

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Mindegyik 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll 250 mikrogramm ropeginterferon alfa-2b-t tartalmaz fehérjetartalom alapján meghatározva, ami 500 mikrogramm/ml-nek felel meg.

Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Mindegyik 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll 500 mikrogramm ropeginterferon alfa-2b-t tartalmaz fehérjetartalom alapján meghatározva, ami 1000 mikrogramm/ml-nek felel meg.

A hatáserősség a peginterferon alfa-2b molekula interferon alfa-2b részének mennyiségét jelzi, a pegiláció figyelembe vétele nélkül.

A ropeginterferon alfa-2b az interferon alfa-2b fehérje rekombináns DNS technológiával, *Escherichia coli* sejtekben előállított, metoxipolietilén-glikollal (mPEG-gel) pegilált kovalens konjugátuma.

A gyógyszer hatása nem hasonlítható össze más, azonos terápiás osztályba tartozó pegilált vagy nem pegilált protein hatásával (lásd 5.1 pont).

Ismert hatású segédanyag

Az előretöltött injekciós toll milliliterenként 10 mg benzil-alkoholt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (injekció).

Átlátszó, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Besremi tünetekkel járó splenomegalia nélküli polycythaemia vera kezelésére javallott monoterápiában felnőtt betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a betegség kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

Adagolás

Titrálási fázis

A dózist egyénileg kell titrálni, a javasolt kezdő dózis 100 mikrogramm (vagy más citoreduktív kezelésben is részesülő betegeknél 50 mikrogramm). A dózist fokozatosan, kéthetente 50 mikrogrammmal kell emelni (ezzel párhuzamosan a citoreduktív kezelést fokozatosan csökkenteni kell, szükség szerint) a hematológiai paraméterek stabilizálódásáig (hematokrit < 45%, thrombocytaszám < $400 \times 10^9/l$ és leukocytaszám < $10 \times 10^9/l$). A javasolt maximális dózis kéthetente egyszer 500 mikrogramm. A vér hiperviszkozitásának normalizálásához sürgősségi kezelésként akár phlebotomiára is szükség lehet.

Fenntartó fázis

Azt a dózist, amely mellett a hematológiai paraméterek stabilizálódtak, legalább 1,5 éven keresztül fenn kell tartani, kéthetente egyszeri adagolással. Ezt követően a dózis módosítható és/vagy az adagolási intervallum meghosszabbítható akár négy hétre is, ahogy a beteg számára megfelelő.

Ha a kezelés során nemkívánatos események lépnek fel, akkor az alkalmazott dózist csökkenteni kell, vagy a kezelést átmenetileg, a nemkívánatos esemény megszűnéséig fel kell függeszteni, és a továbbiakban egy, a nemkívánatos eseményt okozónál alacsonyabb dózissal kell újakezdeni. A hematológiai paraméterek (hematokrit, thrombocytaszám vagy leukocytaszám) emelkedésének észlelése esetén az adagot és/vagy az adagolás gyakoriságát személyre szabottan kell módosítani.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Kompenzált (azaz Child–Pugh A stádiumú) májcirrhosisban szenvedő betegeknél más pegilált interferon alfa készítmény (pegilált interferon alfa-2a) alkalmazása biztonságosnak bizonyult. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő felnőtt betegek esetén nincs szükség a ropeginterferon alfa-2b dózisának módosítására.

