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 kynäsisältää 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.

Ropeginterferoni 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).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty kynä sisältää 10 mg bentsyylialkoholia ja 0,05 mg polysorbaatti 80:tä per millilitra.

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 × 10^9/l ja valkosolut < 10 × 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).
Maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu ropeginterferoni alfa-2b -hoitoa saavilla potilailla. Annosta tulee pienentää, jos maksaentsyymiarvojen kohoaminen jatkuu ja arvot säilyvät korkeina pitkään. Mikäli maksaentsyymiarvojen kohoaminen jatkuu ja arvot ovat kliinisesti merkittäviä annoksen pienentämisestä huolimatta, tai potilaalla todetaan merkkejä maksan dekompensaatiosta, 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
Suositeltua 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).

Rotu
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen rodun perusteella. (ks. kohta 5.2).

Antotapa

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

Suositeltuja injektiokohtia ovat reisi ja vatsan iho lukuun ottamatta navan ympärystä 5 senttimetrin säteellä. Älä injektoi valmistetta kohtiin, joissa iho on ärtynyt, punainen, mustelmilla, tulehtunut tai arpeutunut. Kynän antamaa annosta voi muuttaa asteittain vaihteluvälillä 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 psyykkinen häiriö, etenkin vaikea masennus tai itsemurha-ajatuksia tai hän on yrittänyt itsemurhaa.
- Potilaalla on vaikea sydän- ja verisuonitauti (kuten kontrolloimaton hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta [≥ 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 immunosupprimoitu 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 jäljitettävyyden 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 polysytemiaa 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 verenkuva 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 keuhkoverenpainetautia (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 irtaumaa 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 (≥ 3 kertaa viitealueen yläraja), ASAT-arvon kohoamista (≥ 3 kertaa viitealueen yläraja), GGT-arvon kohoamista (≥ 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 dekompensaatiosta 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 polysorbaatti 80:tä.
Tämä lääkevalmiste sisältää 0,025 mg polysorbaatti 80:tä per 0,5 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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-asetyylitransferaasin 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. Ropeginterferoni alfa-2b saattaa estää CYP1A2:n ja CYP2D6:n aktiivisuutta ja kasvattaa siten kyseisten lääkevalmisteiden pitoisuutta veressä.

Ropeginterferoni alfa-2b -annoksen muuttamisen ei pitäisi olla tarpeen, jos sitä annetaan yhdessä CYP2C9/19:n, CYP3A4:n tai N-asetyylitransferaasin 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

<u>Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / naisten ehkäisy</u>

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

<u>Raskaus</u>

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, erittyykö 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 (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 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).

Elinjärjestelmäluokka	**Yleisyys**	**Haittavaikutus**
Infektiot	*yleinen*	hengitystieinfektio, influenssa, riniitti, ihon sieni-infektio
	melko harvinainen	huuliherpes, vyöruusu, suun kandidiaasi, sinuiitti, ruokatorven kandidiaasi, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio, näärännäppy, kynsisilsa
Veri ja imukudos	*hyvin yleinen*	leukopenia, trombosytopenia
	yleinen	pansytopenia, neutropenia, anemia
Immuunijärjestelmä	*melko harvinainen*	sarkoidoosi
	hyvin harvinainen	idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura[#]
	tuntematon	uveomeningoenkefaliittioireyhtymä[#], akuutit yliherkkyysreaktiot[#]**

Elinjärjestelmäluokka	**Yleisyys**	**Haittavaikutus**
Umpieritys	*yleinen*	hypotyreoosi, hypertyreoosi, kilpirauhastulehdus
	melko harvinainen	Basedowin tauti, diabetes[#]
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	*yleinen*	hypertriglyseridemia, vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	*yleinen*	masennus, aggressiivisuus[#], unettomuus, ahdistuneisuus, muuttunut mieliala, mielialan vaihtelut, mielialaongelmat
	melko harvinainen	itsemurhayritys[#], itsemurha-ajatukset[#], sekavuustila[#], akuutti stressihäiriö, hallusinaatiot, psyykkinen pahanolontunne, hermostuneisuus, painajaiset, ärtyneisyys
	harvinainen	kaksisuuntainen mielialahäiriö[#], mania[#]
Hermosto	*yleinen*	päänsärky, heitehuimaus, hypoestesia, uneliaisuus, parestesia
	melko harvinainen	polyneuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia, radikulopatia, migreeni, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen, vapina, auraoireet
Silmät	*yleinen*	kuivasilmäisyys
	melko harvinainen	verkkokalvoverenvuoto[#], verkkokalvon eksudaatio[#], näön heikkeneminen, vähentynyt näöntarkkuus, hämärtynyt näkö, epämiellyttävät tuntemukset silmässä, ihottuma silmäluomissa
	harvinainen	retinopatia[#], optikusneuropatia[#], verkkokalvon valtimotukos[#], verkkokalvon laskimotukos[#]
	hyvin harvinainen	sokeus[#]
	tuntematon	verkkokalvon irtauma[#]
Kuulo ja tasapainoelin	*melko harvinainen*	kuurous, tinnitus, huimaus
Sydän	*yleinen*	eteisvärinä
	melko harvinainen	sydäninfarkti[#], eteis-kammiokatkos, intrakardiaalinen trombi, aorttaläpän vuoto, sydän- ja verisuonitauti
	harvinainen	kardiomyopatia[#], angina pectoris[#]
	hyvin harvinainen	sydänlihasiskemia[#]
Verisuonisto	*yleinen*	mikroangiopatia
	melko harvinainen	Raynaud'n ilmiö, hypertensio, hematooma, punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	*yleinen*	dyspnea
	melko harvinainen	keuhkotulehdus, yskä, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys
	hyvin harvinainen	keuhkoinfiltraatio[#]
	tuntematon	keuhkofibroosi[#], keuhkokuume[#], keuhkoverenpainetauti[#]*

