

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää proteiinien perusteella mitattuna 250 mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta. Tämä vastaa pitoisuutta 500 mikrogrammaa/ml.

Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää proteiinien perusteella mitattuna 500 mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta. Tämä vastaa pitoisuutta 1 000 mikrogrammaa/ml.

Vahvuus kertoo interferoni alfa-2b -osan määrän pegylointia huomioimatta.

Ropoginterferoni alfa-2b on interferoni alfa-2b-proteiinin kovalentti konjugaatti, joka valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -soluissa lisäämällä metoksipolyetyleeniglykoli (mPEG) -osa.

Tämän lääkevalmisteen voimakkuutta ei pidä verrata toisen saman terapeuttisen ryhmän pegyloidun tai pegyloimattoman proteiiniin voimakkuuteen (ks. kohta 5.1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty kynä sisältää 10 mg bentsyylialkoholia millilitrassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Besremi on tarkoitettu monoterapiaksi aikuisten itsenäisen polysytemian (polysytemia vera) hoitoon, kun sairauteen ei liity oireilevaa suurentunutta pernaa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta tämän sairauden hoidosta.

Annostus

*Titrausvaihe*

Annos titrataan potilaskohtaisesti. Suositeltu aloitusannos on 100 mikrogrammaa (tai 50 mikrogrammaa, jos potilas saa toista sytoreduktiivista hoitoa). Annosta on suurennettava asteittain 50 mikrogrammalla kahden viikon välein (samalla kun toista sytoreduktiivista hoitoa vähennetään tarpeen mukaan asteittain), kunnes veriarvot stabiloituvat (hematokriitti < 45 %, verihiutaleet <  $400 \times 10^9/l$  ja valkosolut <  $10 \times 10^9/l$ ). Suurin suositeltu kerta-annos on 500 mikrogrammaa, joka injisoidaan kahden viikon välein. Flebotomian käyttö veren hyperviskositeetin normalisoivana aputoimenpiteenä saattaa olla tarpeen.

#### *Ylläpitovaihe*

Kun veriarvot stabiloiva annos on löydetty, annosta on annettava potilaalle kahden viikon välein vähintään 1,5 vuoden ajan. Sen jälkeen annosta voidaan muuttaa ja/tai antoväliä pidentää korkeintaan neljään viikkoon sen mukaan, mikä on asianmukaista potilaalle.

Jos hoidon aikana ilmenee haittatapahtumia, annosta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä väliaikaisesti, kunnes haittatapahtumat loppuvat. Lisäksi hoito pitää aloittaa uudestaan annoksella, joka on pienempi kuin haittatapahtumat aiheuttanut annos.

Jos veriarvojen (hematokriitti, verihiutaleet, valkosolut) havaitaan nousevan, annosta ja/tai antoväliä on muutettava potilaskohtaisesti.

#### Erityispotilaat

##### *Maksan vajaatoiminta*

On osoitettu, että toinen pegyloitu interferoni alfa -lääkevalmiste (pegyloitu interferoni alfa-2a) on turvallinen kompensoitunutta maksakirroosia (Child-Pughin luokitus A) sairastavien potilaiden hoidossa. Ropeginterferoni alfa-2b -annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille.

Interferoni alfan käyttöä ei ole arvioitu kompensoitumatonta maksakirroosia (Child-Pughin luokitus B tai C) sairastavien potilaiden hoidossa, ja sen käyttö näille potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Maksaehtymiarvojen kohoamista on havaittu ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa saavilla potilailla. Annosta tulee pienentää, jos maksaehtymiarvojen kohoaminen jatkuu ja arvot säilyvät korkeina pitkään. Mikäli maksaehtymiarvojen kohoaminen jatkuu ja arvot ovat kliinisesti merkittäviä annoksen pienentämisestä huolimatta, tai potilaalla todetaan merkkejä maksan dekompensoitumista, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Muiden interferoni alfa -lääkevalmisteiden (pegyloitu interferoni alfa-2a ja pegyloitu interferoni alfa-2b) farmakokineettinen profiili on arvioitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Ropeginterferoni alfa-2b -annosta ei tarvitse muuttaa lievää (GFR 60–89 ml/min) tai kohtalaista (GFR 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 15–29 ml/min) sairastaville potilaille suositellaan pienennettyä, 50 mikrogramman ropeginterferoni alfa-2b -aloitusannosta. Ropeginterferoni alfa-2b on vasta-aiheinen potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min) (ks. kohta 4.3).

##### *Iäkkäät*

Suosittelua ropeginterferoni alfa-2b -annosta ei tarvitse muuttaa, kun hoito aloitetaan iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

##### *Liikalihavat tai alipainoiset potilaat*

Ropeginterferoni alfa-2b:n farmakokineettistä profiilia ei ole määritetty liikalihavilla tai alipainoisilla potilailla. Suosituksia ropeginterferoni alfa-2b -annoksen muuttamisesta tällaisille potilaille ei voida antaa.

##### *Pediatriset potilaat*

Besremi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

## Antotapa

Ihon alle. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Sen voi antaa lääkäri, sairaanhoitaja, perheenjäsen tai potilas, joka on saanut koulutuksen ihonalaisten injektioiden antoon esitetyllä kynällä. Annossa on noudatettava pakkausselosteessa annettuja käyttöohjeita.

Suositteluja injektiokohtia ovat reisi ja vatsan iho lukuun ottamatta navan ympärystä 5 senttimetrin säteellä. Älä injektoida valmistetta kohtiin, joissa iho on ärtynyt, punainen, mustelmilla, tulehtunut tai arpeutunut. Kynän antamaa annosta asetettaessa annoksen suuruutta voi muuttaa 50 mikrogrammaa kerrallaan. Vaihteluväli on 50–250 mikrogrammaa tai 50–500 mikrogrammaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaalla on kilpirauhassairaus, ellei se pysy hoitotasapainossa tavallisella hoidolla.
- Potilaalla on tai on joskus ollut vaikea psyykinen häiriö, etenkin vaikea masennus tai itsemurha-ajatuksia tai hän on yrittänyt itsemurhaa.
- Potilaalla on vaikea sydän- ja verisuonitauti (kuten kontrolloimaton hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [ $\geq$  NYHA-luokka 2], vaikea rytmihäiriö, merkittävä sepelvaltimon ahtauma, epästabiili angina pectoris) tai äskettäinen aivohalvaus tai sydäninfarkti.
- Potilaalla on tai on joskus ollut autoimmuunisairaus.
- Potilas on immunosuppressoitu transplantin saaja.
- Samaan aikaan annetaan telbivudiinia (ks. kohta 4.5).
- Potilaalla on kompensoitumaton maksakirroosi (Child-Pughin luokitus B tai C).
- Potilaalla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Annoksen titrausvaihe

Ropeginterferoni alfa-2b:n titrausvaiheen suositeltu annostus (ks. kohta 4.2) pidentää yksilöllisen optimaalisen annoksen saavuttamiseen kuluvaa aikaa hydroksikarbamidiin verrattuna. Itsenäistä polysyttemiaa sairastavilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa titrausvaiheen loppu saavutettiin ropeginterferoni alfa-2b -hoidossa keskimäärin 3,7 kuukaudessa ja hydroksikarbamidihoidossa keskimäärin 2,6 kuukaudessa. Näin ollen muiden valmisteiden kuin ropeginterferoni alfa-2b:n (esim. hydroksikarbamidin) käyttö voi olla suositeltavaa potilaille, joiden kohdalla kohonneiden veriarvojen nopea pienentäminen on tarpeen tromboosien ja verenvuodon ehkäisemiseksi.

Taustalla olevan sairauden aiheuttamaa kardiovaskulaarista ja tromboembolista riskiä pienentävää vaikutusta ei välttämättä saavuteta täysin titrausvaiheen aikana. Potilaita on seurattava huolellisesti, etenkin titrausvaiheen aikana. Täydellinen verenkuvan mukaan lukien hematokriitti sekä valkosolu- ja verihiutalemäärät tulee mitata säännöllisesti myös sen jälkeen, kun yksilöllinen optimaalinen annos on määritetty. Flebotomian käyttö veren hyperviskositeetin normalisoivana aputoimenpiteenä saattaa olla tarpeen.

#### Umpieritysjärjestelmä

Potilaalla mahdollisesti olevat kilpirauhassairaudet on saatava hoitotasapainoon tavallisella hoidolla ennen ropeginterferoni alfa-2b -lääkitystä (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia oireita ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana, hänen on mentävä

tyreotropiinipitoisuuden määritykseen. Jos tyreotropiinipitoisuus saadaan pysymään normaalin rajoissa, ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa voidaan jatkaa.

Muiden interferoni alfa -lääkevalmisteiden käytön yhteydessä on havaittu diabetesta (ks. kohta 4.8). Jos diabetespotilaan diabetes ei pysy tehokkaasti hoitotasapainossa lääkevalmisteilla, ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa ei pidä aloittaa. Jos potilaalle kehittyy diabetes ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana eikä se pysy hoitotasapainossa lääkevalmisteilla, ropeginterferoni alfa-2b -hoito täytyy lopettaa.

### Keskushermosto

Keskushermostovaikutuksia, etenkin masennusta, havaittiin joillakin potilailla, jotka saivat ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa kliinisen kehitysohjelman aikana (ks. kohta 4.8). Muiden interferoni alfa -lääkevalmisteiden käytön yhteydessä on havaittu muita keskushermostovaikutuksia, mukaan lukien itsemurha-ajatuksia, itsemurhayrityksiä, aggressiivisuutta, kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa ja sekavuutta. Potilaita on seurattava tiiviisti psyykkisten häiriöiden oireiden varalta, ja jos tällaisia oireita ilmenee, hoitavan lääkärin on harkittava niiden hoitamista. Jos psyykkiset oireet pahenevat, suositellaan ropeginterferoni alfa-2b -hoidon lopettamista. Ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on tai on joskus ollut vaikeita psyykkisiä häiriöitä, etenkin vaikeaa masennusta tai itsemurha-ajatuksia tai jos potilas on yrittänyt itsemurhaa (ks. kohta 4.3).

### Sydän ja verisuonet

Interferoni alfa -hoitoon on liittynyt sydäntapahtumia, mukaan lukien kardiomyopatiaa, sydäninfarkteja, eteisvärinää ja iskeemistä sepelvaltimotautia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on tai on joskus ollut sydän- ja verisuonitauti, häntä on tarkkailtava tiiviisti ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana. Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonitauti tai joilla on äskettäin ollut aivohalvaus tai sydäninfarkti (ks. kohta 4.3).

### Hengityselimet

Interferoni alfa -hoitoa saavilla potilailla on harvoissa tapauksissa havaittu hengityselinsairauksia, kuten keuhkoinfiltraatiota, keuhkotulehdusta, keuhkokuumetta ja keuhkoverenpainetauti (ks. kohta 4.8). Hengityselinoireita saavia potilaita on tarkkailtava tiiviisti, ja ropeginterferoni alfa-2b -hoito on tarvittaessa lopetettava.

### Silmät

Interferoni alfa -hoitoa saavilla potilailla on harvoissa tapauksissa havaittu vaikeita silmäsairauksia, kuten retinopatiaa, verkkokalvoverenvuotoa, verkkokalvon eksudaatiota, verkkokalvon irtaamaa ja mahdollisesti sokeuteen johtavia verkkokalvon valtimo- tai laskimotukoksia (ks. kohta 4.8). Potilaille on tehtävä silmätutkimus ennen ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa ja sen aikana. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on retinopatiaan yhdistetty sairaus, kuten diabetes tai hypertensio. Näkökyvyn heikkenemisestä tai menetyksestä tai muista silmäoireista ilmoittaville potilaille on tehtävä heti silmätutkimus. Ropeginterferoni alfa-2b -hoidon lopettamista on harkittava, jos potilaalle kehittyy uusia silmäsairauksia tai silmäsairaus pahenee.

### Akuutti yliherkkyys

Muiden interferoni alfa -lääkevalmisteiden käytön yhteydessä on harvoissa tapauksissa havaittu vakavia akuutteja yliherkkyysreaktioita (kuten nokkosihottumaa, angioedeemaa, bronkokonstriktiota ja anafylaksiaa). Jos tällaisia reaktioita ilmenee, ropeginterferoni alfa-2b -hoito on lopetettava ja asianmukainen hoito aloitettava välittömästi. Hoitoa ei tarvitse keskeyttää ohimenevän ihottuman takia.

### Maksan toiminta

Interferoni alfa -hoito on yhdistetty maksatoksisuuteen, joka ilmenee mahdollisesti merkittävänä maksaentsyymiarvojen kohoamisena. C-hepatiitti-infektion saaneilla potilailla ilmoitettiin esiintyneen maksan vajaatoimintaa muiden interferoni alfa -lääkevalmisteiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa saavilla potilailla on todettu ALAT-arvon kohoamista ( $\geq 3$  kertaa viitealueen yläraja), ASAT-arvon kohoamista ( $\geq 3$  kertaa viitealueen yläraja), GGT-arvon kohoamista ( $\geq 3$  kertaa viitealueen yläraja) ja bilirubiiniarvon kohoamista ( $> 2$  kertaa viitealueen yläraja). Nämä muutokset olivat enimmäkseen ohimeneviä ja ne esiintyivät ensimmäisen hoitovuoden aikana. Pitkäaikaisen ropeginterferoni alfa-2b -hoidon jälkeen potilailla on ilmoitettu esiintyneen maksasairauksia (ks. kohta 4.8). Pitkäaikaista ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa saavien potilaiden maksaentsyymiarvot ja maksan toiminta on tarkastettava säännöllisesti. Ropeginterferoni alfa-2b -hoito on lopetettava, jos maksaentsyymiarvojen kohoaminen jatkuu ja arvot ovat kliinisesti merkittäviä annoksen pienentämisestä huolimatta. Jos potilaalla ilmenee merkkejä maksan dekompensoitumista hoidon aikana, ropeginterferoni alfa-2b -hoito on lopetettava. Ropeginterferoni alfa-2b on vasta-aiheinen potilaille, joilla on kompensoitumaton maksakirroosi (ks. kohta 4.3).

### Munuaisten toiminta

Potilaita on tarkkailtava aloitusannoksesta tai munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippumatta. Jos munuaisten toiminta heikkenee ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana, hoito on lopetettava. Ropeginterferoni alfa-2b on vasta-aiheinen potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.3).

### Periodontaaliset ja hammassairaudet

Muiden interferoni alfa -lääkevalmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen mahdollisesti hampaiden menetykseen johtavia periodontaalisia ja hammassairauksia (ks. kohta 4.8). Suun kuivuus voi lisäksi vaurioittaa hampaita ja suun limakalvoja pitkäaikaisen ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana. Potilaiden on harjattava hampaat perusteellisesti kahdesti päivässä ja käytävä säännöllisissä hammastarkastuksissa.

