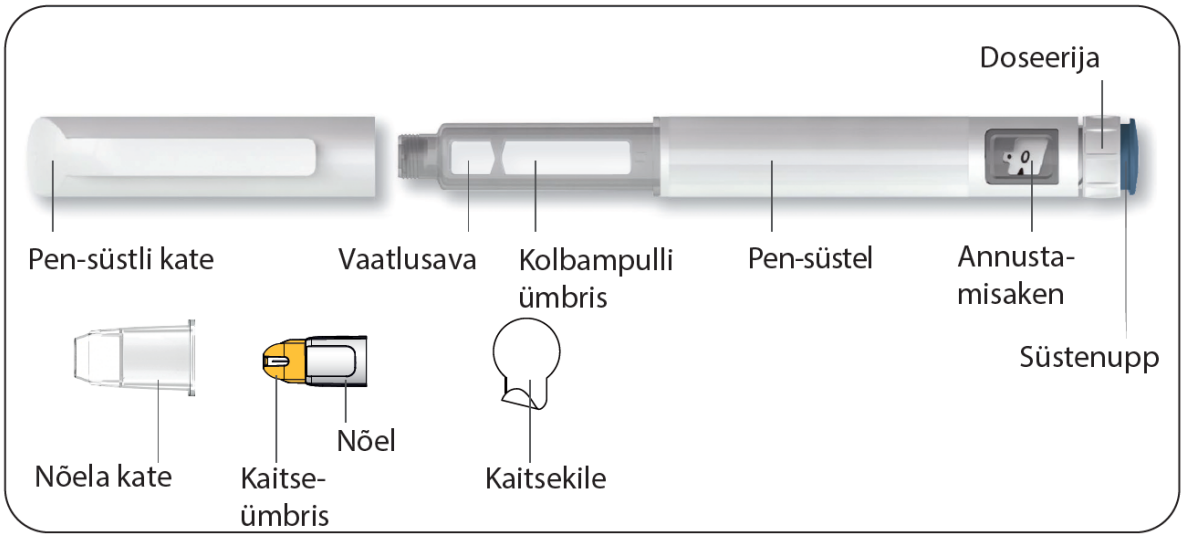
Hoidke pen-süstlit välispakendis, külmkapis.
Võtke pen-süstel külmkapist välja 15 minutit enne süsti, et lasta sellel soojeneda toatemperatuurini.
Otsige süstimiseks vaikne ja hästi valgustatud koht.

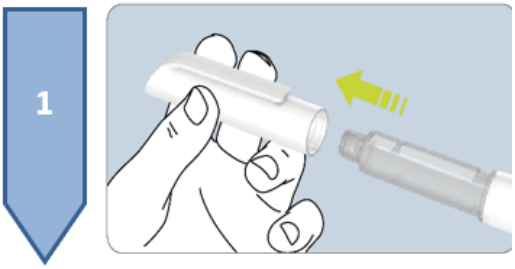
Süsti tegemiseks vajate järgmisi vahendeid:
• Besremi pen-süstel,
• nõel (tüüp: mylife AutoProtect PRO 29 G × 8 mm);
• alkoholitampoon (ei sisaldu pakendis);
• plaaster vajadusel (ei sisaldu pakendis).

Besremi pen-süstliga on kaasas kaks nõela. Kasutage alati igaks süstiks uut nõela.

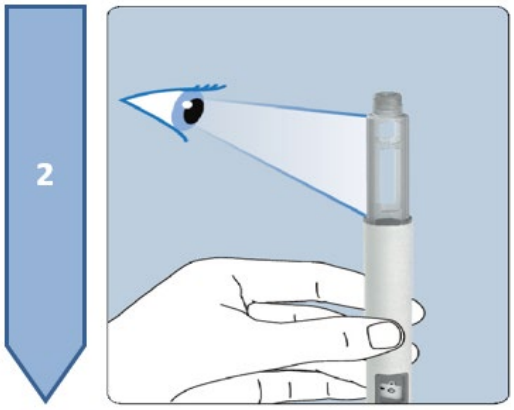
Ärge kasutage pen-süstlit, kui see paistab olevat kahjustatud. Kui teil pen-süstli kasutamise ajal tekib kahtlus, et võisite seda kahjustada (nt pillasite selle maha või kasutasite ülemäärast jõudu), ärge seda pen-süstlit enam kasutage. Võtke uus pen-süstel ja alustage uuesti.