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	*yleinen*	ripuli, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, vatsan turpoaminen, suun kuivuus
	melko harvinainen	gastriitti, vatsanpeitteiden sairaus, ilmavaivat, tiheä ulostaminen, nielemiskipu, ienverenvuoto
	tuntematon	hammassairaus[#], periodontaalinen sairaus[#]
Maksa ja sappi	*hyvin yleinen*	GGT-arvon kasvu
	yleinen	maksasairaus, ALAT-arvon kasvu, ASAT-arvon kasvu, veren AFOS-arvon kasvu
	melko harvinainen	hepatotoksisuus, toksinen hepatiitti, hepatomegalia, ei-akuutti porfyria
	harvinainen	maksan vajaatoiminta[#]
Iho ja ihonalainen kudos	*yleinen*	kutina, alopesia, ihottuma, eryteema, psoriaasi, kseroderma, aknea muistuttava ihottuma, hyperkeratoosi, hyperhidroosi, kuiva iho
	melko harvinainen	valoherkkyysreaktio, ihon kesiminen, kynsien dystrofia
	tuntematon	ihon depigmentaatio[#]
Luusto, lihakset ja sidekudos	*hyvin yleinen*	nivelkipu, lihaskipu
	yleinen	Sjögrenin oireyhtymä, niveltulehdus, raajakipu, muskuloskeletaalinen kipu, luukipu, lihaskouristukset
	melko harvinainen	lihasheikkous, niskakipu, nivuskipu
Munuaiset ja virtsatiet	*melko harvinainen*	hemorraginen kystiitti, dysuria, virtsaamispakko, virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	*melko harvinainen*	erektiohäiriö, hematospermia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	*hyvin yleinen*	influenssaa muistuttava sairaus, väsymys
	yleinen	kuume, injektiokohdan reaktio, astenia, vilunväreet, yleinen fyysisen terveydentilan heikkeneminen, injektiokohdan eryteema
	melko harvinainen	injektiokohdan kipu, injektiokohdan kutina, herkkyys sääolojen vaihtelulle
	tuntematon	kielen hyperpigmentaatio[#]
Tutkimukset	*yleinen*	positiivisuus kilpirauhasvasta-aineille, veren tyreotropiinipitoisuuden kasvu, ruumiinlämmön nousu, positiivisuus tumavasta-aineille, veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden kasvu. painon lasku
	melko harvinainen	verihiutalemäärän kasvu, veren virtsahappopitoisuuden kasvu, positiivinen Coombsin koe

[#]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			CTCAE-	Annosta	Lääkevalm	Lääkehoit	Potilas

> 10 % Preferenssi-termi	N (%) N=178	Ilmaan-tuvuus	vaikeus-aste ≥ 3 N (%)	pienennettiin N (%)	iste g keskeytettiin N (%)	o lopetettiin N (%)	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 preferenssitermeille. 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
Ropeginterferoni 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
Ropeginterferoni alfa-2b -hoidon aikana kahdella potilaalla ilmeni kolme vaikeusasteen 1–3 eteisvärinätapausta (1,1 %; ilmaantuvuus: 0,3 tapahtumaa/100 potilasta vuodessa). Ropeginterferoni 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 irtaumaa 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 seurantaa 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 molekyylimassa 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*-mutanttialleelitaakkaa (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). Potilaatstratifioitiin seuraavien tekijöiden mukaan: aiempi altistuminen hydroksikarbamidille, ikä seulontahetkellä (≤ 60 tai > 60 vuotta) ja mahdolliset aiemmat tromboemboliset tapahtumat. Tutkimuspopulaation ominaisuudet on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Potilaiden ominaisuudet seulontahetkelläPROUD-PV-tutkimuksessa.

	Ropeginterferoni alfa-2b -hoitoryhmä (n = 127)	**Kontrolli-hoitoryhmä (n = 127)**
Ikä		

Vuotta*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Sukupuoli Nainen n (%) Mies n (%)	 68 (53,5) 59 (46,5)	 67 (52,8) 60 (47,2)
Rotu Valkoihoinen n (%)	 127 (100,0)	 127 (100,0)
Itsenäisen polysytemian kesto (kuukautta)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
***JAK2*V617F-alleelitaakka** (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Veriarvot 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
Suurentunut perna Ei n (%) Kyllä n (%)	 115 (90,6) 12 (9,4)	 112 (88,2) 15 (11,8)

*Arvot ovat keskiarvoja ± SD.

Hydroksikarbamidihoitoa aiemmin saamattomat potilaat (n = 160) ja hydroksikarbamidihoitoa 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 × 10^9/l ja valkosolut < 10 × 10^9/l 12 hoitokuukauden jälkeen) oli 43,1 % [53/123 potilasta] ropeginterferoni alfa-2b -ryhmässä 12 hoitokuukauden jälkeen.

Ropeginterferoni 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. Ropeginterferoni 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 *JAK2*V617F-alleelitaakassa (16,6 %) ja *JAK2*V617F-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[1]	36 kuukautta[2]	72 kuukautta[3]
Täydellinen hematologinen vaste[a]	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Täydellinen hematologisen vaste[a] ja sairauskuormituksen paraneminen	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* 12 kuukauden kohdalla 0 potilaan, 24 kuukauden kohdalla 7 potilaan, 36 kuukauden kohdalla 12 potilaan ja 72 kuukauden kohdalla 25 potilaan katsottiin jääneen ilman vastetta mistä tahansa syystä johtuneen hoidon keskeyttämisen vuoksi.

[a] Määritelmä: hematokriitti < 45 % ilman flebotomiaa (vähintään 3 kuukautta edellisestä flebotomiasta), verihiutaleet < 400 × 10^9/l ja valkosolut < 10 × 10^9/l; hoidon keskeyttäneiden potilaiden katsottiin jääneen ilman vastetta.
[b] Määritelmä: sairauteen liittyvien merkkien (kliinisesti merkittävä suurentunut perna) parantuminen ja sairauteen liittyvien oireiden lievittyminen (mikrovaskulaariset häiriöt, kutina, päänsärky); hoidon keskeyttäneiden potilaiden katsottiin jääneen ilman vastetta.
[1] 12 hoitokuukautta PROUD-PV-tutkimuksessa ja 12 hoitokuukautta jatkotutkimuksessa.
[2] 12 hoitokuukautta PROUD-PV-tutkimuksessa ja 24 hoitokuukautta jatkotutkimuksessa.
[3] 12 hoitokuukautta PROUD-PV-tutkimuksessa ja 60 hoitokuukautta jatkotutkimuksessa.

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

Taulukko 4. *JAK2*V617F-alleelitaakka prosenteissa (%), absoluuttiset arvot ja muutokset lähtöarvosta CONTINUATION-PV-jatkotutkimuksessa.

Tutkimuskuukausi	n	Keskiarvo (± SD)	Muutos lähtöarvosta
Lähtöarvo	94	42.8 (±23.40)	-
M12	92	30.1 (±23.03)	-12,13 (±17,04)
M24[1]	73	18.5 (±17.09)	-24,59 (±22,07)
M36[2]	71	16.6 (±18.22)	-25,43 (±24,39)
M72[3]	51	15.5 (±20.38)	-25,97 (±27,29)

[1] 12 hoitokuukatta PROUD-PV -tutkimuksessa ja 12 hoitokuukatta jatkotutkimuksessa
[2] 12 hoitokuukatta PROUD-PV -tutkimuksessa ja 24 hoitokuukatta jatkotutkimuksessa
[3] 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

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

Ihon alle annetun ropeginterferoni 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

Ropeginterferoni 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 ropeginterferoni 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 Vd_{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 7 504,0 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 6 021,3 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

Ropeginterferoni 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. Ropeginterferoni 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 metaboloimiin 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 munuainen 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 hemodialyysiä 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 hemodialyysiä 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.