### Iho

Ropeginterferoni alfa-2b:n käyttöön on yhdistetty ihosairauksia (kutinaa, alopesiaa, ihottumaa, eryteemaa, psoriaasia, kserodermaa, aknea muistuttavaa ihottumaa, hyperkeratoosia ja hyperhidroosia). Jos potilaalle kehittyy ihosairauksia tai ihosairaus pahenee, hoidon lopettamista on harkittava.

### Apuaineet

Besremi sisältää bentsyylialkoholia.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

Besremi sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Proteiinikatabolian entsyymien ajatellaan osallistuvan ropeginterferoni alfa-2b:n metaboliaan. Ei tiedetä, osallistuvatko kuljettajaproteiinit ropeginterferoni alfa-2b:n imeytymiseen, jakautumiseen ja eliminaatioon. Interferoni alfan on osoitettu vaikuttavan sytokromi P450:n (CYP:n) CYP1A2- ja CYP2D6-isoentsyymien aktiivisuuteen.

Ropeginterferoni alfa-2b:lla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

*Muilla pegyloiduilla interferoni alfa -lääkevalmisteilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset*

Pegyloidun interferoni alfa-2a:n anto B-hepatiittipotilaille telbivudiinin kanssa kasvatti perifeerisen neuropatian kehittymisriskiä. Telbivudiinin ja ropeginterferoni alfa-2b:n yhdistelmähoito on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kun pegyloitua interferoni alfa-2a:ta annettiin 180 mikrogrammaa kerran viikossa 4 viikon ajan terveille miespuolisille tutkittaville, se ei vaikuttanut mefenytoiinin, dapsonin, debrisokiinin ja tolbutamidin farmakokineettisiin profiileihin millään lailla. Tämä viittaa siihen, ettei pegyloidulla interferoni alfa-2a:lla ole vaikutusta *in vivo* sytokromi P450:n (CYP:n) 3A4-, 2C9-, 2C19- ja 2D6-isoentsyymien metaboliseen aktiivisuuteen. Samassa tutkimuksessa teofylliinin (CYP1A2:n substraatin) AUC-arvon havaittiin kasvaneen 25 %, mikä osoitti pegyloidun interferoni alfa-2a:n estävän CYP1A2:n aktiivisuutta.

Pegyloitu interferoni alfa-2b ei aiheuttanut merkittäviä yhteisvaikutuksia, kun sitä annettiin yhdessä tolbutamidin (CYP2C9:n substraatti), midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) tai dapsonin (N-asetyyli transferaasin substraatti) kanssa, ja sen samanaikainen anto kasvatti lievästi altistusta kofeiinille (CYP1A2:n substraatti) ja desipramiinille (CYP2D6:n substraatti).

Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun ropeginterferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä CYP1A2:n substraattien kanssa, etenkin sellaisten, joiden terapeuttinen alue on kapea (kuten teofylliini ja metadoni). Samoin on noudatettava varovaisuutta, kun CYP2D6:n substraatteja (kuten vortioksetiiniä tai risperidonia) annetaan yhdessä ropeginterferoni alfa-2b:n kanssa. Ropoginterferoni alfa-2b saattaa estää CYP1A2:n ja CYP2D6:n aktiivisuutta ja kasvattaa siten kyseisten lääkevalmisteiden pitoisuutta veressä.

Ropoginterferoni alfa-2b -annoksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen, jos sitä annetaan yhdessä CYP2C9/19:n, CYP3A4:n tai N-asetyyli transferaasin välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa.

Varovaisuutta täytyy noudattaa, jos ropeginterferoni alfa-2b:tä annetaan yhdessä muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten tai kemoterapeuttisten aineiden kanssa.

Nukutusaineiden, unilääkkeiden ja sedatiivien annossa on noudatettava varovaisuutta, jos niitä käytetään samanaikaisesti ropeginterferoni alfa-2b:n kanssa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana, ellei muusta ole sovittu lääkärin kanssa.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja interferoni alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Koska ropeginterferoni alfa-2b:llä voi olla sama vaikutus, Besremi-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö ropeginterferoni alfa-2b ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Besremi-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja ropeginterferoni alfa-2b -hoidon vaikutuksesta naisten tai miesten hedelmällisyyteen.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Besremi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy heitehuimausta, uneliaisuutta tai hallusinaatioita (ks. kohta 4.8) Besremi-hoidon aikana, ajamista ja koneiden käyttöä on vältettävä.

### 4.8 Haittavaikutukset

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat leukopenia (20,2 %), trombosytopenia (18,5 %), nivelkipu (13,5 %), väsymys (12,4 %), GGT-arvon kasvu (11,2 %), influenssan kaltainen sairaus (11,2 %), lihaskipu (10,7 %), anemia (9,6 %), ALAT-arvon kasvu (8,4 %), neutropenia (7,9 %), kuume (7,9 %), ASAT-arvon kasvu (7,3 %), kutina (6,8 %), raajakipu (6,7 %), alopesia (6,7 %), päänsärky (6,2 %), ripuli (5,7 %), injektiokohdan reaktio (5,6 %), vilunväreet (5,1 %) ja heitehuimaus (5,1 %). Vakavia haittavaikutuksia ovat masennus (1,1 %), eteisvärinä (1,1 %) ja akuutti stressihäiriö (0,6 %).

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavista hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista raportoitiin ropeginterferoni alfa-2b:n käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 178 itsenäistä polysytemiaa sairastavaa aikuispotilasta. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	<i>yleinen</i>	hengitystieinfektio, influenssa, riniitti, ihon sieni-infektio
	<i>melko harvinainen</i>	huuliherpes, vyöruusu, suun kandidiaasi, sinuiitti, ruokatorven kandidiaasi, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio, näärännäppy, kynsisilsa
Veri ja imukudos	<i>hyvin yleinen</i>	leukopenia, trombosytopenia
	<i>yleinen</i>	pansytopenia, neutropenia, anemia
Immuunijärjestelmä	<i>melko harvinainen</i>	sarkoidoosi
	<i>hyvin harvinainen</i>	idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura <sup>#</sup>
	<i>tuntematon</i>	uveomeningoenkefaliittioireyhtymä <sup>#</sup> , akuutit yliherkkyysoireyhtymät <sup>###</sup>
Umpieritys	<i>yleinen</i>	hypotyreoosi, hypertyreosi, kilpirauhastulehdus
	<i>melko harvinainen</i>	Basedowin tauti, diabetes <sup>#</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>yleinen</i>	hypertriglyseridemia, vähentynyt ruokahalu
Psykkiset häiriöt	<i>yleinen</i>	masennus, aggressiivisuus <sup>#</sup> , unettomuus, ahdistuneisuus, muuttunut mieliala, mielialan vaihtelut, mielialaongelmat
	<i>melko harvinainen</i>	itsemurhayritys <sup>#</sup> , itsemurha-ajatukset <sup>#</sup> , sekavuustila <sup>#</sup> ,



	<i>harvinainen</i>	akuutti stressihäiriö, hallusinaatiot, psyykkinen pahanolontunne, hermostuneisuus, painajaiset, ärtyneisyys
	<i>harvinainen</i>	kaksisuuntainen mielialahäiriö <sup>#</sup> , mania <sup>#</sup>
Hermosto	<i>yleinen</i>	päänsärky, heitehuimaus, hypoestesia, uneliaisuus, parestesia
	<i>melko harvinainen</i>	polyneuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, radikulopatia, migreeni, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen, vapina, auraoireet
Silmät	<i>yleinen</i>	kuivasilmäisyys
	<i>melko harvinainen</i>	verkkokalvoverenvuoto <sup>#</sup> , verkkokalvon eksudaatio <sup>#</sup> , näön heikkeneminen, vähentynyt näöntarkkuus, hämärtyne näkö, epämiellyttävät tuntemukset silmässä, ihottuma silmäluomissa
	<i>harvinainen</i>	retinopatia <sup>#</sup> , optikusneuropatia <sup>#</sup> , verkkokalvon valtimotukos <sup>#</sup> , verkkokalvon laskimotukos <sup>#</sup>
	<i>hyvin harvinainen</i>	sokeus <sup>#</sup>
	<i>tunteeton</i>	verkkokalvon irtauma <sup>#</sup>
Kuulo ja tasapainoelin	<i>melko harvinainen</i>	kuurous, tinnitus, huimaus
Sydän	<i>yleinen</i>	eteisvärinä
	<i>melko harvinainen</i>	sydäninfarkti <sup>#</sup> , eteis-kammiokatkos, intrakardiaalinen trombi, aorttaläpän vuoto, sydän- ja verisuonitauti
	<i>harvinainen</i>	kardiomyopatia <sup>#</sup> , angina pectoris <sup>#</sup>
	<i>hyvin harvinainen</i>	sydänlihasiskemia <sup>#</sup>
Verisuonisto	<i>yleinen</i>	mikroangiopatia
	<i>melko harvinainen</i>	Raynaud'n ilmiö, hypertensio, hematooma, punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>yleinen</i>	dyspnea
	<i>melko harvinainen</i>	keuhkotulehdus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
	<i>hyvin harvinainen</i>	keuhkoinfiltraatio <sup>#</sup>
	<i>tunteeton</i>	keuhkofibroosi <sup>#</sup> , keuhkokuume <sup>#</sup> , keuhkoverenpainetauti <sup>#*</sup>
Ruoansulatuselimistö	<i>yleinen</i>	ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, vatsan turpoaminen, suun kuivuus
	<i>melko harvinainen</i>	gastriitti, vatsanpeitteiden sairaus, ilmavaivat, tiheä ulostaminen, nielemiskipu, ienverenvuoto
	<i>tunteeton</i>	hammassairaus <sup>#</sup> , periodontaalinen sairaus <sup>#</sup>
Maksa ja sappi	<i>hyvin yleinen</i>	GGT-arvon kasvu
	<i>yleinen</i>	maksasairaus, ALAT-arvon kasvu, ASAT-arvon kasvu, veren AFOS-arvon kasvu
	<i>melko harvinainen</i>	hepatotoksisuus, toksinen hepatiitti, hepatomegalia, ei-akuutti porfyria
	<i>harvinainen</i>	maksan vajaatoiminta <sup>#</sup>
Iho ja ihonalainen kudokset	<i>yleinen</i>	kutina, alopesia, ihottuma, eryteema, psoriaasi, kseroderma, aknea muistuttava ihottuma, hyperkeratoosi, hyperhidroosi, kuiva iho
	<i>melko</i>	valoherkkyysoireet, ihon kesiminen, kynsien dystrofia

	<i>harvinainen</i>	
	<i>tuntematon</i>	ihon depigmentaatio <sup>#</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>hyvin yleinen</i>	nivelkipu, lihaskipu
	<i>yleinen</i>	Sjögrenin oireyhtymä, niveltulehdus, raajakipu, muskuloskeletaalin kipu, luukipu, lihaskouristukset
	<i>melko harvinainen</i>	lihasheikkous, niskakipu, nivuskipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>melko harvinainen</i>	hemorraginen kystiitti, dysuria, virtsaamispakko, virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	<i>melko harvinainen</i>	erektiohäiriö, hematospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>hyvin yleinen</i>	influenssaa muistuttava sairaus, väsymys
	<i>yleinen</i>	kuume, injektiokohdan reaktio, astenia, vilunväreet, yleinen fyysisen terveydentilan heikkeneminen, injektiokohdan eryteema
	<i>melko harvinainen</i>	injektiokohdan kipu, injektiokohdan kutina, herkkyyssääölojen vaihtelulle
	<i>tuntematon</i>	kielen hyperpigmentaatio <sup>#</sup>
Tutkimukset	<i>yleinen</i>	positiivisuus kilpirauhasvasta-aineille, veren tyreotropiinipitoisuuden kasvu, ruumiinlämmön nousu, positiivisuus tumavasta-aineille, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden kasvu. painon lasku
	<i>melko harvinainen</i>	verihäviöiden kasvu, veren virtsahappopitoisuuden kasvu, positiivinen Coombsin koe

<sup>#</sup>Ilmoitettu haittatapahtumina muiden interferoni alfa -lääkehoitojen aikana.

\*Interferonilääkevalmisteita koskeva luokkavaikutus: ks. alta keuhkoverenpainetauti.

\*\*kuten nokkosihottuma, angioedeema, bronkokonstriktio tai anafylaksia

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Yleisimmät haittavaikutukset*

Taulukossa 1 on yhteenveto ropeginterferoni alfa-2b:n kliinisen kehitysohjelman aikana raportoiduista yleisimmistä haittavaikutuksista (mukaan lukien potilaiden lukumäärä, ilmaantuvuus, vaikeusaste, annosmuutoksen tarve ja lopputulos).

**Taulukko 1. Yleisimmät haittavaikutukset ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana.**

Haittavaikutus > 10 % Preferenssi-termi	N (%) N=178	Ilmaantuvuus	CTCAE- vaikeus- aste ≥ 3 N (%)	Annosta pienennettiin N (%)	Lääkevalmis- te g keskeytettiin N (%)	Lääkehoit- o lopetettiin N (%)	Potilas toipui N (%)
Leukopenia	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	e.r.	8 (22,2)
Trombo- sytopenia	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	e.r.	6 (18,2)
Nivelkipu	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Väsymys	22 (12,4)	6,6	e.r.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
GGT-arvon kasvu	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	e.r.	e.r.	4 (20,0)
Influenssan kaltainen sairaus	20 (11,2)	4,9	e.r.	4 (20,0)	2 (10,0)	e.r.	10 (50,0)
Lihaskipu	19 (10,7)	3,5	e.r.	2 (10,5)	1 (5,3)	e.r.	9 (47,4)

CTCAE-kriteerien mukaista asteen 5 (kuolemaan johtavista) haittatapahtumista ei ole raportoitu näille preferenssi termeille. Yksi GGT-arvon laskuun liittyvä asteen 4 (hengenvaarallinen tai invalidisoiva)

haittavaikutus on raportoitu. Lyhenteet ja selitykset: CTCAE = *common terminology criteria for adverse events*, e.r. = ei raportoitu; ilmaantuvuus = keskimääräinen haittatapahtumien ilmaantuvuus 100 potilasta kohti vuodessa; N = potilaiden määrä. N(%) potilaiden määrä ja prosentuaalinen osuus, joilla kyseinen haittavaikutus on ilmennyt.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Ruoansulatuselimistön sairauksista on raportoitu muiden interferoni alfa -lääkevalmisteiden käytön yhteydessä, ja niitä on ilmoitettu esiintyneen 15,7 %:lla ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa saaneista potilaista. Näissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitetut ruoansulatuselimistön sairaudet olivat ripuli (5,1 %; ilmaantuvuus: 2,8 tapahtumaa/100 potilasta vuodessa) ja pahoinvointi (4,5 %; ilmaantuvuus: 1,2 tapahtumaa/100 potilasta vuodessa).