Az interferon alfa alkalmazását nem vizsgálták dekompenzált (azaz Child–Pugh B vagy C stádiumú) májcirrhosisban szenvedő betegekben, és alkalmazása ilyen betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A ropeginterferon alfa-2b kezelésben részesülő betegeknél emelkedett májenzimszinteket figyeltek meg. Ha a májenzimszint emelkedés progresszív és klinikailag jelentős, akkor az adagot csökkenteni kell. Ha a dóziscsökkentés ellenére a májenzimszint emelkedés progresszív és klinikailag jelentős marad vagy májdekompensáció jelei lépnek fel, akkor a kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Más interferon alfa gyógyszerkészítmények (pegilált interferon alfa-2a és pegilált interferon alfa-2b) farmakokinetikai profilját értékelték vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Enyhe (GFR 60–89 ml/perc), illetve közepesen súlyos (GFR 30–59 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél nincs szükség a ropeginterferon alfa-2b dózisának módosítására. Súlyos (GFR 15–29 ml/perc) vesekárosodásban javasolt a ropeginterferon alfa-2b kezdő adagjának 50 mikrogrammra történő csökkentése. A ropeginterferon alfa-2b alkalmazása végstádiumú vesebetegségben (GFR < 15 ml/perc) szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Idősek

A terápia kezdetén idős betegeknél nincs szükség a ropeginterferon alfa-2b javasolt kezdő dózisának módosítására (lásd 5.2 pont).

Túlsúlyos vagy sovány betegek

A ropeginterferon alfa-2b farmakokinetikai profilját nem határozták meg túlsúlyos, illetve sovány betegeknél. Az ilyen betegeknél nincs ropeginterferon alfa-2b dózismódosításra vonatkozó ajánlás.

Gyermekek és serdülők

A Besremi biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra. A gyógyszer hosszú távú kezelésre szolgál, és a subcutan injekciót beadhatja orvos, ápoló, családtag vagy a beteg maga is, ha kellő gyakorlatot szerzett az előretöltött injekciós toll

használatában. A betegtájékoztatóban szereplő, a felhasználásra vonatkozó útmutatásokat be kell tartani.

A javasolt beadási hely a has területe a köldök körüli 5 cm-es sugarú körön kívül, illetve a comb. Irritált, piros, véraláfutásos, fertőzött vagy heges bőrbe nem szabad beadni. Az injekciós tollon 50 mikrogrammos lépésként állíthatók be az adagok 50 és 250 mikrogramm, illetve 50 és 500 mikrogramm között.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Fennálló, hagyományos kezeléssel nem karbantartható pajzsmirigybetegség
- Fennálló vagy a kórtörténetben szereplő súlyos pszichiátriai betegségek, különösen a súlyos depresszió, az öngyilkossági gondolatok vagy az öngyilkossági kísérlet
- Súlyos fennálló cardiovascularis betegség (például nem kontrollált magasvérnyomás, pangásos szívelégtelenség (\geq NYHA 2 stádiumú), súlyos arrhythmia, jelentős coronariastenosis, instabil angina), közelmúltban lezajlott stroke vagy myocardialis infarctus
- Fennálló vagy a kórtörténetben szereplő autoimmun betegség
- Immunszupprimált transzplantált betegek
- Telbivudinnal való kombináció (lásd 4.5 pont)
- Dekompenzált májcirrhosis (Child–Pugh B vagy C)
- Végstádiumú vesebetegség (GFR < 15 ml/perc)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Dózistitrálási fázis

A ropeginterferon alfa-2b-kezelés titrálási fázisa alatt javasolt adagolás (lásd 4.2 pont) mellett lassabban alakul ki az egyéni optimális dózis, mint a hidroxikarbamid esetében. Egy polycythaemia verában szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatban a ropeginterferon alfa-2b egyéni titrálási fázisának végét átlagosan körülbelül 3,7 hónap alatt érték el, a hidroxikarbamid esetében ez az idő 2,6 hónap volt. Emiatt azoknál a betegeknél, akiknél a thrombosis és a vérzés megelőzése érdekében az emelkedett vérsejtszámok gyors csökkenésére van szükség, más készítmények (például hidroxikarbamid) alkalmazása előnyösebb lehet.

A titrálási fázis alatt nem teljesen ismert a készítmény alapbetegség okozta cardiovascularis és thromboemboliás kockázatot csökkentő hatása. A betegeket szorosan monitorozni kell, különösen a titrálási fázisban. Rendszeres teljes vérkép, hematokrit, fehérvérsejtszám és thrombocytaszám meghatározást kell végezni még az egyéni optimális dózis beállítása után is. A vér hiperviszkozitásának normalizálásához sürgősségi kezelésként akár phlebotomiára is szükség lehet.