Rotu

Rodulla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ropeginterferoni alfa-2b:n farmakokinetiikkaan saatavilla olevien, valkoihoisia, japanilaisia ja kiinalaisia tutkittavia koskevien farmakokineettisten tietojen perusteella.

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, erittyykö 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 antama annos on 50–250 mikrogrammaa. Jokainen annosikkunan piste (jokainen kynän napsautus) vastaa 5:tä mikrogrammaa. Joka toinen piste on lisäksi merkitty mikrogrammojen määrällä (10 mikrogramman välein).

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 antama annos on 50 mikrog, 100 mikrog, 150 mikrog, 200 mikrog, 250 mikrog, 300 mikrog, 350 mikrog, 400 mikrog, 450 mikrog tai 500 mikrog.

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 (bromobutyylikumia) ja laipallinen korkki (alumiinia) sekä tulppa (bromobutyylikumia). Sylinteriampulli on suljettu kynäinjektoriin. Yhdessä sylinteriampullissa on 0,5 ml liuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetyn kynän on annettava lämmetä 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 annosikkunaan tulee näkyviin pisarakuvake. Pitele esitäytettyä kynää neula ylöspäin ja napauta kynää hellävaroin sormella niin, että mahdolliset ilmakuplat nousevat kohti neulaa. Paina sitten painiketta, kunnes annosikkunassa näkyy ”0”. Voit toistaa tämän korkeintaan kuusi kertaa. Kun neulan kärkeen ilmestyy nestepisara, esitäytetty kynä ja neula toimivat oikein.

Annos valitaan 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: 7. joulukuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://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
Kestoaika 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 jäätyä.
Pidä esitäytetty 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-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 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 kynäsisältää 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
Kestoaika 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 jäätyä.
Pidä esitäytetty 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 PISTEKIRJOITUKSELLA

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 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 kehittyy 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 kehittyy 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)
- vortioksetiini 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 polysorbaatti 80:tä
Tämä lääkevalmiste sisältää 0,025 mg polysorbaatti 80:tä per 0,5 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

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, siinäkään 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 kymmenestätuhannesta):
- sokeus
- hengitysvaikeudet, mukaan lukien hengenahdistus, yskä ja rintakipu, jotka voivat johtua keuhkoinfiltraatiosta, keuhkokuumeesta, keuhkoverenpainetaudista (sydämestä 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: gammaglutamyylitransferaasiksi (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 (näkyy 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 rauhasten (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.

<u>Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):</u>
- herpesinfektio tai sen uusiutuminen, bakteeri-infektiot
- verihiutalemäärän kasvu
- kilpirauhasen autoimmuunisairaus, 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), kiertohuimaus
- 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.

<u>Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):</u>
- 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 kymmenestätuhannesta):
- idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura (mustelmien syntyminen aiempaa useammin, verenvuoto, vähentynyt verihiutaleiden 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 esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avattua 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.

Älä käytä tätä lääkettä, jos esitäytetty kynä näyttää vaurioituneen, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hiutaleita 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 esitäytetty 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 natriumasetaatti, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Bentsyylialkoholi, polysorbaatti 80 ja natrium: ks. kohta 2 ”Besremi sisältää bentsyylialkoholia”, ”Besremi sisältää polysorbaatti 80:tä” ja ”Besremi sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Besremi toimitetaan liuoksena (injektioneste) esitäytetyssä kynässä. Yhdessä esitäytetyssä kynässä on 0,5 ml liuosta. Saatavilla olevissa pakkauksissa on:
- 1 esitäytetty kynä ja 2 injektioneulaa (tyyppi: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- 3 esitäytettyä kynää ja 6 injektioneulaa (tyyppi: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://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 50–250 mikrogramman annoksia. Samaa kynää voidaan käyttää kahdesti, mikäli kahden annoksen yhteenlaskettu määrä on alle 250 mikrogrammaa. 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.

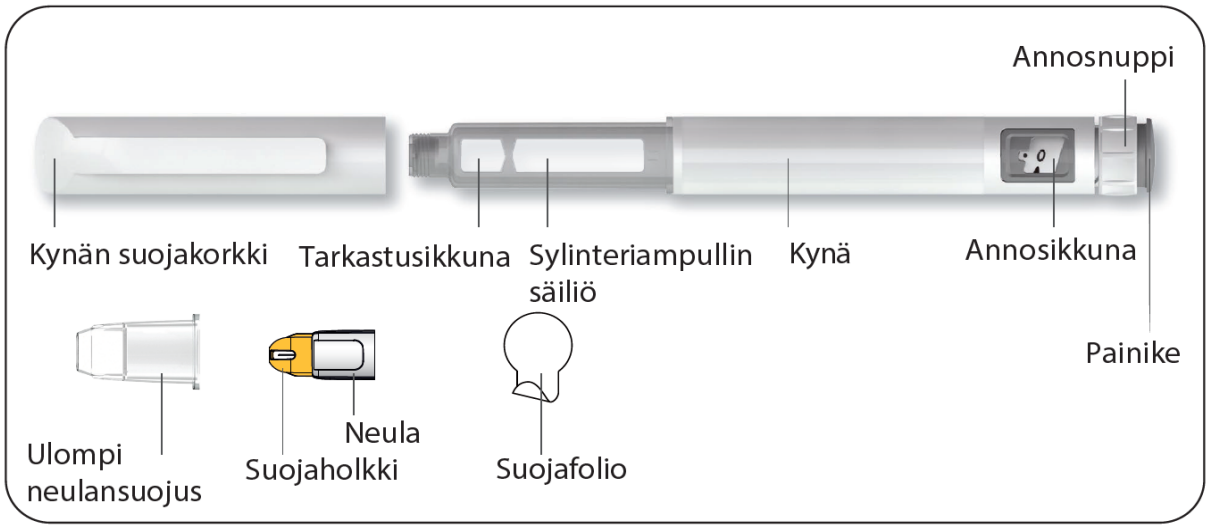
Säilytä kynää ulkopakkauksessa jääkaapissa.
Poista kynä jääkaapista 15 minuuttia ennen pistämistä, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi.
Etsi pistämistä varten hyvin valaistu rauhallinen paikka.