#### *Keskushermosto*

Ropoginterferoni alfa-2b:n kliinisen kehitysohjelman aikana ilmeni kaksi vakavaa masennustapausta (1,1 %; ilmaantuvuus: 0,4 tapahtumaa/100 potilasta vuodessa). Potilaat toipuivat täysin, kun lääkevalmisteen anto lopetettiin pysyvästi. Yksi potilas, jolla ilmeni vakava akuutti stressihäiriö (0,6 %; ilmaantuvuus: 0,2 tapahtumaa/100 potilasta vuodessa) kohtalaisen voimakkaana, toipui täysin ropeginterferoni alfa-2b -annoksen pienentämisen jälkeen. Interferoni alfa -hoidon yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen keskushermostovaikutuksia, mukaan lukien itsemurhayrityksiä, itsemurha-ajatuksia, aggressiivisuutta, kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa ja sekavuutta (ks. kohta 4.4).

#### *Sydän ja verisuonet*

Ropoginterferoni alfa-2b -hoidon aikana kahdella potilaalla ilmeni kolme vaikeusasteen 1–3 eteisvärinätapausta (1,1 %; ilmaantuvuus: 0,3 tapahtumaa/100 potilasta vuodessa). Ropoginterferoni alfa-2b -hoitoa jatkettiin, ja potilaat saivat näihin haittatapahtumiin sopivaa lääkehoitoa. Kaksi tapauksista toipui, ja yksi jatkui vielä arviointiajankohtana.

#### *Hengityselimet*

Interferoni alfa -hoidon yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen keuhkoverenpainetautia, etenkin potilailla, joilla on keuhkoverenpainetaudin riskitekijöitä (kuten portahypertensio, HIV-infektio tai kirroosi). Tapahtumista raportoitiin eri ajankohtina, tyypillisesti useita kuukausia interferoni alfa -hoidon aloittamisen jälkeen.

#### *Silmät*

Interferoni alfa -hoidon yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen vakavia silmäsairauksia, kuten retinopatiaa, verkkokalvoverenvuotoa, verkkokalvon eksudaatiota, vakavaa verkkokalvon irtaamaa ja verkkokalvon valtimo- tai laskimotukoksia (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Kliinisen tutkimusohjelman aikana raportoitiin yhdestä tapaturmaisesta ropeginterferoni alfa-2b -yliannostustapauksesta. Potilas sai 10 kertaa suositeltua suuremman aloitusannoksen. Hänellä oli kolmen päivän ajan influenssan kaltaisia oireita, joita ei luokiteltu vakaviksi. Potilas toipui täysin parasetamolin annon ja ropeginterferoni alfa-2b -hoidon tilapäisen keskeytyksen jälkeen. Lääkevalmisteelle ei ole olemassa vastalääkettä. Yliannostustapauksessa suositellaan potilaan tiivistä seuranta ja tarvittaessa oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB15

Ropeginterferoni alfa-2b on rekombinantti interferoni alfa-2b, joka on konjugoitu kaksihaaraisen mPEG:n kanssa. Substituutioaste on 1 polymeerimooli/proteiinimooli. Keskimääräinen molekyyli massa on noin 60 kDa, josta PEG-osa muodostaa noin 40 kDa.

### Vaikutusmekanismi

Interferoni alfa kuuluu tyypin I interferoneihin, jotka ilmentävät soluvaikutuksiaan sitoutumalla interferoni alfa -reseptoriksi (IFNAR) kutsuttuun transmembraanireseptoriin. IFNAR-reseptoriin sitoutuminen käynnistää geenin alavirran puoleisen signalointikaskadin aktivoimalla kinaaseja, erityisesti Janus kinaasi 1:n (JAK1) ja tyrosiinikinaasi 2:n (TYK2), sekä signaaleja välittäviä ja transkriptiota sääteleviä proteiineja (STAT-proteiineja). STAT-proteiinien tumatranslokaatio kontrolloi erityisiä geeniekspressio-ohjelmia ja ilmentää monia soluvaikutuksia. Interferoni alfan on osoitettu estävän hematopoieettisten ja luuydinfibroblastien esisolujen proliferaatiota sekä antagonisoivan kasvutekijöiden ja muiden sellaisten sytokiinien toimintaa, jotka osallistuvat myelofibroosin kehittymiseen. Nämä aktiviteetit saattavat liittyä interferoni alfan terapeuttisiin vaikutuksiin itsenäisessä polysytemiassa.

Lisäksi on osoitettu, että interferoni alfa pystyy vähentämään itsenäistä polysytemiaa sairastavien potilaiden *JAK2V617F*-mutanttilleelitaakkaa (kohdan V617F pistemutaatio JAK2-kinaasissa on itsenäisen polysytemian tuntomerkki, ja se löytyy noin 95 %:lla potilaista).

### Kliininen teho ja turvallisuus

Avoimessa, satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa (PROUD-PV) arvioitiin ropeginterferoni alfa-2b:n tehoa ja turvallisuutta hydroksikarbamidiin verrattuna 254:llä itsenäistä polysytemiaa sairastavalla aikuispotilaalla (satunnaistaminen suhteessa 1:1). Potilaat stratifioitiin seuraavien tekijöiden mukaan: aiempi altistuminen hydroksikarbamidille, ikä seulontahetkellä ( $\leq 60$  tai  $> 60$  vuotta) ja mahdolliset aiemmat tromboemboliset tapahtumat. Tutkimuspopulaation ominaisuudet on esitetty taulukossa 2.

**Taulukko 2. Potilaiden ominaisuudet seulontahetkellä PROUD-PV-tutkimuksessa.**

	<b>Ropeginterferoni alfa-2b -hoitoryhmä (n = 127)</b>	<b>Kontrolli-hoitoryhmä (n = 127)</b>
<b>Ikä</b> Vuotta*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
<b>Sukupuoli</b> Nainen n (%) Mies n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
<b>Rotu</b> Valkoihoinen n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
<b>Itsenäisen polysytemian kesto</b> (kuukautta)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
<b><i>JAK2V617F</i>-alleelitaakka (%)*</b>	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
<b>Veriarvot</b> Hematokriitti (%)* Verihiutaleet ( $10^9/l$ )* Valkosolut ( $10^9/l$ )*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
<b>Suurentunut perna</b> Ei n (%) Kyllä n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

\*Arvot ovat keskiarvoja ± SD.

Hydroksikarbamidihoidoa aiemmin saamattomat potilaat (n = 160) ja hydroksikarbamidihoidoa aiemmin saaneet potilaat (n = 94) satunnaistettiin saamaan ropeginterferoni alfa-2b:tä tai hydroksikarbamidia. Annosta kasvatettiin vähitellen sairauden vasteesta ja lääkkeen siedettävyydestä riippuen (ropeginterferoni alfa-2b: 50–500 mikrogrammaa ihon alle joka toinen viikko). Keskimääräinen annos 12 hoitokuukauden jälkeen oli 382 (± 141) mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä.

Sairauden vaste (määritelmä: hematokriitti < 45 % ilman flebotomiaa [vähintään 3 kuukautta edellisestä flebotomiasta], verihiutaleet < 400 x 10<sup>9</sup>/l ja valkosolut < 10 x 10<sup>9</sup>/l 12 hoitokuukauden jälkeen) oli 43,1 % [53/123 potilasta] ropeginterferoni alfa-2b -ryhmässä 12 hoitokuukauden jälkeen.

Ropoginterferoni alfa-2b:n pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin avoimessa faasin IIIb jatkotutkimuksessa (CONTINUATION-PV). Siihen osallistui 169 itsenäistä polysytemiaa sairastavaa aikuispotilasta, jotka olivat aiemmin olleet mukana PROUD-PV-tutkimuksessa sen loppuun asti. Ropoginterferoni alfa-2b -hoitoa jatkettiin 95 potilaalla (50–500 mikrogrammaa ihon alle joka toinen, kolmas tai neljäs viikko). Vastaavat keskimääräiset annokset 36 ja 72 hoitokuukauden jälkeen (12 hoitokuukautta PROUD-PV-tutkimuksessa sekä 24 ja 60 hoitokuukautta jatkotutkimuksessa) olivat 363 (± 149) ja 356 (±144) mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä.

Potilaiden vaste ropeginterferoni alfa-2b -hoitoon on esitetty taulukoissa 3 ja 4. Täydellinen hematologinen vaste oli 72 hoitokuukauden jälkeen 54,5 % ja 39,8% potilaista osoitti täydellisen hematologisen vasteen ja sairauskuormituksen paranemisen. Potilailla oli tilastollisesti merkitsevä ero *JAK2V617F*-alleelitaakassa (16,6 %) ja *JAK2V617F*-alleelimuutoksessa lähtötilanteeseen nähden (-25,4 %).

**Taulukko 3. Hoitovaste 12-72 kuukauden ropeginterferoni alfa-2b -hoidon jälkeen.**

Hoitovaste	Potilaat, jotka saivat ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa			
	Potilaat, joilla hoitovaste N (%)			
	12 kuukautta	24 kuukautta <sup>1</sup>	36 kuukautta <sup>2</sup>	72 kuukautta <sup>3</sup>
Täydellinen hematologinen vaste <sup>a</sup>	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Täydellisen hematologisen vaste <sup>a</sup> ja sairauskuormituksen paraneminen	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

<sup>a</sup> Määritelmä: hematokriitti < 45 % ilman flebotomiaa (vähintään 3 kuukautta edellisestä flebotomiasta), verihiutaleet < 400 x 10<sup>9</sup>/l ja valkosolut < 10 x 10<sup>9</sup>/l.

<sup>b</sup> Määritelmä: sairauteen liittyvien merkkien (kliinisesti merkittävä suurentunut perna) parantuminen ja sairauteen liittyvien oireiden lievittyminen (mikrovaskulaariset häiriöt, kutina, päänsärky).

<sup>1</sup> 12 hoitokuukautta PROUD-PV-tutkimuksessa ja 12 hoitokuukautta jatkotutkimuksessa.

<sup>2</sup> 12 hoitokuukautta PROUD-PV-tutkimuksessa ja 24 hoitokuukautta jatkotutkimuksessa.

<sup>3</sup> 12 hoitokuukautta PROUD-PV-tutkimuksessa ja 60 hoitokuukautta jatkotutkimuksessa.

Keskimääräinen *JAK2V617F*-alleelitaakka aleni yhtäjaksoisesti koko kuusivuotta kestäneen ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana lähtöarvosta 42,8 % (ennen hoidon aloitusta PROUD-PV -tutkimuksessa) 15,5 %:iin 72 kuukaudessa.

**Taulukko 4. *JAK2V617F*-alleelitaakka prosenteissa (%), absoluuttiset arvot ja muutokset lähtöarvosta CONTINUATION-PV-jatkotutkimuksessa.**

Tutkimuskuukaus i	n	Keskiarvo (± SD)	Muutos lähtöarvosta
Lähtöarvo	94	42.8 (±23.40)	-
M12	92	30.1 (±23.03)	-12,13 (±17,04)
M24 <sup>1</sup>	73	18.5 (±17.09)	-24,59 (±22,07)
M36 <sup>2</sup>	71	16.6 (±18.22)	-25,43 (±24,39)

M72 <sup>3</sup>	51	15.5 (±20.38)	-25,97 (±27,29)
------------------	----	---------------	-----------------

<sup>1</sup>12 hoitokuukatta PROUD-PV -tutkimuksessa ja 12 hoitokuukatta jatkotutkimuksessa

<sup>2</sup>12 hoitokuukatta PROUD-PV -tutkimuksessa ja 24 hoitokuukatta jatkotutkimuksessa

<sup>3</sup>12 hoitokuukatta PROUD-PV -tutkimuksessa ja 60 hoitokuukatta jatkotutkimuksessa

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Besremi-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa itsenäisessä polysytemiassa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Ropenginterferoni alfa-2b:n imeytyminen kestää pitkään: huippupitoisuus potilaan seerumissa saavutetaan 3–6 päivän kuluttua.

Ihon alle annetun ropenginterferoni alfa-2b:n absoluuttista hyötyosuutta ei ole tutkittu ihmisillä. Luotettavaa arvioita lääkkeen absoluuttisesta hyötyosuudesta ei siksi voida tehdä. Apinoita koskevien tietojen perusteella se on noin 80 % (samanlainen kuin pegyloidulla interferoni alfa-2a:lla).

### Jakautuminen

Ropenginterferoni alfa-2b:tä löytyy pääasiassa verenkierrosta ja solunulkoisesta nesteestä, kuten käy ilmi vakaan tilan jakaantumistilavuudesta ( $V_d$ ): 6,6–17 litraa ihonalaisen annon jälkeen (annosalue 50–450 mikrogrammaa). Toistettujen ihon alle annettujen annosten jälkeen keskimääräinen  $C_{max}$  vaihteli arvosta 2,4 ng/ml (annoksella 50–80 mikrogrammaa) arvoon 49 ng/ml (annoksella 450 mikrogrammaa) ja  $AUC_{0-t}$  vaihteli arvosta 28,5 ng\*h/ml (annoksella 50–80 mikrogrammaa) arvoon 552,6 ng\*h/ml (annoksella 450 mikrogrammaa). Terveiden tutkittavien välillä AUC-arvo vaihteli 25 % ja  $C_{max}$ -arvo 35 %.

Potilailla, jotka saivat ropenginterferoni alfa-2b:tä kahden viikon väliajoin (400-500 mikrogrammaa, PK-ryhmä 1) tai neljän viikon väliajoin (100-500, keskiarvo 350, mikrogrammaa, PK-ryhmä 2), oli vakaan tilan keskimääräinen  $V_{d,ss}$ -arvo 10,7 litraa PK-ryhmässä 1 ja 18,3 litraa PK-ryhmässä 2. PK-ryhmässä 1 keskimääräinen  $C_{max,ss}$  oli 28,26 ng/ml,  $AUC_{tau,ss}$  oli 7504,0 ng\*h/ml ja  $C_{min}$  oli 14,52 ng/mL. PK-ryhmässä 2 keskimääräinen  $C_{max}$  oli 18,82 ng/ml,  $AUC_{tau,ss}$  oli 6021,3 ng\*h/ml ja  $C_{min}$  oli 2,10 ng/mL.

Ainetasetta, kudoksiin jakautumista ja koko kehon autoradioluminografiaa selvittäneet tutkimukset rotilla osoittivat, että samankaltainen interferoni alfa -lääkevalmiste (pegyloitu interferoni alfa-2a) jakautui maksaan, munuaisiin ja luuytimeen sen lisäksi, että sen pitoisuus veressä oli suuri.

### Biotransformaatio

Ropenginterferoni alfa-2b:n metaboliaa ei ole selvitetty täysin. Interferoni alfa-2b sitoutumista suurimolekyyliseen (40 kDa) haarautuneeseen polyetyleeniglykoliosaan pidetään suurimpana syynä eliminaatiota koskeviin eroihin pegyloimattomiin interferoneihin verrattuna. Samankaltaisella interferoni alfa -lääkevalmisteella (pegyloitu interferoni alfa-2a) tehdyt tutkimukset rotilla osoittivat, että lääkevalmiste eliminoitui pääasiassa maksametabolian kautta. Ropenginterferoni alfa-2b:n eliminaatioreitin ajatellaan olevan sama.