Besremi 500-mikrogrammise pen-süstli kirjeldus

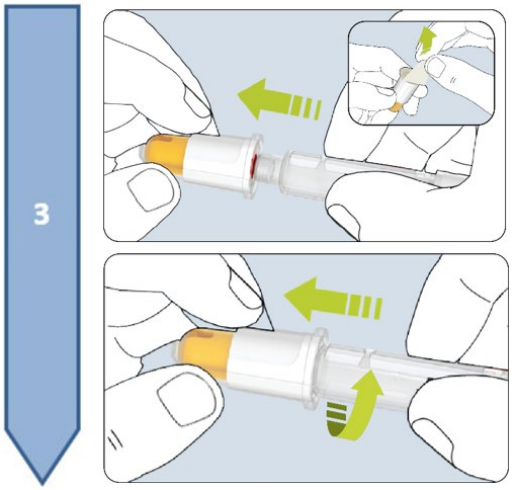




- Enne Besremi kasutamist peske käed.
- Kontrollige, et ravim ei oleks aegunud.
- Eemaldage pen-süstlilt kate.

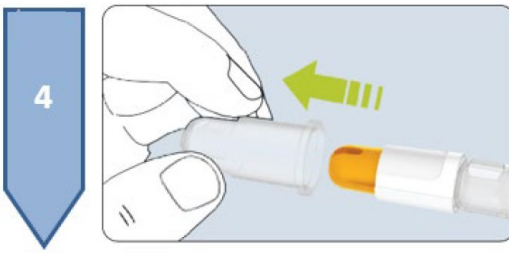


- Kontrollige lahust kolbampulli külgedel olevate vaatlusavade kaudu.
- Ärge kasutage pen-süstlit, kui lahus on hägune, selles on nähtavaid osakesi või helbeid või see on mingit muud värvi kui värvitu või kollakas.

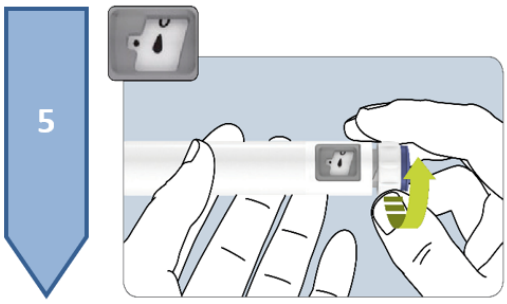


- Võtke uus nõel ja eemaldage sellelt kaitsekile.
- Nõela kõverdumise või paindumise vältimiseks kinnitage pen-süstel otse nõelale, hoides seda keskel.
- Veenduge, et see oleks kindlalt kinnitatud.

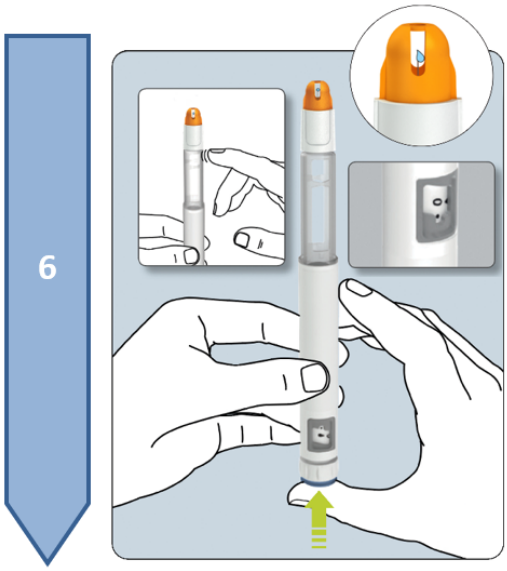
- Keerake nõel pen-süstli külge, keerates pen-süstlit kergelt surudes päripäeva kuni lõpuni.



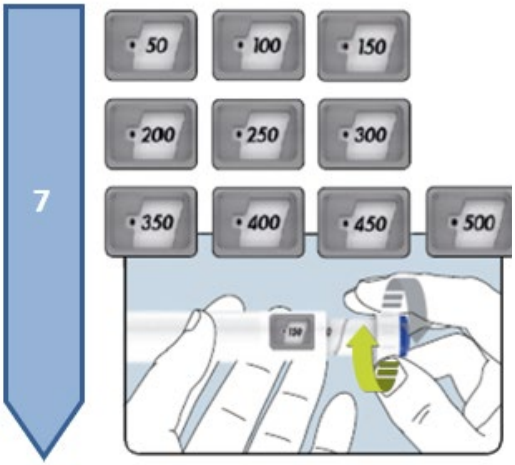
- Eemaldage nõelalt kate.
- Ärge pange nõelale katet tagasi enne, kui olete ravimi ära süstinud. Ärge puudutage nõelaotsa.
- Kui olete seda Besremi 500-mikrogrammist pen-süstlit üks kord juba kasutanud, jätkake kohe 7. punktist.
- Kui kasutate seda pen-süstlit esimest korda, jätkake pen-süstli ettevalmistamisega 5. punkti järgi.