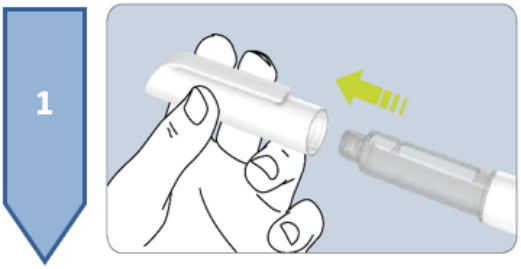
Tarvitset pistosta varten seuraavat tarvikkeet:
• esitäytetty Besremi-kynä
• neula (tyyppi: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
• alkoholipyyhe desinfiointiin (ei toimiteta pakkauksen mukana)
• valinnainen: laastari (ei toimiteta pakkauksen mukana).

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

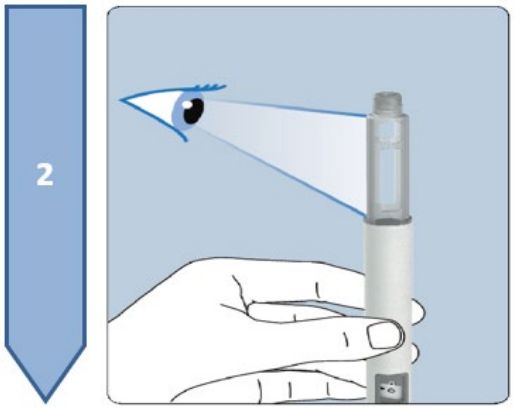
Älä käytä kynää, jos se näyttää vaurioituneen. Jos milloin tahansa kynän käytön aikana sinusta tuntuu, että olet saattanut vaurioittaa sitä (esim. pudottamalla sen tai käyttämällä sen käsittelyssä liikaa voimaa), älä jatka kynän käyttöä. Ota uusi kynä ja aloita alusta.

Besremi 250 mikrog esitäytetyn kynän kuvaus

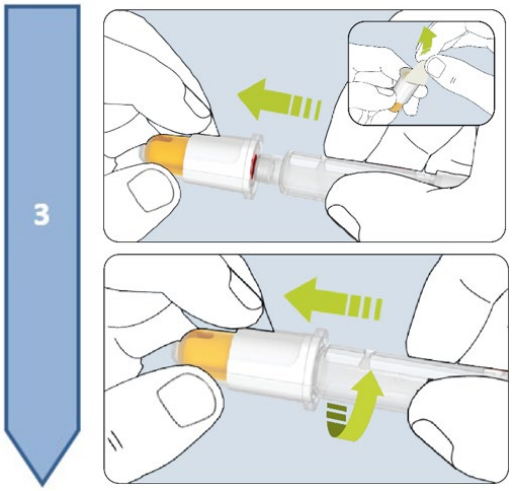




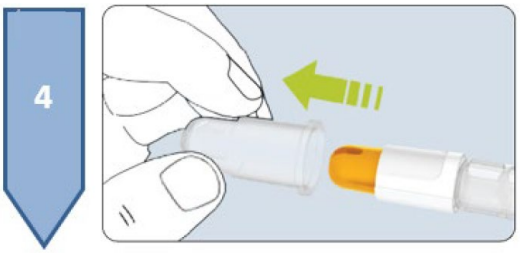
- Pese kätesi ennen Besremi-valmisteen käyttöä.
- Tarkasta, ettei valmiste ole vanhentunut.
- Poista kynän suojus.



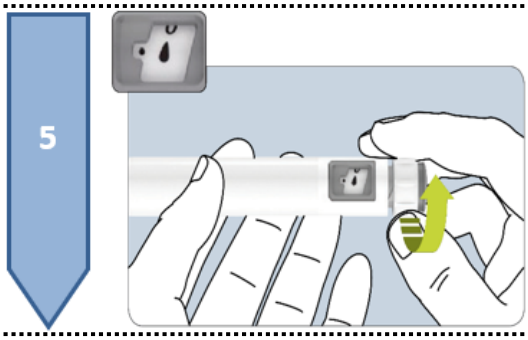
- Tarkasta liuos tarkastusikkunoiden kautta. Ne sijaitsevat sylinteriampullin säiliön sivuilla.
- Älä käytä kynää, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hiutaleita tai se on muunvärinen kuin väritön tai hieman kellertävä.



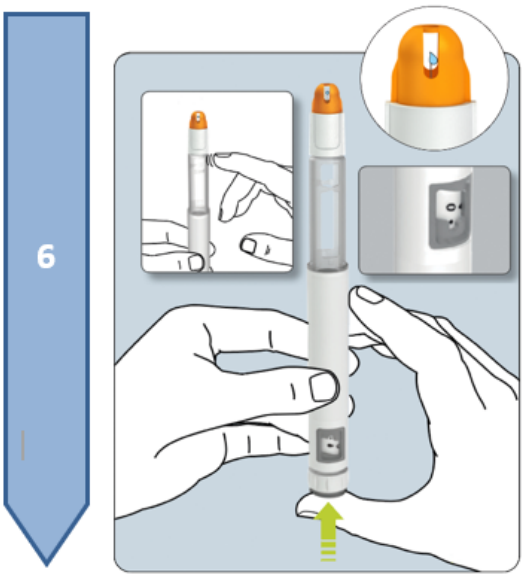
- Ota uusi neula ja poista suojafolio.
- Aseta kynä suoraan keskelle neulaa niin, ettei se pääse taipumaan.
- Varmista, että se on kiinnittynyt tukevasti.
- Kierrä neula kynään kiertämällä kynää varovasti painaen myötäpäivään, kunnes se pysähtyy.



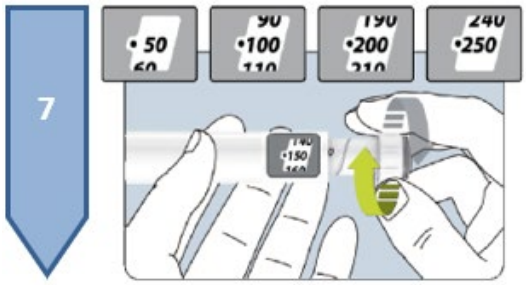
- Poista ulompi neulansuojus.
- Älä laita ulompaa neulansuojusta takaisin neulan päälle, ennen kuin olet pistänyt lääkkeen. Älä kosketa neulan kärkeä missään vaiheessa.
- Jos olet käyttänyt Besremi 250 mikrog esitäytettyä kynää kerran aiemmin ja käytät sitä toisen kerran, jatka suoraan vaiheeseen 7.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