Pegyloidulla interferoni alfa-2a:lla tehdyt farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset ihmisillä osoittivat, että sillä on kohtalainen estävä vaikutus CYP1A2:n ja CYP2D6:n metaboliimiin substraatteihin (ks. kohta 4.5).

### Eliminaatio

Ropeginterferoni alfa-2b:n eliminaatiota ei ole selvitetty täysin. Samankaltaisella interferoni alfa-lääkevalmisteella (pegyloitu interferoni alfa-2a) tehdyt tutkimukset osoittivat, että munuaisten on yksi tärkeimmistä elimistä, joiden kautta radioaktiivisesti leimatut metaboliatuotteet erittyvät (rotilla tehty tutkimus). Pegyloidun interferoni alfa-2a:n systeeminen puhdistuma on samojen tutkimusten mukaan ihmisillä noin 100-kertaisesti pienempi natiiviin pegyloimattomaan interferoni alfa-2a:han verrattuna.

Toistettujen ihonalaisten annosten jälkeen (annosalue 50–500 mikrogrammaa) ropeginterferoni alfa-2b:n terminaalinen puoliintumisaika oli noin 6–10 päivää ja puhdistuma 0,023–0,066 l/h.

Ei tiedetä, osallistuvatko kuljettajaproteiinit ropeginterferoni alfa-2b:n imeytymiseen, jakautumiseen ja eliminaatioon.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveille tutkittaville tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ropeginterferoni alfa-2b:n  $C_{max}$ -arvo kasvoi suoraan verrannollisesti annokseen annosalueella 24–270 mikrogrammaa. Altistumisen havaittiin kasvavan enemmän kuin suoraan verrannollisesti. Tutkittavien välillä ropeginterferoni alfa-2b:n  $C_{max}$ -arvo vaihteli 35 % ja AUC-arvo 25 %.

### Maksan vajaatoiminta

Saatavilla on vertailukelpoiset altistusta ja farmakokineettistä profiilia koskevat tiedot toisesta interferoni alfa-lääkevalmisteesta (pegyloitu interferoni alfa-2a), jota annettiin kirroosia sairastaville (Child-Pughin luokitus A) ja sairastamattomille potilaille. Farmakokinetiikkaa ei arvioitu potilailla, joilla on vaikeampi maksan vajaatoiminta.

### Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettistä profiilia kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla on arvioitu vain muiden pegyloitujen interferoni alfa-lääkevalmisteiden osalta.

Kun pegyloitua interferoni alfa-2a:ta annettiin kerran viikossa 180 mikrogrammaa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, plasmasta mitattu lääkealtistus oli vastaava kuin tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla se oli 60 % suurempi.

Kun 13:lle loppuvaiheen munuaissairautta sairastavalle ja jatkuvaa hemodialyysia tarvitsevalle potilaalle annettiin 135 mikrogrammaa pegyloitua interferoni alfa-2a:ta kerran viikossa, lääkealtistus oli 34 % pienempi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali.

Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettiin kerta-annos 1,0 mikrog/kg pegyloitua interferoni alfa-2b:tä,  $C_{max}$ -arvon, AUC-arvon ja puoliintumisajan sekä munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen välinen suhde voimistui. Kun pegyloitua interferoni alfa-2b:tä annettiin toistettuina annoksina (1,0 mikrog/kg ihon alle joka viikko 4 viikon ajan), pegyloidun interferoni alfa-2b:n puhdistuma väheni keskimäärin 17 % kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja 44 % vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta on normaali. Kerta-annosta koskevien tietojen perusteella puhdistuma oli samanlainen sekä hemodialyysia saavilla että saamattomilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

### Iäkkäät

On vain vähän farmakokineettisiä tietoja ropeginterferoni alfa-2b:n käytöstä iäkkäiden potilaiden hoidossa. Lääkkeelle altistumiseen, farmakodynaamiseen vasteeseen ja siedettävyyteen liittyvien PROUD-PV- ja CONTINUATION-PV-tutkimustulosten perusteella ropeginterferoni alfa-2b:n annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

### Liikalihavat tai alipainoiset potilaat

Ropeginterferoni alfa-2b:n farmakokineettistä profiilia ei ole määritetty liikalihavien tai alipainoisten potilaiden hoidossa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ropeginterferoni alfa-2b:llä ei tehty lisääntymistä ja kehitystä koskevia tutkimuksia. Interferoni alfan osoitettiin aiheuttavan keskenmenoja kädellisillä, ja ropeginterferoni alfa-2b:llä odotetaan olevan samanlainen vaikutus. Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei arvioitu.

Ei tiedetä, erittykö lääkevalmisteen vaikuttava aine koe-eläinten tai ihmisen rintamaitoon (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumasetaatti, vedetön  
Etikkahappo, väkevä  
Bentsyylialkoholi  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
3 vuotta

Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
3 vuotta

#### Ensimmäisen käytön jälkeen

Esitäytettyä kynää voidaan säilyttää korkeintaan 30 päivän ajan jääkaapissa (2 °C - 8 °C), jos kynässä on säilytyksen ajan suojus päällä ja kynää pidetään ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Esitäytettyä kynää voidaan käyttää korkeintaan kahdesti näiden 30 päivän aikana. Esitäytettyyn kynään toisen käytön ja/tai 30 päivän jälkeen mahdollisesti jäänyt lääkevalmiste pitää hävittää.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä



Esitäytetty kynä on valmistettu valkoisesta polypropeenista, ja siinä on harmaa painike, ja lääkkeen vahvuus ”250 mikrog/0,5 ml” on korostettu etiketissä harmaalla. Esitäytetyn kynän antaman annoksen suuruudet ovat 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg ja 250 µg.

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä on saatavana kahdessa eri pakkauskoossa:

- pakkaus, jossa on 1 esitäytetty kynä ja 2 injektioneulaa
- pakkaus, jossa on 3 esitäytettyä kynää ja 6 injektioneulaa.

#### Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Esitäytetty kynä on valmistettu valkoisesta polypropeenista, ja siinä on sininen painike, ja lääkkeen vahvuus ”500 mikrog/0,5 ml” on korostettu etiketissä sinisellä. Esitäytetyn kynän antaman annoksen suuruudet ovat 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg ja 500 µg.

Yhdessä Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä -pakkauksessa on:

- 1 esitäytetty kynä ja 2 injektioneulaa.

Yksi esitäytetty kynä sisältää sylinteriampullin (tyypin 1 väritöntä lasia), jossa on harmaa mäntä (bromobutyylimukia) ja laipallinen korkki (alumiinia) sekä tulppa (bromobutyylimukia). Sylinteriampulli on suljettu kynäinjektoriin. Yhdessä sylinteriampullissa on 0,5 ml liuosta.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Esitäytetyn kynän on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi (15 °C - 25 °C) ennen käyttöä korkeintaan 15 minuutin ajan.

Koska Besremi on liuos, sitä ei tarvitse sekoittaa ennen käyttöä. Tarkasta liuos ennen käyttöä. Liuoksen voi käyttää vain, jos se on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen eikä siinä näy hiukkasia.

Esitäytetyn kynän etiketti on tarkastettava ennen jokaista injektiota, jotta vältetään virheet lääkkeen annossa ja kahden eri vahvuuden (Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste ja Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste) sekoittaminen toisiinsa. Vahvuudeltaan 250 mikrog/0,5 ml:n esitäytetyssä kynässä on harmaa painike. Vahvuudeltaan 500 mikrog/0,5 ml:n esitäytetyssä kynässä on sininen painike.

Esitäytettyyn kynään on kiinnitettävä huolellisesti uusi, kynän kanssa toimitettu steriili neula ennen jokaista injektiota. Neulat on hävitettävä heti käytön jälkeen.

Jos esitäytettyä kynää käytetään ensimmäistä kertaa, kynä valmistellaan injektiota varten kääntämällä annosnuppia, kunnes näyttöikkunaan tulee näkyviin pisarakuvake. Pitele esitäytettyä kynää neula ylöspäin ja napauta kynää hellävaroin sormella niin, että mahdolliset ilmakuplat nousevat kohti neulaa. Paina sitten painiketta, kunnes näyttöikkunassa näkyy ”0”. Voit toistaa tämän korkeintaan kuusi kertaa. Kun neulan kärkeen ilmestyy nestepisara, esitäytetty kynä ja neula toimivat oikein.

Annosta asettaessasi voit muuttaa sen suuruutta 50 mikrogrammaa kerrallaan annosnuppia kääntämällä. Jos tietyn annoksen asettaminen ei onnistu, kynässä voi olla liian vähän lääkeainetta, jolloin on käytettävä uutta kynää.

Neula työnnetään ihoon. Painike täytyy painaa pohjaan asti, ja sitä on pidettävä painettuna ainakin 10 sekuntia ennen kuin neula vedetään pois.

Mahdollisen tartunnan tai saastumisen estämiseksi esitäytettyä Besremi-kynää saa käyttää vain yksi potilas, siinäkin tapauksessa, että neula vaihdetaan. Esitäytettyä kynää saa käyttää korkeintaan kahdesti, ja se on hävitettävä 30 päivää ensimmäisen käytön jälkeen huolimatta siitä, onko kynässä vielä lääkevalmistetta.

Tyhjiä kyniä ei saa koskaan käyttää uudestaan, ja ne on hävitettävä asianmukaisella tavalla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Wien  
Itävalta

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivä: 15. helmikuuta 2019  
Viimeisin uudistamispäivä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Wien  
Itävalta

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
ropeginterferoni alfa-2b

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää proteiinien perusteella mitattuna 250 mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta, joka vastaa pitoisuutta 500 mikrogrammaa/ml.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, vedetöntä natriumasetaattia, väkevää etikkahappoa, injektionesteisiin käytettävää vettä ja bentsyylialkoholia.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
1 esitäytetty kynä ja 2 injektioneulaa  
3 esitäytettyä kynää ja 6 injektioneulaa  
0,5 ml liuosta

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

#### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP  
Kesto aika ensimmäisen käytön jälkeen: Voidaan säilyttää korkeintaan 30 päivän ajan jääkaapissa (2 °C - 8 °C), jos kynässä on säilytyksen ajan suojus päällä ja kynää pidetään ulkopakkauksessa.  
Herkkä valolle.  
Avaamispäivä:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Wien  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Besremi 250 mikrog/0,5 ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KYNÄN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste  
ropeginterferoni alfa-2b  
Ihon alle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,5 ml

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
ropeginterferoni alfa-2b

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi esitäytetty kynä sisältää proteiinien perusteella mitattuna 500 mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta, joka vastaa pitoisuutta 1 000 mikrogrammaa/ml.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös natriumkloridia, polysorbaatti 80:tä, vedetöntä natriumasetaattia, väkevää etikkahappoa, injektionesteisiin käytettävää vettä ja bentsyylialkoholia.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä  
1 esitäytetty kynä ja 2 injektioneulaa  
0,5 ml liuosta

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Kesto aika ensimmäisen käytön jälkeen: voidaan säilyttää korkeintaan 30 päivän ajan jääkaapissa (2 °C - 8 °C), jos kynässä on säilytyksen ajan suojus päällä ja kynää pidetään ulkopakkauksessa.  
Herkkä valolle.  
Avaamispäivä:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä esitetyt kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1352/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Besremi 500 mikrog/0,5 ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
KYNÄN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste  
ropeginterferoni alfa-2b  
Ihon alle

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

0,5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä ropeginterferoni alfa-2b

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Besremi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Besremi-valmistetta
3. Miten Besremi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Besremi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Besremi on ja mihin sitä käytetään**

Besremi-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on ropeginterferoni alfa-2b, joka kuuluu interferoneiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Immuunijärjestelmäsi tuottaa interferoneja syöpäsolujen kasvun estämiseen.

Besremi-valmistetta käytetään yksilääkehoitona aikuisten itsenäisen polysytemian (polysytemia vera) hoitoon. Itsenäinen polysytemia on syöpä, jossa luuydin tuottaa liian paljon veren punasoluja, valkosoluja ja verihiutaleita (soluja, jotka auttavat verta hyytymään).

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Besremi-valmistetta**

**Älä käytä Besremi-valmistetta**

- jos olet allerginen ropeginterferoni alfa-2b:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on kilpirauhassairaus, joka ei pysy hallinnassa lääkkeillä
- jos sinulla on tai on joskus ollut vaikea mielen terveyden häiriö (kuten masennus tai itsemurha-ajatuksia tai jos olet yrittänyt itsemurhaa)
- jos sinulla on äskettäin ollut vaikea sydän- ja verisuonisairaus (kuten sydänkohtaus tai aivohalvaus)
- jos sinulla on tai on joskus ollut autoimmuunisairaus (kuten nivelreuma, psoriaasi tai tulehduksellinen suolistosairaus)
- jos sinulle on tehty elinsiirto ja otat immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä
- jos otat telbivudiinia (B-hepatiitti-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- jos sinulla on pitkälle edennyt maksasairaus, joka ei ole hallinnassa
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus (munuaistesi toimintakyky on alle 15 % normaalista).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Besremi-valmistetta:

- jos sinulla on kilpirauhassairaus

- jos sinulla on diabetes tai korkea verenpaine; lääkäri voi pyytää sinua käymään silmätutkimuksessa
- jos sinulla on maksaongelmia; jos saat pitkäaikaista Besremi-hoitoa, maksasi toiminta tarkastetaan säännöllisesti verikokeilla
- jos sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on psoriaasi tai muita iho-ongelmia, koska ne voivat pahentua Besremi-hoidon aikana.

Kun olet aloittanut Besremi-hoidon, keskustele lääkärin kanssa myös seuraavissa tilanteissa:

- Sinulle kehittyä masennusoireita (kuten surullisuutta, alakuloisuutta ja itsemurha-ajatuksia).
- Sinulla ilmenee merkkejä vaikeista allergisista reaktioista (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosihottumaa) Besremi-valmisteen käytön aikana. Jos näin käy, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.
- Sinulle kehittyä nuhakuumeen tai muiden hengityselininfektioiden oireita (kuten hengitysvaikeuksia, yskää, kuumetta ja rintakipua).
- Huomaat muutoksia näkökyvyssäsi; kerro niistä lääkärille ja käy välittömästi silmätutkimuksessa. Besremi-hoidon aikana voi ilmetä vaikeita silmäongelmia. Yleensä lääkäri tarkistaa näkösi ennen hoidon aloittamista. Jos sinulla on terveysongelmia, jotka voivat johtaa silmävaivoihin, kuten diabetes tai korkea verenpaine, lääkärin on tarkastettava näkösi myös hoidon aikana. Jos näkökykysi heikkenee, lääkäri saattaa lopettaa hoidon.

Interferonilääkkeiden käytön yhteydessä voi ilmetä hammas- ja iensairauksia, jotka saattavat johtaa hampaiden menetykseen. Lisäksi suun kuivuus voi vaurioittaa hampaita ja suun limakalvoja pitkäaikaisen Besremi-hoidon aikana. Harjaa hampaat perusteellisesti kaksi kertaa päivässä ja käy säännöllisissä hammastarkastuksissa.