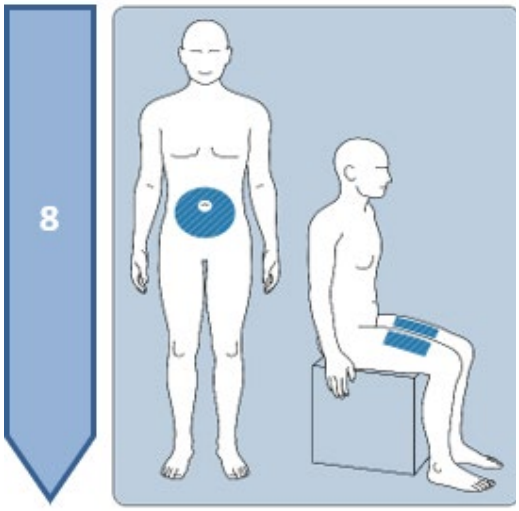
- Kui kasutate seda pen-süstlit esimest korda, valmistage pen-süstel süstiks ette, keerates doseerijat, kuni näete kontrollaknas tilga ikooni ja täppi. Tilga ikoon peab olema joondatud annustamisaknas oleva täpiga.



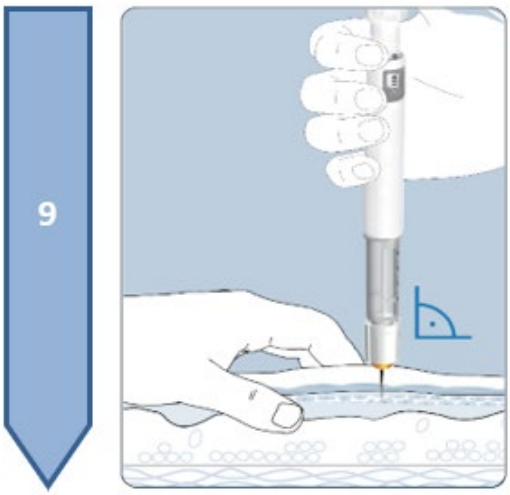
- Hoidke pen-süstlit nõelaga ülespoole, nii et annustamisaken jääks teie poole.
- Ärge suunake seda ei endale ega kellelegi teisele näkku.
- Koputage kergelt pen-süstlile (kolbampulli ümbrisele) sõrmedega, et õhumullid kerkiksid kolbampulli ülaossa.
- Vajutage pöidlaga süstenupule, kuni tähis „0“ on joondatud annustamisaknas oleva täpiga.
- Te näete aknas vahetuvat tilga ikooni ja tähist „0“ ja kuulete nupu liikumise ajal õrnu klõpsatusi.
- Kui vaatate läbi väikese pilu oranži nõela kaitseümbrise otsas, peaksite nägema nõela otsas vedelikutilgakest.
- Kui te nõela otsas tilgakest ei näe, korrake kuni kuus korda 5. ja 6. punkti, kuni tilgakese ilmumiseni.
- Kui ka pärast seitsmendat korda tilgakest näha ei ole, pidage nõu oma arsti või apteekriga.



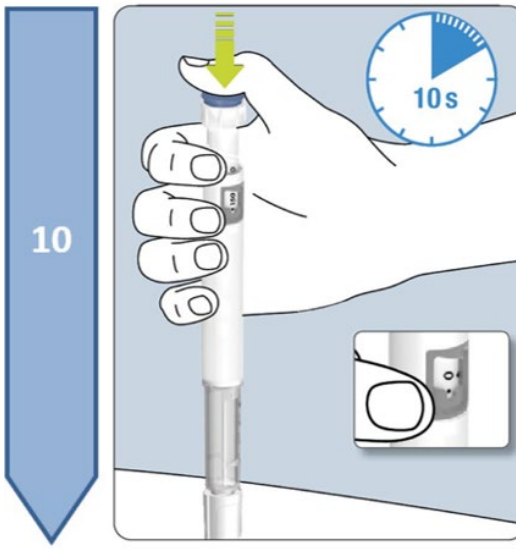
- Arsti soovitatud annuse seadmiseks keerake doseerijat, kuni nähtavale ilmub määratud annus. Valitud annus peab olema joondatud täpiga annustamisaknas. Vajaduse korral saab doseerijat üles-alla keerates annust korrigeerida.
- Kui teil ei õnnestu doseerijat keerates vajalikku annust seada, ei pruugi pen-süstlis olla enam annuseks piisavalt ravimit. Ärge suuremat jõudu rakendage. Võtke selle asemel uus pen-süstel.