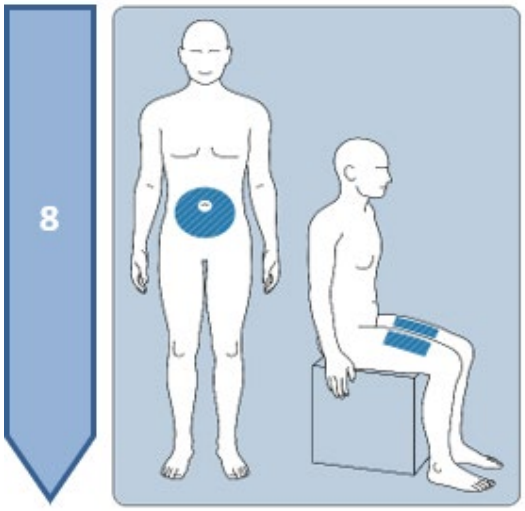
- Jos käytät kynää ensimmäistä kertaa, valmistele kynä pistosta varten kääntämällä annosnuppia, kunnes näet pisarakuvakkeen ja pisteen ikkunassa. Pisarakuvakkeen on oltava pisteen kanssa samalla tasolla annosikkunassa.



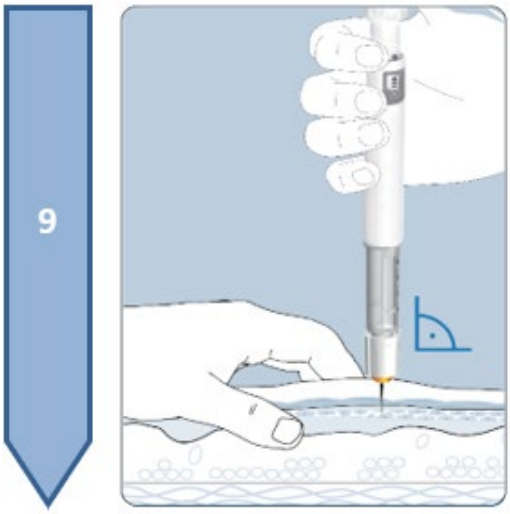
- Pitele kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja varmista, että annosikkuna on sinua kohti.
- Älä osoita neulalla omia tai kenenkään muun kasvoja päin.
- Napauta kynää (sylinteriampullin säiliötä) hellävaroin sormella niin, että mahdolliset ilmakuplat nousevat sylinteriampullin päähän.
- Paina painiketta peukalolla, kunnes ”0” asettuu samalle tasolle annosikkunan pisteen kanssa.
- Näet, että ikkunassa vaihtelevat pisarakuvake ja ”0”, ja kuulet hiljaisia napsahduksia painikkeen liikkuessa.
- Jos katsot neulan oranssin suojaholkin yläosassa olevan pienen raon läpi, 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.



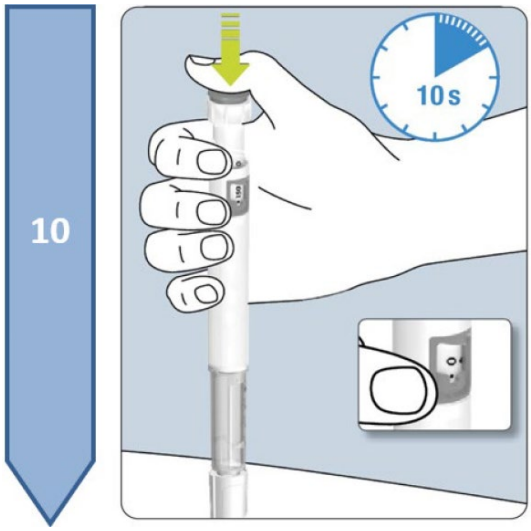
- Aseta lääkärin neuvoma annos annosnuppia kääntämällä, kunnes määrätty annos on näkyvissä. Valitun annoksen täytyy asettua samalle tasolle annosikkunan pisteen kanssa. Korjaa annosta tarvittaessa kääntämällä annosnuppia ylös- ja alaspäin.
- Jos et pysty asettamaan haluttua annosta nuppia kääntämällä,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



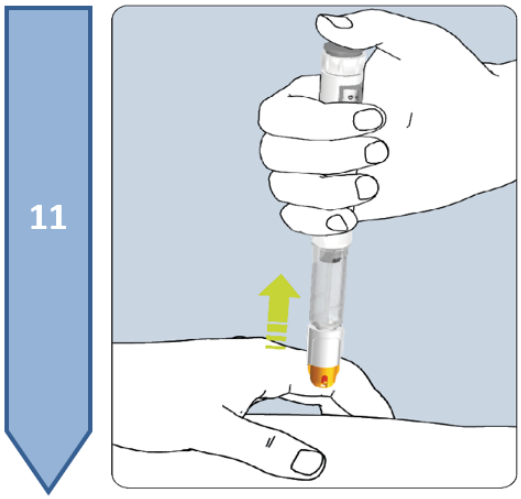
- Puhdista pistoskohdan iho alkoholipitoisella desinfiointipyyhkeellä ennen pistosta.
- Anna alueen kuivua ennen lääkkeen pistämistä.
- Lääke on pistettävä ihon alle. Lääkäri kertoo, mihin kohtiin voit pistää lääkkeen.
- Mahdollisia pistosalueita ovat vatsa (yli viiden senttimetrin päässä navasta) ja 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.



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



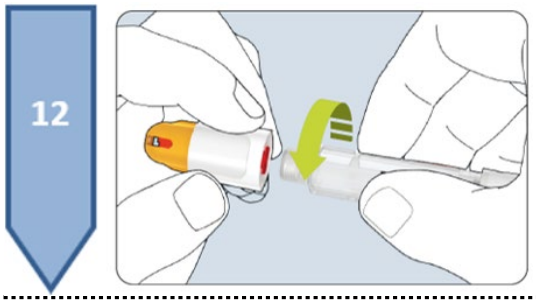
- Paina painike kokonaan pohjaan, kunnes ”0” on samalla tasolla annosikkunan pisteen kanssa.
- Hiljaisia napsahduksia ei enää kuulu, kun pistos on annettu kokonaan.
- Pidä annospainike painettuna ja anna neulan olla ihossa.
- Laske hitaasti kymmeneen. Älä nosta tai liikuta kynää pistoksen aikana.
- Jos neula poistetaan liian aikaisin, neulan kärjestä saattaa virrata liuosta. Tällöin täyttä annosta ei ole annettu.