Ihanteellisen, juuri sinulle sopivan Besremi-annoksen saavuttamiseen kuluu tietty aika. Lääkäri päättää, onko sinua sillä aikaa tarpeen hoitaa toisella lääkkeellä, jotta verisolujesi määrää voidaan pienentää nopeasti verihyytymien ja verenvuodon ehkäisemiseksi.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille ja nuorille, koska Besremi-valmisteen käytöstä tämänikäisten potilaiden hoidossa ei ole saatavilla tietoa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Besremi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä Besremi-valmistetta, jos otat telbivudiinia (B-hepatiitin hoitoon), koska näiden lääkkeiden yhdistelmä kasvattaa perifeerisen neuropatian (käsien ja jalkojen puutumisen, pistelyn ja polttelun) riskiä. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan telbivudiinilla.

Kerro lääkärille etenkin, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- teofylliini (hengityselinsairauksien kuten astman hoitoon käytettävä lääke)
- metadoni (kivun tai opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävä lääke)
- vortiooksetiini tai risperidoni (mielenterveyshäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- syöpälääkkeet, kuten luuytimessä verta tuottavien solujen kasvua hidastavat tai estävät lääkkeet (esim. hydroksikarbamidi)
- keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, jotka lievittävät kipua, auttavat nukahtamaan tai rauhoittavat (esim. morfiini ja midatsolaami).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

Besremi-valmisteen vaikutusta raskauden aikana ei tunneta. Besremi-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri keskustelee kanssasi siitä, pitääkö sinun käyttää tehokasta ehkäisyä Besremi-hoidon aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Besremi ihmisen rintamaitoon. Lääkäri auttaa sinua päättämään, täytyykö sinun lopettaa imetys lääkkeen käytön ajaksi.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua pyörryttää, olet unelias tai tunnet olosi sekavaksi Besremi-hoidon aikana.

#### **Besremi sisältää bentsyylialkoholia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa

- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus

sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

#### **Besremi sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Besremi-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää annoksen yksilöllisesti sinua ja sairauttasi varten. Tavallinen Besremi-hoidon aloitusannos on 100 mikrogrammaa joka toinen viikko. Lääkäri kasvattaa annosta sitten asteittain ja saattaa muuttaa sitä hoidon aikana.

Jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia, lääkäri pienentää aloitusannoksesi 50 mikrogrammaan.

Tämä lääke annetaan ihon alle, eli se pistetään ihonalaiseen kudokseen. Sitä ei saa pistää sellaiseen kohtaan, jossa iho on ärtynyt, punainen, mustelmilla, tulehtunut tai arpeutunut.

Jos pistät lääkkeen itse, saat selkeät ohjeet lääkkeen valmistelua ja pistämistä varten.

Tartuntojen ehkäisemiseksi et saa antaa esitäytettyä Besremi-kynää kenellekään muulle, siinäkin tapauksessa, että neula vaihdetaan.

**Käyttöohjeet sisältävässä kohdassa on tietoa Besremi-valmisteen valmistelusta ja pistämisestä. Lue se, ennen kuin aloitat Besremi-valmisteen käytön.**

#### **Jos käytät enemmän Besremi-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Kerro siitä mahdollisimman pian lääkärille.

#### **Jos unohdat käyttää Besremi-valmistetta**

Pistä annos heti kun muistat. Jos annoksen unohtamisesta on kuitenkin kulunut enemmän kuin 2 päivää, älä ota annosta vaan odota seuraavaan annokseen ja pistä se aikataulun mukaisesti. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

#### **Jos lopetat Besremi-valmisteen käytön**

Älä lopeta Besremi-valmisteen käyttöä, ennen kuin olet puhunut lääkärin kanssa.



Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavassa luetelluista vakavista haittavaikutuksista Besremi-hoidon aikana:**

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- muutokset sydämen rytmissä (sydän lyö hyvin nopeasti ja epätasaisesti).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- itsemurhan yrittäminen, itsemurha-ajatukset
- näkökyvyn heikkeneminen, joka voi johtua verkkokalvon verenvuodosta (verkkokalvo on silmän valoherkkä kerros) tai rasvan kertymisestä verkkokalvoon tai sen alapuolelle.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- näkökyvyn heikkeneminen, joka voi johtua vaurioista verkkokalvossa (esim. silmän verisuonien tukkeutumisesta johtuen) tai näköhermossa.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- sokeus
- hengitysvaikeudet, mukaan lukien hengenahdistus, yskä ja rintakipu, jotka voivat johtua keuhkoinfiltraatiosta, keuhkokuumeesta, keuhkoverenpainetaudista (sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavien verisuonten korkea verenpaine) tai keuhkofibroosista (keuhkosairaus, jossa keuhkokudokseen muodostuu arpia).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- verkkokalvon irtoaminen (voi ilmetä silmäongelmina, kuten näkökyvyn muutoksina).

#### **Muut haittavaikutukset**

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä):

- veren valkosolujen ja veren hyytymisen mahdollistavien verihiutaleiden määrän väheneminen
- nivel- tai lihaskipu
- influenssan kaltaiset oireet, väsymys
- verikokeissa: gammaglutamyyli transferaasiksi (GGT) kutsutun entsyymin pitoisuuden kasvu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- hengitystieinfektio, vuotava tai tukkoinen nenä, sieni-infektiot, flunssa
- veren punasolujen määrän väheneminen tai koon pieneneminen
- kilpirauhasen toiminnan kiihtyminen tai hidastuminen, kilpirauhasta stimuloivan hormonin määrän kasvu, kilpirauhasen tulehdus
- triglyseridien (veressä olevien rasvojen) pitoisuuden kasvu, vähentynyt ruokahalu

- aggressiivinen käytös, masentuneisuus, ahdistuneisuus, univaikeudet (nukahtamisvaikeudet tai heräily), mielialan vaihtelut, fyysisen tarmon tai motivaation puute
- päänsärky, pyörrytys, heikentynyt tuntoaisti, uneliaisuus, kihelmöinti ja pistely
- kuivasilmäisyys
- hiussuonten (hyvin pienten verisuonten) vauriot
- hengitysvaikeudet
- ripuli, pahoinvointi, vatsakipu tai epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, ummetus, suun kuivuus
- maksasairaus, tiettyjen maksaentsyymien pitoisuuden kasvu (näkyvät verikokeissa)
- kutina, hiustenlähtö, ihottuma, ihon punoitus, psoriaasi, kuiva ja hilseilevä iho, akne, ihon pintakerroksen paksuuntuminen, lisääntynyt hikoilu
- Sjögrenin oireyhtymäksi kutsuttu sairaus, jossa kehon immuunijärjestelmä hyökkää nestettä tuottavien rauhasien (kuten kyynel- ja sylkirauhasten) kimppuun
- niveltulehdus, kipu käsivarsissa ja jaloissa, luukipu, kivuliaat lihaskouristukset
- kuume, heikkous, vilunväreet, yleiset terveysongelmat, ärsytys tai punoitus pistoskohdassa, painon lasku
- verikokeissa: kehon immuunijärjestelmän tuottamat vasta-aineet, laktaattidehydrogenaasiksi kutsutun entsyymin pitoisuuden kasvu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- herpesinfektio tai sen uusiutuminen, bakteeri-infektiot
- verihiutalemäärän kasvu
- kilpirauhasen autoimmunisairaus, sarkoidoosi (kudosalueiden tulehtuminen eri puolilla kehoa)
- diabetes
- paniikkikohtaukset, hallusinaatiot (olemattomien asioiden näkeminen, kuuleminen tai aistiminen), stressaantunut tai hermostunut olo, kiinnostuksen puute asioiden tekemiseen, painajaiset, ärtyneisyys, sekavuus
- hermostovauriot, migreeni, mielenterveyshäiriö (terveysongelma, johon liittyy ajattelun, tunteiden tai käytöksen muutoksia), näön tai tuntoaistin häiriöt, käsien vapina
- epämiellyttävät tuntemukset silmissä, ihottuma silmäluomissa
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen (tinnitus), kiertoaiheisuus
- sydänsairaudet, kuten sydänkatkos (sydämen sähköisen toiminnan häiriö), verihyytymien muodostuminen sydämen verisuoniin, aorttaläpän vuotaminen
- korkea verenpaine, tiettyjen kehonosien verensaannin väheneminen, mustelmat, punoitus
- keuhkokudoksen tulehtuminen, yskä, nenäverenvuoto, kurkkukipu
- vatsan tulehdus, vatsanpeitteiden sairaus, ilmavaivat, ruuansulatusvaivat, kivulias nieleminen, verenvuoto ikenistä
- maksatulehdus, maksavauriot, suurentunut maksa
- herkkyys auringonvalolle, ihon kesiminen, kynsisairaus
- lihasheikkous, niskakipu, nivuskipu
- virtsarakon tulehdus, kipu virtsatessa, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamiskyvyttömyys
- seksuaaliset ongelmat
- pistoskohdan kutina tai kipu, herkkyys sääolojen vaihtelulle
- ei-akuutti porfyria (maksasairaus, jossa porfyriineiksi kutsutut aineet kertyvät ihoon aiheuttaen auringonvaloon altistuttaessa paikallisia ihovaurioita, kuten ihottumaa, rakkuloita, haavoja ja epämukavuutta)
- verikokeissa: virtsahapon pitoisuuden kasvu, kehon immuunijärjestelmän tuottamat vasta-aineet veren punasoluja vastaan.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- kaksisuuntaiset mielialahäiriöt (mielialahäiriöt, joihin kuuluu masennus- ja maniajaksoja), mania (äärimmäinen kiihtymys tai kohtuuton innokkuus)
- sydänlihassairaus, angina pectoris (kova rintakipu, joka johtuu sydämen verisuonten tukkeutumisesta)
- maksan vajaatoiminta.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura (mustelmien syntyminen aiempaa useammin, verenvuoto, vähentynyt verihytaleiden määrä, anemia ja äärimmäinen heikkous)
- sydänlihaksen hapenpuute (sydämen vähentyneen verensaannin vuoksi).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- uveomeningoenkefaliittioireyhtymä (harvinainen sairaus, joka voi johtaa näkökyvyn ja kuulon heikkenemiseen ja ihon pigmentaation vähenemiseen), vaikea allerginen reaktio
- ihon värinmuutokset
- hampaan vieruskudoksen (mukaan lukien ikenien) ja hampaiden sairaudet, kielen värimuutos.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Besremi-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avattua esitötettyä kynää voidaan säilyttää korkeintaan 30 päivän ajan jääkaapissa (2 °C - 8 °C), jos kynässä on säilytyksen ajan suojus päällä ja kynää pidetään ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos esitötetty kynä näyttää vaurioituneen, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hytäläitä tai se on muunvärinen kuin väritön tai hieman kellertävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Besremi sisältää**

- Vaikuttava aine on ropeginterferoni alfa-2b.  
Yksi esitötetty kynä sisältää proteiinien perusteella mitattuna 250 mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta, joka vastaa pitoisuutta 500 mikrogrammaa/ml.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, polysorbaatti 80, bentsyylialkoholi, vedetön natriumasettaatti, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Bentsyylialkoholi ja natrium: ks. kohta 2 "Besremi sisältää bentsyylialkoholia" ja "Besremi sisältää natriumia".

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Besremi toimitetaan liuksena (injektioneste) esitätetyssä kynässä. Yhdessä esitätetyssä kynässä on 0,5 ml liuosta. Saatavilla olevissa pakkauksissa on:

- 1 esitätetty kynä ja 2 injektioneulaa (tyyppi: mylife Clickfine 8 mm)
- 3 esitätettyä kynää ja 6 injektioneulaa (tyyppi: mylife Clickfine 8 mm).

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Wien  
Itävalta

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

---

## Käyttöohjeet

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin käytät Besremi 250 mikrog esitäytettyä kynää. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.**

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta näyttää sinulle, miten kynää käytetään.

Besremi 250 mikrog esitäytetyllä kynällä voidaan pistää 50, 100, 150, 200 ja 250 mikrogramman annoksia. Enintään 100 mikrogramman annoksilla samaa kynää voidaan käyttää kahdesti. Lääkäri kertoo sinulle, minkä annoksen tarvitset. Merkitse pistospäivät ja annokset muistiin lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Jos tarvitset 250 mikrogrammaa suuremman annoksen, tarvitset kaksi Besremi 250 mikrog esitäytettyä kynää. Kahta kynää käytettäessä on käytettävä eri pistoskohtaa kummallekin kynälle. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo sinulle, miten kahta kynää käytetään.

Säilytä kynää ulkopakkauksessa jääkaapissa.

Poista kynä jääkaapista 15 minuuttia ennen pistämistä, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi. Etsi pistämistä varten hyvin valaistu rauhallinen paikka.

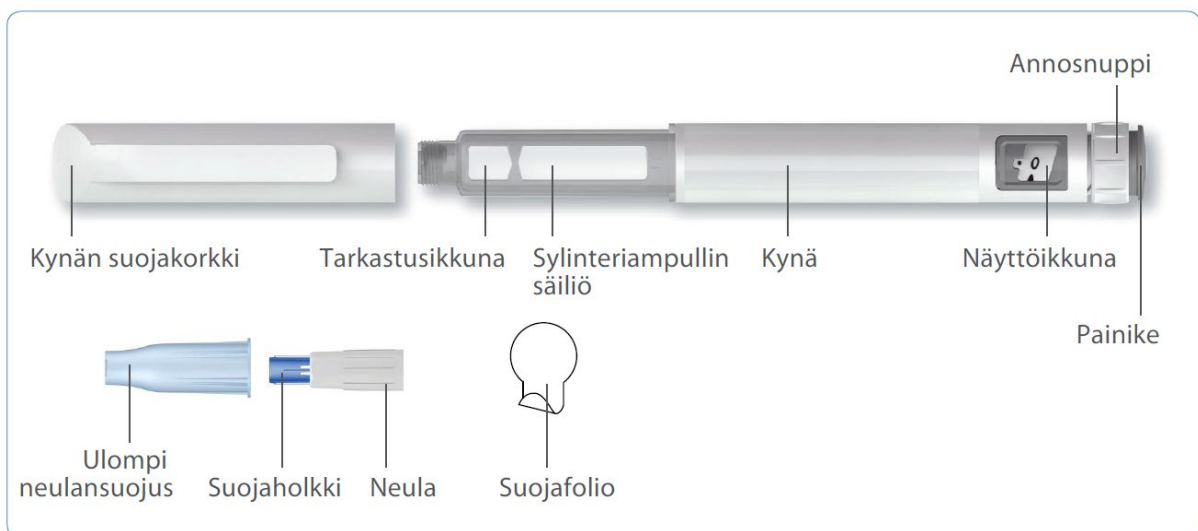
Tarvitset pistosta varten seuraavat tarvikkeet:

- esitäytetty Besremi-kynä
- neula (tyyppi: mylife Clickfine 8 mm)
- alkoholipyyhe desinfiointiin (ei toimiteta pakkauksen mukana)
- valinnainen: laastari (ei toimiteta pakkauksen mukana).