- Enne süstimist desinfitseerige süstepiirkonna nahk alkoholitampooniga.
- Laske nahal enne ravimi süstimist kuivada.
- Te peate ravimi süstima subkutaanselt (naha alla). Teie arst ütleb teile, kuhu te peate seda süstima.
- Võimalikud süstekohad on kõht (vähemalt 5 cm kaugusel nabast) või reied.
- Kui peate kasutama kahte pen-süstlit, kasutage kummagi pen-süstli jaoks eraldi süstekohta (nt kõhu parem ja vasak pool või parem ja vasak reis).
- Ärge süstige piirkonda, kus täheldate naha ärritust, punetust, verevalumeid, põletikku või arme.

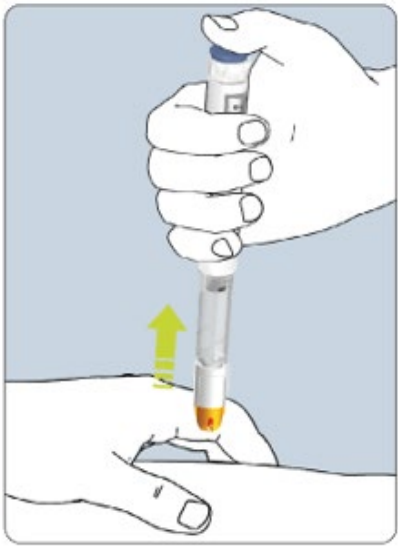


- Hoidke pen-süstlit nii, et annustamisaken ja silt oleksid süstimise ajal nähtaval.
- Võtke nahk pöidla ja nimetissõrme vahele volti.
- Sisestage nõel 90-kraadise nurga all nahavolti, kuni nõela oranži kaitseümbrist enam näha ei ole.



- Vajutage süstenupp lõpuni alla, kuni tähis „0“ on joondatud annustamisaknas oleva täpiga.
- Kui õrnad klõpsatused lõpevad, on süst tehtud.
- Hoidke süstenuppu endiselt all, hoides nõela nahas.
- Lugege aeglaselt 10-ni. Süstimise ajal ärge pen-süstlit liigutage ega tõmmake ülespoole.
- Kui eemaldate nõela varem, võite näha nõela otsast lahuse voolamist. Sel juhul ei ole manustatud annust täielikult.

11

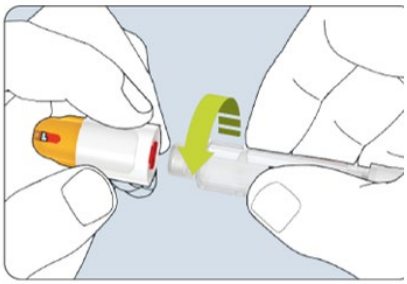


- Tõmmake nõel ettevaatlikult nahast välja, otse ülespoole tõmmates.
- Kuni väikese süstehaava paranemiseni hoidke süstekoht puhas. Vajaduse korral võite sellele asetada plaastri.

Märkus

- Oranž kaitseümbris lukustub automaatselt ja nähtavale tulnud punane lukustusindikaator katab nõela teie kaitseks. Vastasel juhul pidage nõu arsti või apteekriga.
- Pärast nõela väljatõmbamist võib nahale jääda väike vedelikutilgake. See tilgake on normaalne ega tähenda, et oleksite saanud väiksema annuse.

12

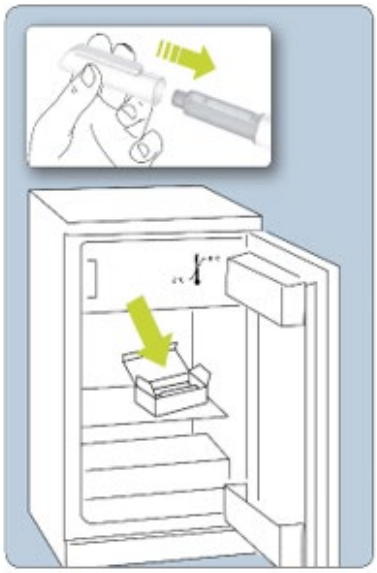


- Keerake pen-süstlit vastupäeva ja hävitage nõel nõuetekohaselt.

Märkus

- Kui nõel on pealt ära keeratud, katab täiendavaks ohutuseks teine punane lukustusindikaator nõela alumise otsa.

13



Märkus. Pange pen-süstlile kate kindlalt peale.

Pen-süstli teistkordne kasutamine:

- Arst ütleb teile, kas tohite pen-süstlit kasutada teise süsti tegemiseks. Kui tohite, pange pen-süstel välispakendisse tagasi ja hoidke seda järgmise kasutamiseni külmkapis. Ärge kasutage pen-süstlit pärast 30 päeva möödumist.

Pen-süstli ja nõela äraviskamine:

- Pärast kasutamist hävitage pen-süstel ja nõel vastavalt kohalike nõuetele või arsti või apteekri juhiste järgi.