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

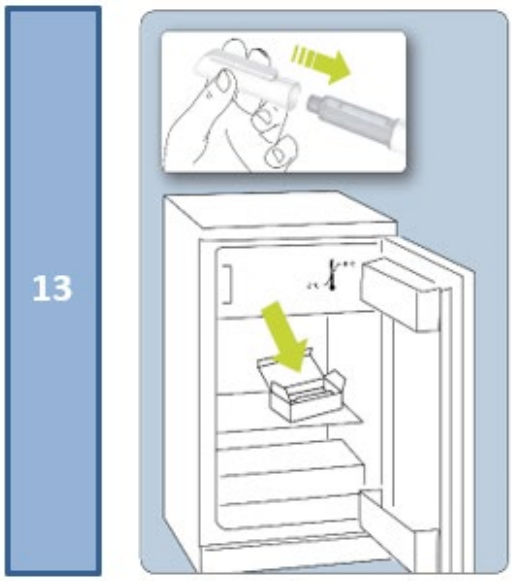
Huomaa:

- Oranssi 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.



- Kierrä neula irti kiertämällä kynää vastapäivään ja hävitä se asianmukaisesti.

Huomaa:
- Kun neula on kierretty irti, toinen punainen lukituksen osoitin peittää lisäsuojana neulan pohjan.



Huomaa: Laita kynän suojakorkki tukevasti takaisin kynän päälle.

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 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 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 kehittyy 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 kehittyy 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)
- vortioksetiini 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 polysorbaatti 80:tä
Tämä lääkevalmiste sisältää 0,025 mg polysorbaatti 80:tä per 0,5 ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

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, siinäkään 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 kymmenestätuhannesta):
- sokeus
- hengitysvaikeudet, mukaan lukien hengenahdistus, yskä ja rintakipu, jotka voivat johtua keuhkoinfiltraatiosta, keuhkokuumeesta, keuhkoverenpainetaudista (sydämestä 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: gammaglutamyylitransferaasiksi (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 (näkyy 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 rauhasten (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.

<u>Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta):</u>
- herpesinfektio tai sen uusiutuminen, bakteeri-infektio
- verihiutalemäärän kasvu
- kilpirauhasen autoimmuunisairaus, 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), kiertohuimaus
- 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 kutsut 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.

<u>Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):</u>
- 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 kymmenestätuhannesta):
- idiopaattinen tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura (mustelmien syntyminen aiempaa useammin, verenvuoto, vähentynyt verihiutaleiden 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 esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avattua 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.

Älä käytä tätä lääkettä, jos esitäytetty kynä näyttää vaurioituneen, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hiutaleita 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 esitäytetty 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 natriumasetaatti, väkevä etikkahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Bentsyylialkoholi, polysorbaatti 80 ja natrium: ks. kohta 2 ”Besremi sisältää bentsyylialkoholia”, ”Besremi sisältää polysorbaatti 80:tä” ja ”Besremi sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Besremi toimitetaan liuoksena (injektioneste) esitäytetyssä kynässä. Yhdessä esitäytetyssä kynässä on 0,5 ml liuosta. Saatavilla olevissa pakkauksissa on:
- 1 esitäytetty kynä ja 2 injektioneulaa (tyyppi: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Itävalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://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. Samaa kynää voidaan käyttää kahdesti, mikäli kahden annoksen yhteenlaskettu määrä on alle 500 mikrogrammaa. Lääkäri kertoo sinulle, minkä annoksen tarvitset. Merkitse pistospäivät ja annokset muistiin lääkärin ohjeiden mukaisesti.

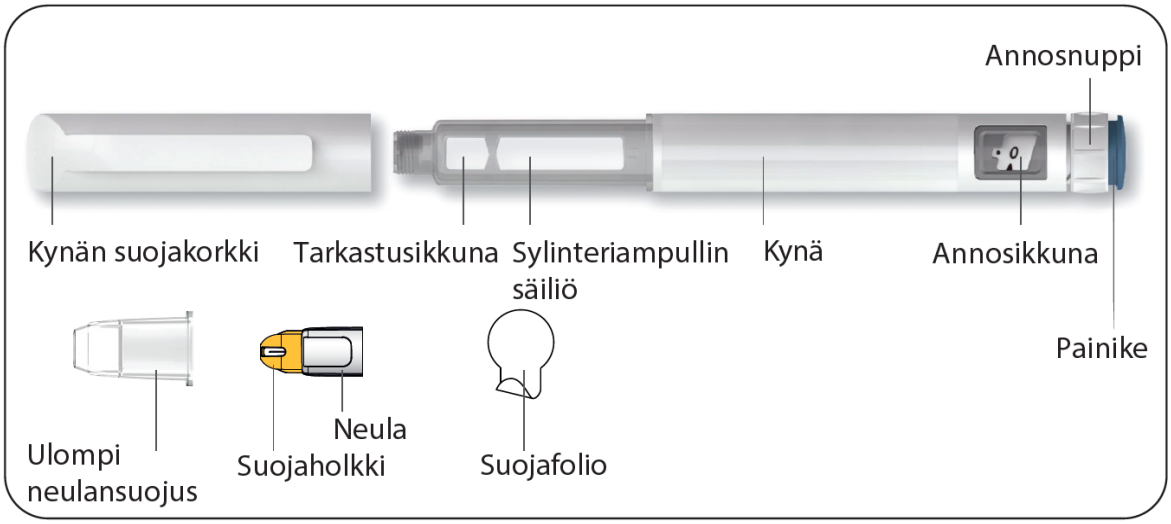
Säilytä kynää ulkopakkauksessa jääkaapissa.
Poista kynä jääkaapista 15 minuuttia ennen pistämistä, jotta liuos lämpenee huoneenlämpöiseksi.
Etsi pistämistä varten hyvin valaistu rauhallinen paikka.

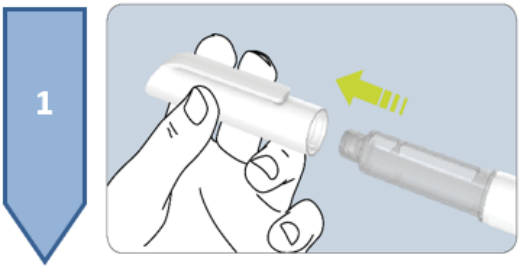
Tarvitset pistosta varten seuraavat tarvikkeet:
• esitäytetty Besremi-kynä
• neula (tyyppi: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
• alkoholipyyhe desinfiointiin (ei toimiteta pakkauksen mukana)
• valinnainen: laastari (ei toimiteta pakkauksen mukana).