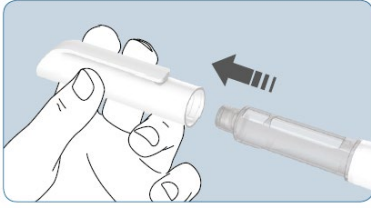
Esitäytetyn Besremi-kynän kanssa toimitetaan kaksi tai kuusi neulaa (pakkauskoon mukaan). Käytä jokaiseen pistokseen aina uutta neulaa.

Älä käytä kynää, jos se näyttää vaurioituneen. Jos milloin tahansa kynän käytön aikana sinusta tuntuu, että olet saattanut vaurioittaa sitä (esim. pudottamalla sen tai käyttämällä sen käsittelyssä liikaa voimaa), älä jatka kynän käyttöä. Ota uusi kynä ja aloita alusta.

## Besremi 250 mikrog esitäytetyn kynän kuvaus

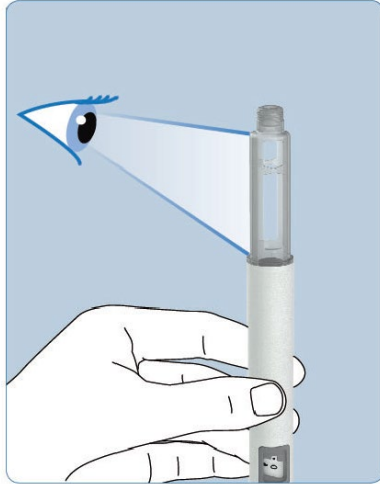


1



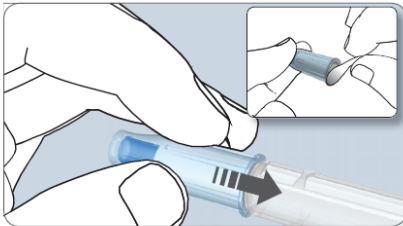
- Pese kätesi ennen Besremi-valmisteen käyttöä.
- Tarkasta, ettei valmiste ole vanhentunut.
- Poista kynän suojus.

2



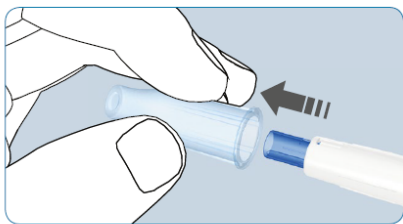
- Tarkasta liuos tarkastusikkunoiden kautta. Ne sijaitsevat sylinteriampullin säiliön sivuilla.
- Älä käytä kynää, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hiutaleita tai se on muunvärisen kuin väritön tai hieman kellertävä.

3



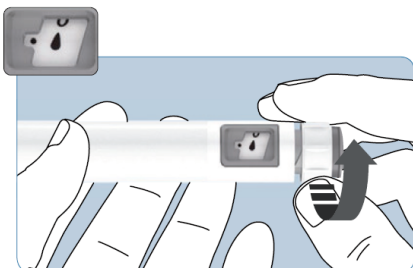
- Ota uusi neula ja poista suojafolio.
- Aseta neula, jossa on ulompi neulansuojus, suoraan keskelle kynää niin, ettei se pääse taipumaan.
- Varmista, että se on kiinnittynyt tukevasti.

4



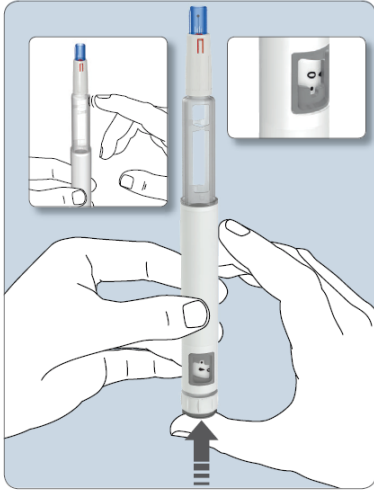
- Poista ulompi neulansuojus.
- Älä laita ulompaa neulansuojusta takaisin neulan päälle, ennen kuin olet pistänyt lääkkeen. Älä kosketa neulan kärkeä missään vaiheessa.
- Jos olet käyttänyt Besremi 250 mikrog esitäytettyä kynää kerran aiemmin ja käytät sitä toisen kerran, jatka suoraan vaiheeseen 7.
- Jos käytät kynää ensimmäistä kertaa, jatka kynän valmistelua vaiheessa 5.

5



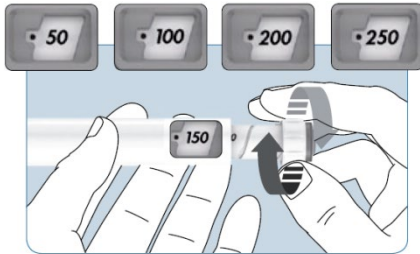
- Jos käytät kynää ensimmäistä kertaa, valmistele kynä pistosta varten kääntämällä annosnuppia, kunnes näet pisarakuvakkeen ja pisteen ikkunassa. Pisarakuvakkeen on oltava pisteen kanssa samalla tasolla näyttöikkunassa.

6



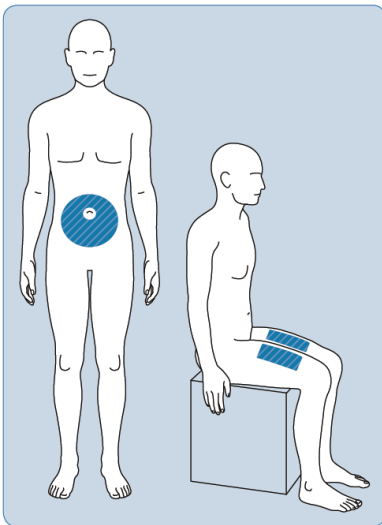
- Pitele kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja varmista, että näyttöikkuna on sinua kohti.
- Älä osoita neulalla omia tai kenenkään muun kasvoja päin.
- Napauta kynää (sylinteriampullin säiliötä) hellävaroin sormella niin, että mahdolliset ilmakuplat nousevat sylinteriampullin päähän.
- Paina painiketta peukalolla, kunnes "0" asettuu samalle tasolle näyttöikkunan pisteen kanssa.
- Näet, että ikkunassa vaihtelevat pisarakuvake ja "0", ja kuulet hiljaisia napsahduksia painikkeen liikkua.
- Neulan kärkeen pitäisi ilmestyä nestepisara.
- Jos et näe neulan kärjessä nestepisaraa, toista vaiheet 5 ja 6 korkeintaan kuusi kertaa, kunnes nestepisara tulee näkyviin.
- Jos et näe nestepisaraa seitsemännen kerran jälkeen, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

7



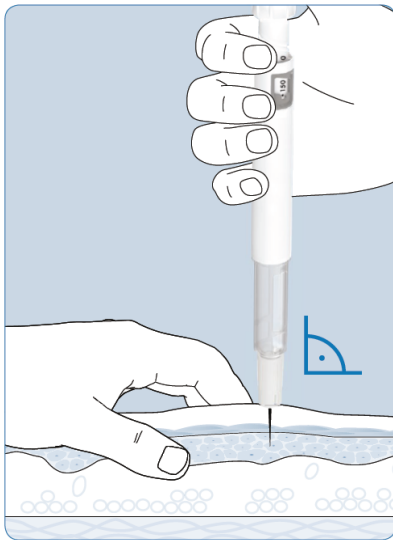
- Aseta lääkärin neuvoma annos annosnuppia kääntämällä, kunnes määrätty annos on näkyvässä. Valitun annoksen täytyy asettua samalle tasolle näyttöikkunan pisteen kanssa. Korjaa annosta tarvittaessa annosnuppia kääntämällä.
- Jos et pysty asettamaan haluttua annosta nuppia kääntämällä, kynästä on ehkä loppunut lääke. Älä käytä enempää voimaa. Ota sen sijaan uusi kynä.

8



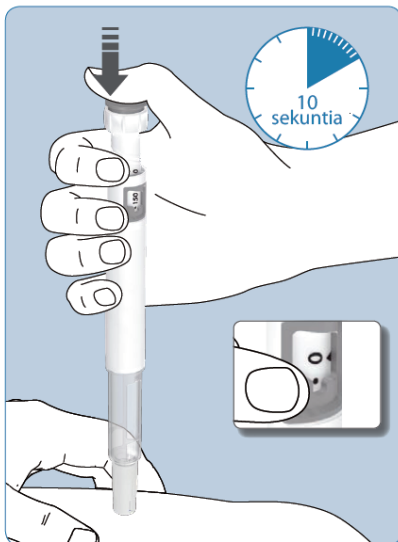
- Puhdista pistoskohdan iho alkoholipitoisella desinfiointipyyhkeellä ennen pistosta.
- Anna alueen kuivua ennen lääkkeen pistämistä.
- Lääke on pistettävä ihon alle. Lääkäri kertoo, mihin kohtiin voit pistää lääkkeen.
- Mahdollisia pistosalueita ovat vatsa (yli viiden senttimetrin päässä navasta) ja reidet.
- Jos tarvitset kahta kynää, käytä kummankin kynän kanssa eri pistoskohtaa (esimerkiksi vatsan vasenta ja oikeaa puolta tai vasenta ja oikeaa reittä).
- Älä pistä valmistetta ihoon, joka on jollakin tavalla ärtynyt, punainen, mustelmilla, tulehtunut tai arpeutunut.

9



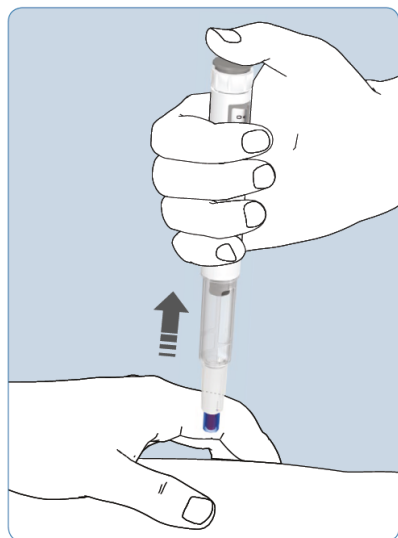
- Pitele kynää niin, että näet näyttöikkunan ja etiketin pistoksen antamisen aikana.
- Purista peukalon ja etusormen väliin ihopoimu. Työnnä neula ihoon 90 asteen kulmassa varovasti painaen, kunnes neulan sinistä suojaholkkia ei enää näy.

10



- Paina painike kokonaan pohjaan, kunnes "0" on samalla tasolla näyttöikkunan pisteen kanssa.
- Hiljaisia napsahduksia ei enää kuulu, kun pistos on annettu kokonaan.
- Pidä painike painettuna ja odota ainakin 10 sekuntia, ennen kuin poistat neulan. Älä nosta tai liikuta kynää pistoksen aikana.

11



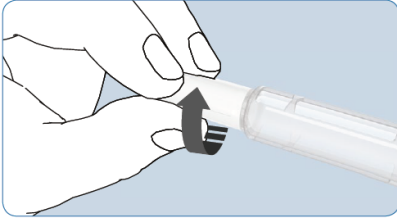
- Poista neula varovasti ihosta.
- Pidä pistoskohta puhtaana, kunnes pieni pistohaava on sulkeutunut. Aseta kohtaan tarvittaessa laastari.

#### Huomaa:

- Sininen suojaholkki lukittuu automaattisesti, ja näkyviin tullut punainen lukituksen osoitin peittää neulan suojaten sinut tahattomilta pistoilta. Jos näin ei tapahdu, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- Neulan poistamisen jälkeen iholle saattaa jäädä pieni nestepisara. Se on normaalia eikä tarkoita, että olisit pistänyt liian pienen annoksen.

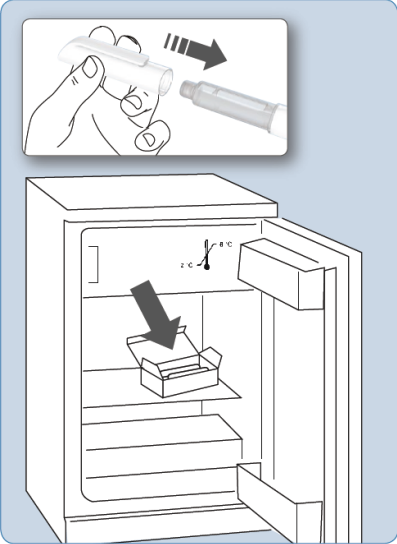


12



- Kierrä neula irti ja hävitä se kunnollisesti.
- Laita kynän suojus tukevasti takaisin kynän päälle.

13



#### Kynän käyttö uudelleen:

- Lääkäri kertoo sinulle, voitko käyttää kynää toiseen pistokseen. Tässä tapauksessa kynä täytyy laittaa takaisin ulkopakkaukseen ja sitä on säilytettävä jääkaapissa seuraavaan käyttöön asti. Älä käytä kynää, jos ensimmäisestä käyttökerrasta on kulunut yli 30 päivää.

#### Kynän ja neulan hävittäminen:

- Hävitä kynä ja neula käytön jälkeen paikallisten säädösten tai lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä ropeginterferoni alfa-2b

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Besremi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Besremi-valmistetta
3. Miten Besremi-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Besremi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Besremi on ja mihin sitä käytetään**

Besremi-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on ropeginterferoni alfa-2b, joka kuuluu interferoneiksi kutsuttujen lääkevalmisteiden ryhmään. Immuunijärjestelmäsi tuottaa interferoneja syöpäsolujen kasvun estämiseen.

Besremi-valmistetta käytetään yksilääkehoitona aikuisten itsenäisen polysytemian (polysytemia vera) hoitoon. Itsenäinen polysytemia on syöpä, jossa luuydin tuottaa liian paljon veren punasoluja, valkosoluja ja verihiutaleita (soluja, jotka auttavat verta hyytymään).

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Besremi-valmistetta**

##### **Älä käytä Besremi-valmistetta**

- jos olet allerginen ropeginterferoni alfa-2b:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on kilpirauhassairaus, joka ei pysy hallinnassa lääkkeillä
- jos sinulla on tai on joskus ollut vaikea mielenterveyden häiriö (kuten masennus tai itsemurha-ajatuksia tai jos olet yrittänyt itsemurhaa)
- jos sinulla on äskettäin ollut vaikea sydän- ja verisuonisairaus (kuten sydänkohtaus tai aivohalvaus);
- jos sinulla on tai on joskus ollut autoimmuunisairaus (kuten nivelreuma, psoriaasi tai tulehduksellinen suolistosairaus)
- jos sinulle on tehty elinsiirto ja otat immuunijärjestelmää heikentäviä lääkkeitä
- jos otat telbivudiinia (B-hepatiitti-infektion hoitoon käytettävä lääke)
- jos sinulla on pitkälle edennyt maksasairaus, joka ei ole hallinnassa
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus (munuaistesi toimintakyky on alle 15 % normaalista).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Besremi-valmistetta:

- jos sinulla on kilpirauhassairaus

- jos sinulla on diabetes tai korkea verenpaine; lääkäri voi pyytää sinua käymään silmätutkimuksessa
- jos sinulla on maksaongelmia; jos saat pitkäaikaista Besremi-hoitoa, maksasi toiminta tarkastetaan säännöllisesti verikokeilla
- jos sinulla on munuaisongelmia
- jos sinulla on psoriaasi tai muita iho-ongelmia, koska ne voivat pahentua Besremi-hoidon aikana.