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

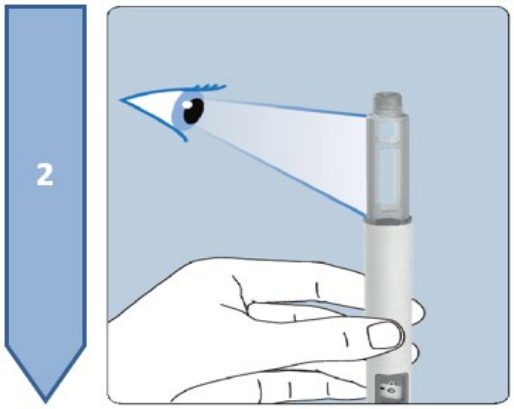
Älä käytä kynää, jos se näyttää vaurioituneen. Jos milloin tahansa kynän käytön aikana sinusta tuntuu, että olet saattanut vaurioittaa sitä (esim. pudottamalla sen tai käyttämällä sen käsittelyssä liikaa voimaa), älä käytä sitä enää. Ota uusi kynä ja aloita alusta.

Besremi 500 mikrog esitäytetyn kynän kuvaus

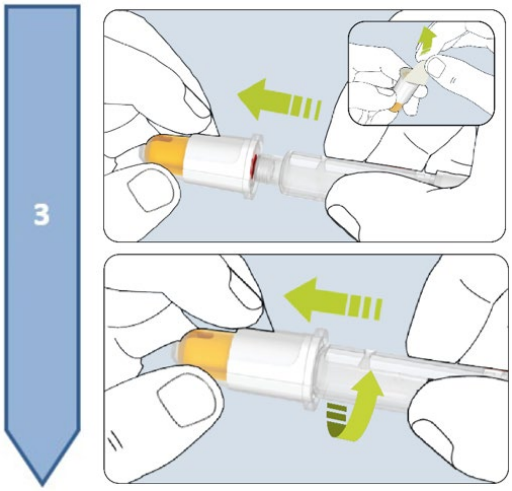




- Pese kätesi ennen Besremi-valmisteen käyttöä.
- Tarkasta, ettei valmiste ole vanhentunut.
- Poista kynän suojus.

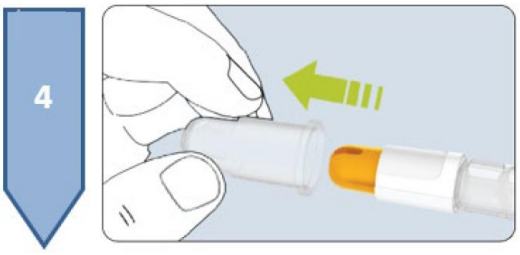


- Tarkasta liuos tarkastusikkunoiden kautta. Ne sijaitsevat sylinteriampullin säiliön sivuilla.
- Älä käytä kynää, jos liuos on sameaa, siinä on hiukkasia tai hiutaleita tai se on muunvärinen kuin väritön tai hieman kellertävä.

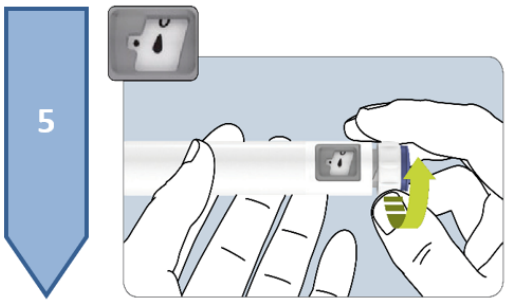


- Ota uusi neula ja poista suojafolio.
- Aseta kynä suoraan keskelle neulaa niin, ettei se pääse taipumaan.
- Varmista, että se on kiinnittynyt tukevasti.

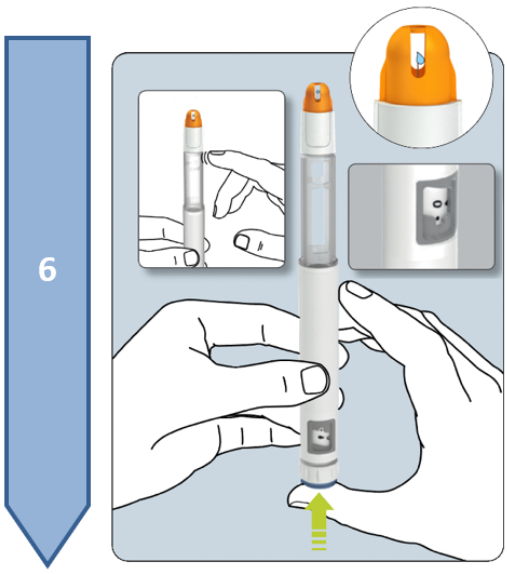
- Kierrä neula kynään kiertämällä kynää varovasti painaen myötäpäivään, kunnes se pysähtyy.



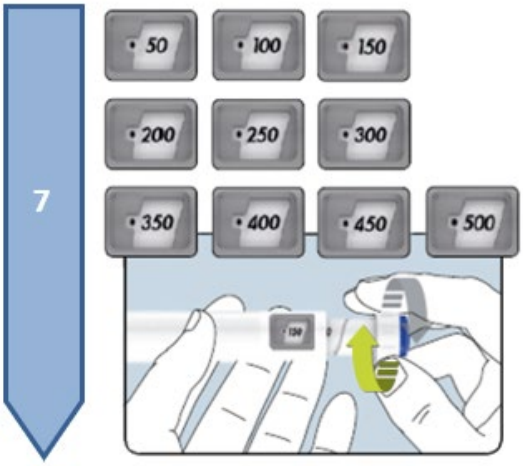
- Poista ulompi neulansuojus.
- Älä laita ulompaa neulansuojusta takaisin neulan päälle, ennen kuin olet pistänyt lääkkeen. Älä kosketa neulan kärkeä missään vaiheessa.
- Jos olet käyttänyt Besremi 500 mikrog esitäytettyä kynää kerran aiemmin, jatka suoraan vaiheeseen 7.
- Jos käytät kynää ensimmäistä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



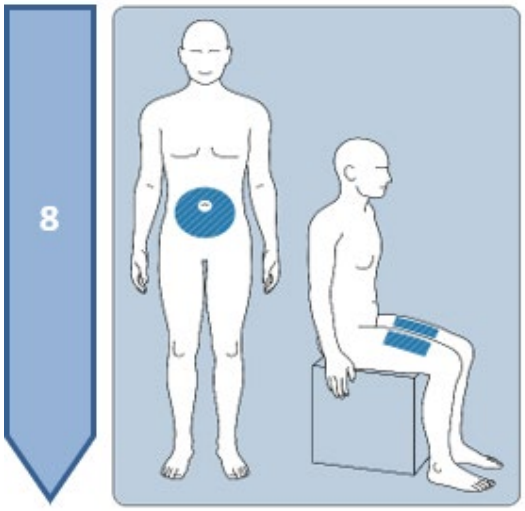
- Jos käytät kynää ensimmäistä kertaa, valmistele kynä pistosta varten kääntämällä annosnuppia, kunnes näet pisarakuvakkeen ja pisteen ikkunassa. Pisarakuvakkeen on oltava pisteen kanssa samalla tasolla annosikkunassa.