Kun olet aloittanut Besremi-hoidon, keskustele lääkärin kanssa myös seuraavissa tilanteissa:

- Sinulle kehittyvät masennusoireita (kuten surullisuutta, alakuloisuutta ja itsemurha-ajatuksia).
- Sinulla ilmenee merkkejä vaikeista allergisista reaktioista (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosihottumaa) Besremi-valmisteen käytön aikana. Jos näin käy, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.
- Sinulle kehittyvät nuhakuumeen tai muiden hengityselininfektioiden oireita (kuten hengitysvaikeuksia, yskää, kuumetta ja rintakipua).
- Huomaat muutoksia näkökyvyssäsi; kerro niistä lääkärille ja käy välittömästi silmätutkimuksessa. Besremi-hoidon aikana voi ilmetä vaikeita silmäongelmia. Yleensä lääkäri tarkistaa näkösi ennen hoidon aloittamista. Jos sinulla on terveysongelmia, jotka voivat johtaa silmävaivoihin, kuten diabetes tai korkea verenpaine, lääkärin on tarkastettava näkösi myös hoidon aikana. Jos näkökykyysi heikkenee, lääkäri saattaa lopettaa hoidon.

Interferonilääkkeiden käytön yhteydessä voi ilmetä hammas- ja iensairauksia, jotka saattavat johtaa hampaiden menetykseen. Lisäksi suun kuivuus voi vaurioittaa hampaita ja suun limakalvoja pitkäaikaisen Besremi-hoidon aikana. Harjaa hampaat perusteellisesti kaksi kertaa päivässä ja käy säännöllisissä hammastarkastuksissa.

Ihanteellisen, juuri sinulle sopivan Besremi-annoksen saavuttamiseen kuluu tietty aika. Lääkäri päättää, onko sinua sillä aikaa tarpeen hoitaa toisella lääkkeellä, jotta verisolujesi määrää voidaan pienentää nopeasti verihyytymien ja verenvuodon ehkäisemiseksi.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa lapsille ja nuorille, koska Besremi-valmisteen käytöstä tämänikäisten potilaiden hoidossa ei ole saatavilla tietoa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Besremi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Älä käytä Besremi-valmistetta, jos otat telbivudiinia (B-hepatiitin hoitoon), koska näiden lääkkeiden yhdistelmä kasvattaa perifeerisen neuropatian (käsien ja jalkojen puutumisen, pistelyn ja polttelun) riskiä. Kerro lääkärille, jos sinua hoidetaan telbivudiinilla.

Kerro lääkärille etenkin, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- teofylliini (hengityselinsairauksien kuten astman hoitoon käytettävä lääke)
- metadoni (kivun tai opioidiriippuvuuden hoitoon käytettävä lääke)
- vortiooksetiini tai risperidoni (mielenterveyshäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- syöpälääkkeet, kuten luuytimessä verta tuottavien solujen kasvua hidastavat tai estävät lääkkeet (esim. hydroksikarbamidi)
- keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, jotka lievittävät kipua, auttavat nukahtamaan tai rauhoittavat (esim. morfiini ja midatsolaami).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

Besremi-valmisteen vaikutusta raskauden aikana ei tunneta. Besremi-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri keskustelee kanssasi siitä, pitääkö sinun käyttää tehokasta ehkäisyä Besremi-hoidon aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Besremi ihmisen rintamaitoon. Lääkäri auttaa sinua päättämään, täytyykö sinun lopettaa imetys lääkkeen käytön ajaksi.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja tai käytä koneita, jos sinua pyörryttää, olet unelias tai tunnet olosi sekavaksi Besremi-hoidon aikana.

#### **Besremi sisältää bentsyylialkoholia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa

- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus

sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

#### **Besremi sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **3. Miten Besremi-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää annoksen yksilöllisesti sinua ja sairauttasi varten. Tavallinen Besremi-hoidon aloitusannos on 100 mikrogrammaa joka toinen viikko. Lääkäri kasvattaa annosta sitten asteittain ja saattaa muuttaa sitä hoidon aikana.

Jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia, lääkäri pienentää aloitusannoksesi 50 mikrogrammaan.

Tämä lääke annetaan ihon alle, eli se pistetään ihonalaiseen kudokseen. Sitä ei saa pistää sellaiseen kohtaan, jossa iho on ärtynyt, punainen, mustelmilla, tulehtunut tai arpeutunut.

Jos pistät lääkkeen itse, saat selkeät ohjeet lääkkeen valmistelua ja pistämistä varten.

Tartuntojen ehkäisemiseksi et saa antaa esitäytettyä Besremi-kynää kenellekään muulle, siinäkin tapauksessa, että neula vaihdetaan.

**Käyttöohjeet sisältävässä kohdassa on tietoa Besremi-valmisteen valmistelusta ja pistämisestä. Lue se, ennen kuin aloitat Besremi-valmisteen käytön.**

#### **Jos käytät enemmän Besremi-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Kerro siitä mahdollisimman pian lääkärille.

#### **Jos unohdat käyttää Besremi-valmistetta**

Pistä annos heti kun muistat. Jos annoksen unohtamisesta on kuitenkin kulunut enemmän kuin 2 päivää, älä ota annosta vaan odota seuraavaan annokseen ja pistä se aikataulun mukaisesti. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

#### **Jos lopetat Besremi-valmisteen käytön**

Älä lopeta Besremi-valmisteen käyttöä, ennen kuin olet puhunut lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavassa luetelluista vakavista haittavaikutuksista Besremi-hoidon aikana:**

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- muutokset sydämen rytmissä (sydän lyö hyvin nopeasti ja epätasaisesti).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- itsemurhan yrittäminen, itsemurha-ajatukset
- näkökyvyn heikkeneminen, joka voi johtua verkkokalvon verenvuodosta (verkkokalvo on silmän valoherkkä kerros) tai rasvan kertymisestä verkkokalvoon tai sen alapuolelle.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- näkökyvyn heikkeneminen, joka voi johtua vaurioista verkkokalvossa (esim. silmän verisuonien tukkeutumisesta johtuen) tai näköhermossa.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- sokeus
- hengitysvaikeudet, mukaan lukien hengenahdistus, yskä ja rintakipu, jotka voivat johtua keuhkoinfiltraatiosta, keuhkokuumeesta, keuhkoverenpainetaudista (sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavien verisuonten korkea verenpaine) tai keuhkofibroosista (keuhkosairaus, jossa keuhkokudokseen muodostuu arpia).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- verkkokalvon irtoaminen (voi ilmetä silmäongelmina, kuten näkökyvyn muutoksina).

#### **Muut haittavaikutukset**

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä):

- veren valkosolujen ja veren hyytymisen mahdollistavien verihiutaleiden määrän väheneminen
- nivel- tai lihaskipu
- influenssan kaltaiset oireet, väsymys
- verikokeissa: gammaglutamyyli transferaasiksi (GGT) kutsutun entsyymin pitoisuuden kasvu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä):

- hengitystieinfektio, vuotava tai tukkoinen nenä, sieni-infektiot, flunssa
- veren punasolujen määrän väheneminen tai koon pieneneminen
- kilpirauhasen toiminnan kiihtyminen tai hidastuminen, kilpirauhasta stimuloivan hormonin määrän kasvu, kilpirauhasen tulehdus
- triglyseridien (veressä olevien rasvojen) pitoisuuden kasvu, vähentynyt ruokahalu

- aggressiivinen käytös, masentuneisuus, ahdistuneisuus, univaikeudet (nukahtamisvaikeudet tai heräily), mielialan vaihtelut, fyysisen tarmon tai motivaation puute
- päänsärky, pyörrytys, heikentynyt tuntoaisti, uneliaisuus, kihelmöinti ja pistely
- kuivasilmäisyys
- hiussuonten (hyvin pienten verisuonten) vauriot
- hengitysvaikeudet
- ripuli, pahoinvointi, vatsakipu tai epämiellyttävät tuntemukset vatsassa, ummetus, suun kuivuus
- maksasairaus, tiettyjen maksaentsyymien pitoisuuden kasvu (näkyä verikokeissa)
- kutina, hiustenlähtö, ihottuma, ihon punoitus, psoriaasi, kuiva ja hilseilevä iho, akne, ihon pintakerroksen paksuuntuminen, lisääntynyt hikoilu
- Sjögrenin oireyhtymäksi kutsuttu sairaus, jossa kehon immuunijärjestelmä hyökkää nestettä tuottavien rauhasien (kuten kyynel- ja sylkirauhasten) kimppuun
- niveltulehdus, kipu käsivarsissa ja jaloissa, luukipu, kivuliaat lihaskouristukset
- kuume, heikkous, vilunväreet, yleiset terveysongelmat, ärsytys tai punoitus pistoskohdassa
- painon lasku
- verikokeissa: kehon immuunijärjestelmän tuottamat vasta-aineet, laktaattidehydrogenaasiksi kutsutun entsyymin pitoisuuden kasvu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):

- herpesinfektio tai sen uusiutuminen, bakteeri-infektio
- verihiutalemäärän kasvu
- kilpirauhasen autoimmunisairaus, sarkoidoosi (kudosalueiden tulehtuminen eri puolilla kehoa)
- diabetes
- paniikkikohtaukset, hallusinaatiot (olemattomien asioiden näkeminen, kuuleminen tai aistiminen), stressaantunut tai hermostunut olo, kiinnostuksen puute asioiden tekemiseen, painajaiset, ärtyneisyys, sekavuus
- hermostovauriot, migreeni, mielenterveyshäiriö (terveysongelma, johon liittyy ajattelun, tunteiden tai käytöksen muutoksia), näön tai tuntoaistin häiriöt, käsien vapina
- epämiellyttävät tuntemukset silmissä, ihottuma silmäluomissa
- kuulon heikkeneminen, korvien soiminen (tinnitus), kiertoaiheisuus
- sydänsairaudet, kuten sydänkatkos (sydämen sähköisen toiminnan häiriö), verihyytymien muodostuminen sydämen verisuoniin, aorttaläpän vuotaminen
- korkea verenpaine, tiettyjen kehonosien verensaannin väheneminen, mustelmat, punoitus
- keuhkokudoksen tulehtuminen, yskä, nenäverenvuoto, kurkkukipu
- vatsan tulehdus, vatsanpeitteiden sairaus, ilmavaivat, ruuansulatusvaivat, kivulias nieleminen, verenvuoto ikenistä
- maksatulehdus, maksavauriot, suurentunut maksa
- herkkyys auringonvalolle, ihon kesiminen, kynsisairaus
- lihasheikkous, niskakipu, nivuskipu
- virtsarakon tulehdus, kipu virtsatessa, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamiskyvyttömyys
- seksuaaliset ongelmat
- pistoskohdan kutina tai kipu, herkkyys sääolojen vaihtelulle
- ei-akuutti porfyria (maksasairaus, jossa porfyriineiksi kutsutut aineet kertyvät ihoon aiheuttaen auringonvaloon altistuttaessa paikallisia ihovaurioita, kuten ihottumaa, rakkuloita, haavoja ja epämukavuutta)
- verikokeissa: virtsahapon pitoisuuden kasvu, kehon immuunijärjestelmän tuottamat vasta-aineet veren punasoluja vastaan.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- kaksisuuntaiset mielialahäiriöt (mielialahäiriöt, joihin kuuluu masennus- ja maniajaksoja), mania (äärimmäinen kiihtymys tai kohtuuton innokkuus)
- sydänlihassairaus, angina pectoris (kova rintakipu, joka johtuu sydämen verisuonten tukkeutumisesta)
- maksan vajaatoiminta.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura (mustelmien syntyminen aiempaa useammin, verenvuoto, vähentynyt verihytaleiden määrä, anemia ja äärimmäinen heikkous)
- sydänlihaksen hapenpuute (sydämen vähentyneen verensaannin vuoksi).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- uveomeningoenkefaliittioireyhtymä (harvinainen sairaus, joka voi johtaa näkökyvyn ja kuulon heikkenemiseen ja ihon pigmentaation vähenemiseen), vaikea allerginen reaktio
- ihon värinmuutokset
- hampaan vieruskudoksen (mukaan lukien ikenien) ja hampaiden sairaudet, kielen värimuutos.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Besremi-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avattua esitötettyä kynää voidaan säilyttää korkeintaan 30 päivän ajan jääkaapissa (2 °C - 8 °C), jos kynässä on säilytyksen ajan suojus päällä ja kynää pidetään ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos esitötetty kynä näyttää vaurioituneen, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hytälaita tai se on muunvärinen kuin väritön tai hieman kellertävä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Besremi sisältää**

- Vaikuttava aine on ropeginterferoni alfa-2b.  
Yksi esitötetty kynä sisältää proteiinien perusteella mitattuna 500 mikrogrammaa ropeginterferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta, joka vastaa pitoisuutta 1 000 mikrogrammaa/ml.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, polysorbaatti 80, bentsyylialkoholi, vedetön natriumasetatti, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Bentsyylialkoholi ja natrium: ks. kohta 2 "Besremi sisältää bentsyylialkoholia" ja "Besremi sisältää natriumia".

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Besremi toimitetaan liuksena (injektioneste) esitätetyssä kynässä. Yhdessä esitätetyssä kynässä on 0,5 ml liuosta. Saatavilla olevissa pakkauksissa on 1 esitätetty kynä ja 2 injektioneulaa.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2  
1190 Wien  
Itävalta

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---



## Käyttöohjeet

**Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin käytät Besremi 500 mikrog esitäytettyä kynää. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.**

Lääkäri tai apteekkihenkilökunta näyttää sinulle, miten kynää käytetään.

Besremi 500 mikrog esitäytetyllä kynällä voidaan pistää 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ja 500 mikrogramman annoksia. Enintään 250 mikrogramman annoksilla samaa kynää voidaan käyttää kahdesti.

Lääkäri kertoo sinulle, minkä annoksen tarvitset. Merkitse pistospäivät ja annokset muistiin lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Säilytä kynää ulkopakkauksessa jääkaapissa.

Poista kynä jääkaapista 15 minuuttia ennen pistämistä, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi.

Etsi pistämistä varten hyvin valaistu rauhallinen paikka.