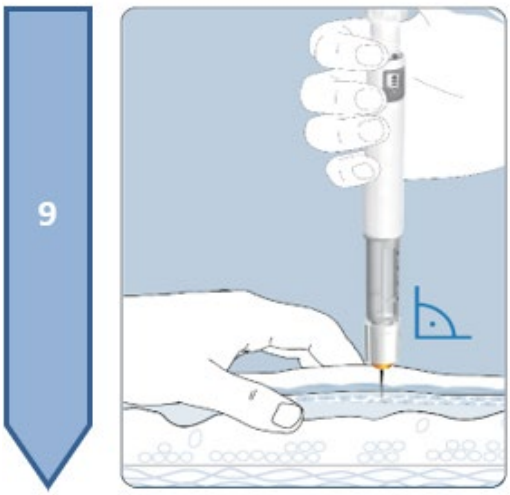
- Pitele kynää niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja varmista, että annosikkuna on sinua kohti.
- Älä osoita neulalla omia tai kenenkään muun kasvoja päin.
- Napauta kynää (sylinteriampullin säiliötä) hellävaroin sormella niin, että mahdolliset ilmakuplat nousevat sylinteriampullin päähän.
- Paina painiketta peukalolla, kunnes ”0” asettuu samalle tasolle annosikkunan pisteen kanssa.
- Näet, että ikkunassa vaihtelevat pisarakuvake ja ”0”, ja kuulet hiljaisia napsahduksia painikkeen liikkuessa.
- Jos katsot neulan oranssin suojaholkin yläosassa olevan pienen raon läpi, 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.



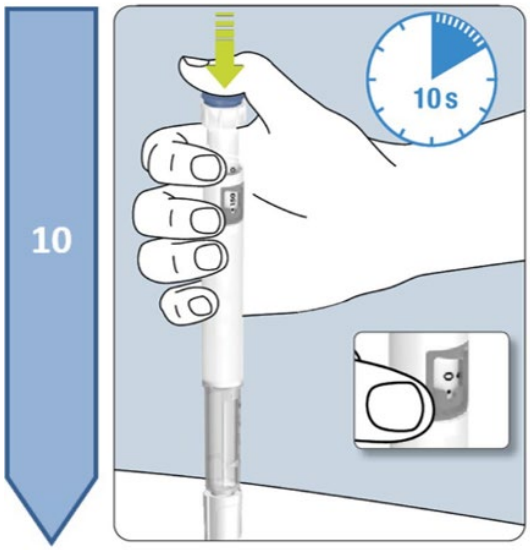
- Aseta lääkärin neuvoma annos annosnuppia kääntämällä, kunnes määrätty annos on näkyvissä. Valitun annoksen täytyy asettua samalle tasolle annosikkunan pisteen kanssa. Korjaa annosta tarvittaessa kääntämällä annosnuppia ylös- ja alaspäin.
- Jos et pysty asettamaan haluttua annosta nuppia kääntämällä,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



- 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.

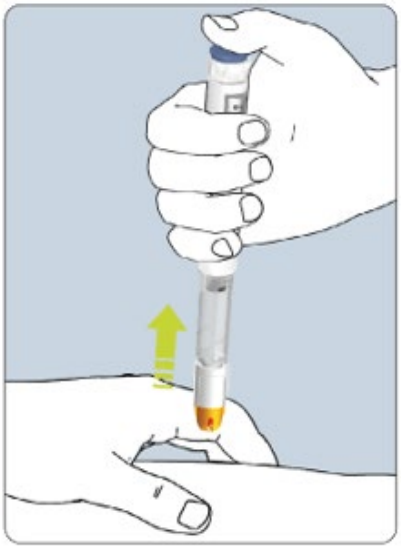


- Pitele kynää niin, että näet annosikkunan ja etiketin pistoksen antamisen aikana.
- Purista peukalon ja etusormen väliin ihopoimu.
- Työnnä neula ihoon 90 asteen kulmassa, kunnes neulan oranssia suojaholkkia ei enää näy.



- Paina painike kokonaan pohjaan, kunnes ”0” on samalla tasolla annosikkunan pisteen kanssa.
- Hiljaisia napsahduksia ei enää kuulu, kun pistos on annettu kokonaan.
- Pidä annospainike painettuna ja anna neulan olla ihossa.
- Laske hitaasti kymmeneen. Älä nosta tai liikuta kynää pistoksen aikana.
- Jos neula poistetaan liian aikaisin, neulan kärjestä saattaa virrata liuosta. Tällöin täyttä annosta ei ole annettu.

11

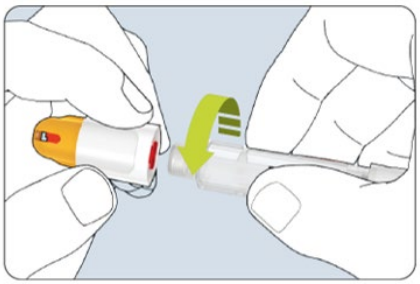


- Poista neula varovasti ihosta vetämällä suoraan ylöspäin.
- Pidä pistoskohta puhtaana, kunnes pieni pistohaava on sulkeutunut. Aseta kohtaan tarvittaessa laastari.

Huomaa:

- Oranssi 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

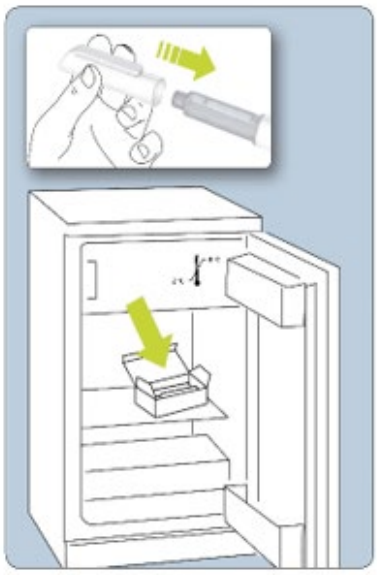


- Kierrä neula irti kiertämällä kynää vastapäivään ja hävitä se asianmukaisesti.

Huomaa:

- Kun neula on kierretty irti, toinen punainen lukituksen osoitin peittää lisäsuojana neulan pohjan.

13



Huomaa: Laita kynän suojakorkki tukevasti takaisin kynän päälle.

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 kynä käytön jälkeen paikallisten säädösten tai lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.