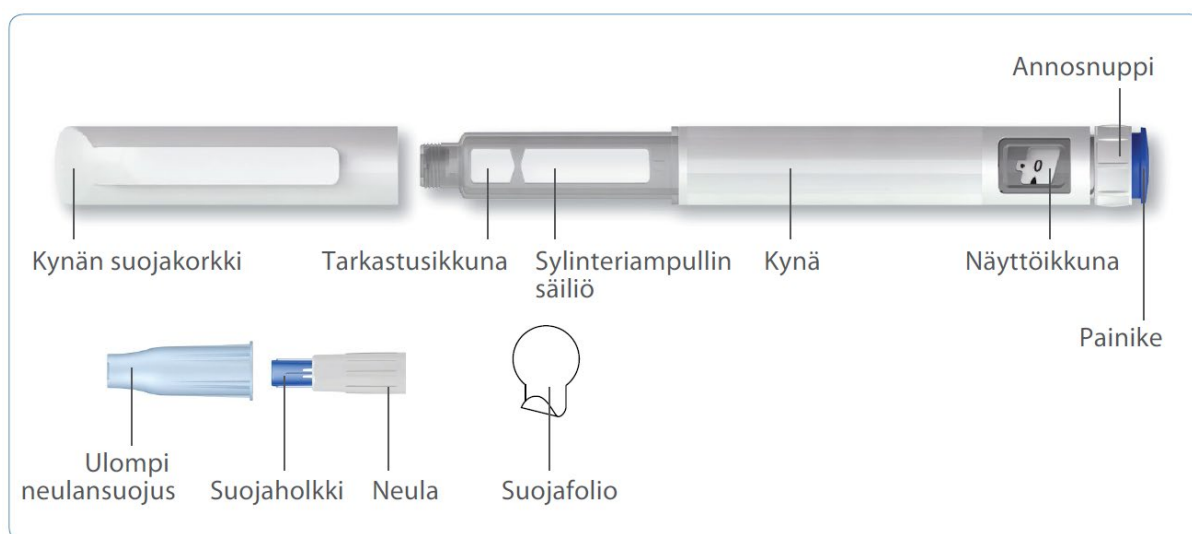
Tarvitset pistosta varten seuraavat tarvikkeet:

- esitäytetty Besremi-kynä
- neula (tyyppi: mylife Clickfine 8 mm)
- alkoholipyyhe desinfiointiin (ei toimiteta pakkauksen mukana)
- valinnainen: laastari (ei toimiteta pakkauksen mukana).

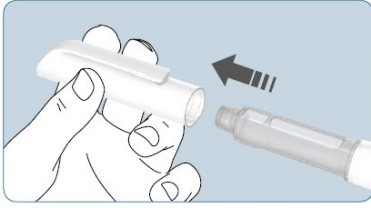
Esitäytetyn Besremi-kynän kanssa toimitetaan kaksi neulaa. Käytä jokaiseen pistokseen aina uutta neulaa.

Älä käytä kynää, jos se näyttää vaurioituneen. Jos milloin tahansa kynän käytön aikana sinusta tuntuu, että olet saattanut vaurioittaa sitä (esim. pudottamalla sen tai käyttämällä sen käsittelyssä liikaa voimaa), älä käytä sitä enää. Ota uusi kynä ja aloita alusta.

## Besremi 500 mikrog esitäytetyn kynän kuvaus

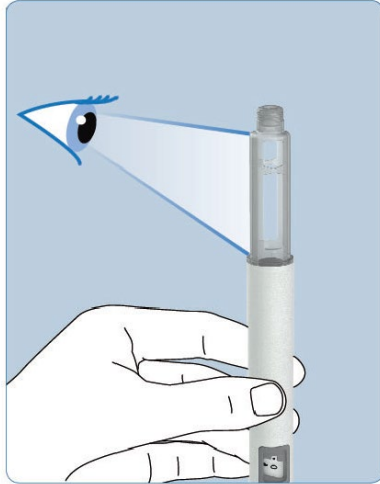


1



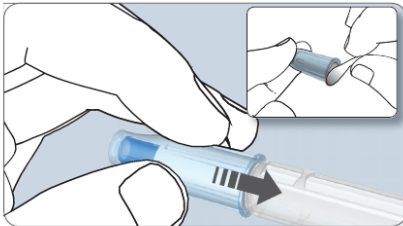
- Pese kätesi ennen Besremi-valmisteen käyttöä.
- Tarkasta, ettei valmiste ole vanhentunut.
- Poista kynän suojus.

2



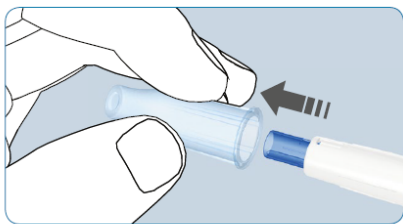
- Tarkasta liuos tarkastusikkunoiden kautta. Ne sijaitsevat sylinteriampullin säiliön sivuilla.
- Älä käytä kynää, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hiutaleita tai se on muunvärisen kuin väritön tai hieman kellertävä.

3



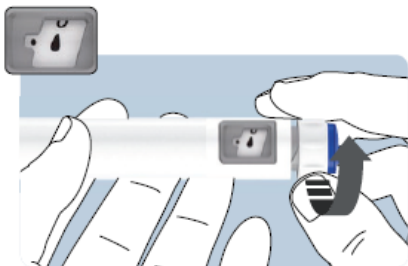
- Ota uusi neula ja poista suojafolio.
- Aseta neula, jossa on ulompi neulansuojus, suoraan keskelle kynää niin, ettei se pääse taipumaan.
- Varmista, että se on kiinnittynyt tukevasti.

4



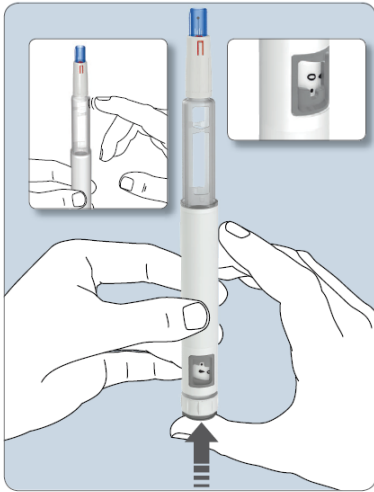
- Poista ulompi neulansuojus.
- Älä laita ulompaa neulansuojusta takaisin neulan päälle, ennen kuin olet pistänyt lääkkeen.
- Älä kosketa neulan kärkeä missään vaiheessa.
- Jos olet käyttänyt Besremi 500 mikrog esitäytettyä kynää kerran aiemmin, jatka suoraan vaiheeseen 7.
- Jos käytät kynää ensimmäistä kertaa, jatka kynän valmistelua vaiheessa 5.

5



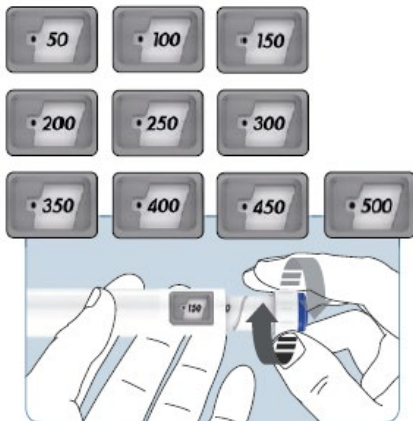
- Jos käytät kynää ensimmäistä kertaa, valmistele kynä pistosta varten kääntämällä annosnuppia, kunnes näet pisarakuvakkeen ja pisteen ikkunassa. Pisarakuvakkeen on oltava pisteen kanssa samalla tasolla näyttöikkunassa.

6



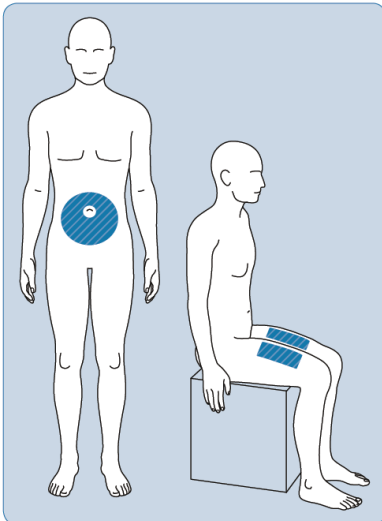
- Pitele kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja varmista, että näyttöikkuna on sinua kohti.
- Älä osoita neulalla omia tai kenenkään muun kasvoja päin.
- Napauta kynää (sylinteriampullin säiliötä) hellävaroin sormella niin, että mahdolliset ilmakuplat nousevat sylinteriampullin päähän.
- Paina painiketta peukalolla, kunnes ”0” asettuu samalle tasolle näyttöikkunan pisteen kanssa.
- Näet, että ikkunassa vaihtelevat pisarakuvake ja ”0”, ja kuulet hiljaisia napsahduksia painikkeen liikuessa.
- Neulan kärkeen pitäisi ilmestyä nestepisara.
- Jos et näe neulan kärjessä nestepisaraa, toista vaiheet 5 ja 6 korkeintaan kuusi kertaa, kunnes nestepisara tulee näkyviin.
- Jos et näe nestepisaraa seitsemännen kerran jälkeen, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

7



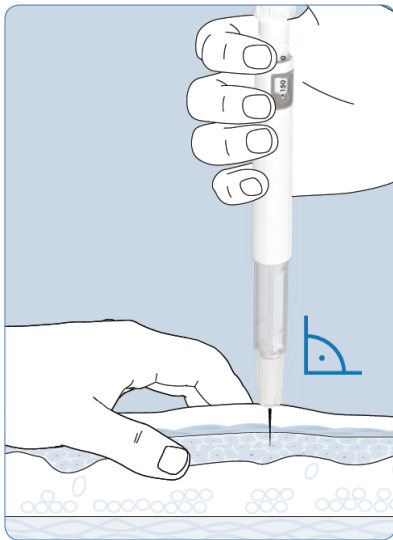
- Aseta lääkärin neuvoma annos annosnuppia kääntämällä, kunnes määrätty annos on näkyvissä. Valitun annoksen täytyy asettua samalle tasolle näyttöikkunan pisteen kanssa. Korjaa annosta tarvittaessa annosnuppia kääntämällä.
- Jos et pysty asettamaan haluttua annosta nuppia kääntämällä, kynästä on ehkä loppunut lääke. Älä jatka käyttämällä enemmän voimaa. Ota sen sijaan uusi kynä.

8



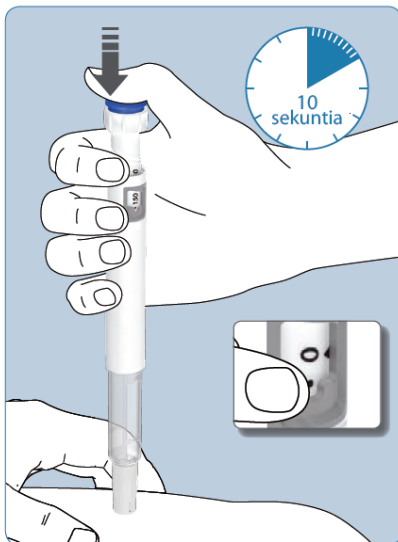
- Puhdista pistoskohdan iho alkoholipitoisella desinfiointipyyhkeellä ennen pistosta.
- Anna alueen kuivua ennen lääkkeen pistämistä.
- Lääke on pistettävä ihon alle. Lääkäri kertoo, mihin kohtiin voit pistää lääkkeen.
- Mahdollisia pistosalueita ovat vatsa (yli viiden senttimetrin päässä navasta) ja reidet.
- Jos tarvitset kahta kynää, käytä kummankin kynän kanssa eri pistoskohtaa (esimerkiksi vatsan vasenta ja oikeaa puolta tai vasenta ja oikeaa reittä).
- Älä pistä valmistetta ihoon, joka on jollakin tavalla ärtynyt, punainen, mustelmilla, tulehtunut tai arpeutunut.

9



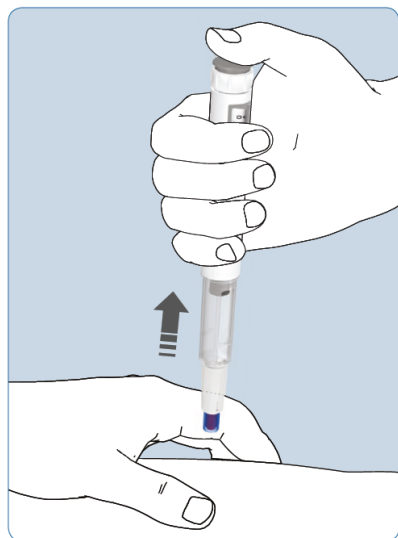
- Pitele kynää niin, että näet näyttöikkunan ja etiketin pistoksen antamisen aikana.
- Purista peukalon ja etusormen väliin ihopoimu.
- Työnnä neula ihoon 90 asteen kulmassa varovasti painaen, kunnes neulan sinistä suojaholkkia ei enää näy.

10



- Paina painike kokonaan pohjaan, kunnes "0" on samalla tasolla näyttöikkunan pisteen kanssa.
- Hiljaisia napsahduksia ei enää kuulu, kun pistos on annettu kokonaan.
- Pidä painike painettuna ja odota ainakin 10 sekuntia, ennen kuin poistat neulan.
- Älä nosta tai liikuta kynää pistoksen aikana.

11

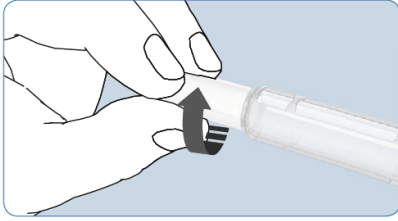


- Poista neula varovasti ihosta.
- Pidä pistoskohta puhtaana, kunnes pieni pistohaava on sulkeutunut. Aseta kohtaan tarvittaessa laastari.

#### Huomaa:

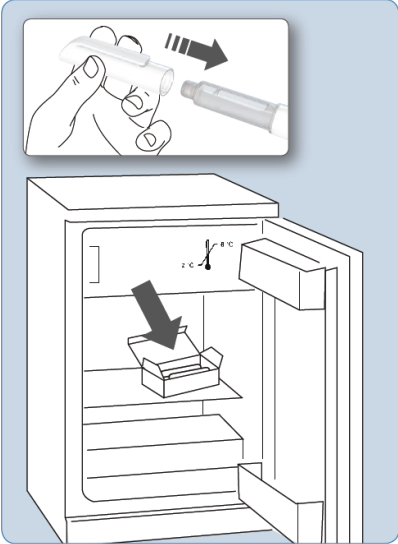
- Sininen suojaholkki lukittuu automaattisesti, ja näkyviin tullut punainen lukituksen osoitin peittää neulan suojaten sinut tahattomilta pistoilta. Jos näin ei tapahdu, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- Neulan poistamisen jälkeen iholle saattaa jäädä pieni nestepisara. Se on normaalia eikä tarkoita, että olisit pistänyt liian pienen annoksen.

12



- Kierrä neula irti ja hävitä se kunnollisesti.
- Laita kynän suojus tukevasti takaisin kynän päälle.

13



#### Kynän käyttö uudelleen:

- Lääkäri kertoo sinulle, voitko käyttää kynää toiseen pistokseen. Tässä tapauksessa kynä täytyy laittaa takaisin ulkopakkaukseen ja sitä on säilytettävä jääkaapissa seuraavaan käyttöön asti. Älä käytä kynää, jos ensimmäisestä käyttökerrasta on kulunut yli 30 päivää.

#### Kynän ja neulan hävittäminen:

- Hävitä ja neula kynän käytön jälkeen paikallisten säädösten tai lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.