Endokrin rendszer

A ropeginterferon alfa-2b-kezelés megkezdése előtt az esetlegesen fennálló pajzsmirigybetegséget a hagyományos módon kezelni kell és be kell állítani (lásd 4.3 pont). Ha a betegnél a ropeginterferon alfa-2b-kezelés alatt a pajzsmirigyműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, akkor meg kell mérni a pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH) szintjét. Ha a TSH-szint a normál tartományon belül tartható, akkor a kezelés folytatható.

Más interferon alfa gyógyszeres kezelés mellett diabetes mellitus előfordulását figyelték meg (lásd 4.8 pont). A gyógyszerrel nem hatásosan kontrollálható cukorbetegségben szenvedő betegeknél a

ropeginterferon alfa-2b-kezelés nem kezdhető meg. Ha ez az állapot a kezelés alatt alakul ki, és nem kontrollálható gyógyszerrel, akkor a ropeginterferon alfa-2b-kezelést le kell állítani.

Központi idegrendszer

A klinikai fejlesztési program során ropeginterferon alfa-2b-vel kezelt néhány betegeknél központi idegrendszeri hatásokat, legfőképpen depressziót figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Más interferon alfa gyógyszerkészítmények alkalmazása mellett egyéb központi idegrendszeri hatásokat, mint például öngyilkossági gondolatokat, öngyilkossági kísérletet, agressziót, bipoláris zavart, mániát és zavartságot is megfigyeltek. A betegeknél fokozottan figyelni kell a pszichiátriai betegségek tüneteit, és tünetek jelentkezése esetén a kezelőorvosnak meg kell fontolnia azok kezelését. A pszichiátriai tünetek súlyosbodása esetén javasolt a ropeginterferon alfa-2b-kezelés felfüggesztése. A ropeginterferon alfa-2b-t tilos súlyos pszichiátriai kórképek, különösen súlyos depresszió és öngyilkossági gondolatok fennállása, öngyilkossági kísérlet, illetve ezek múltbeli előfordulása esetén alkalmazni (lásd 4.3 pont).

Szív- és érrendszer

Az interferon alfa-kezelés mellett kardiológiai eseményekről, például cardiomyopathiáról, myocardialis infarctusról, pitvarfibrillációról és ischaemiás coronariabetegségről számoltak be (lásd 4.8 pont). A jelenleg vagy korábban cardiovascularis betegségben szenvedő betegeket a ropeginterferon alfa-2b-kezelés alatt fokozottan kell monitorozni. A gyógyszerkészítmény alkalmazása ellenjavallt súlyos fennálló cardiovascularis betegség esetén, illetve nemrég lezajlott stroke vagy myocardialis infarctus után (lásd 4.3 pont).

Légzőrendszer

Az interferon alfa-kezelés mellett ritkán légzőrendszeri megbetegedéseket, úgy mint tüdőinfiltrációt, pneumonitist, pneumoniát vagy pulmonalis artériás hypertoniát figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Légzőrendszeri tünetek jelentkezése esetén a beteget szorosan monitorozni kell, és szükség esetén a ropeginterferon alfa-2b-kezelést fel kell függeszteni.

Látórendszer

Az interferon alfa-kezelés mellett ritkán súlyos szembetegségeket, mint például retinopathiát, retinavérzést, retinaexsudatumot, retinaleválást és akár vaksághoz vezető retinaartéria vagy retinavéna elzáródást figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A ropeginterferon alfa-2b-kezelés előtt és alatt szemészeti vizsgálatokra van szükség, különösen diabetes mellitus vagy hypertonia okozta retinopathiában szenvedő betegeknél. Ha a beteg részleges vagy teljes látásvesztésről vagy bármilyen más szemészeti tünetről számol be, akkor azonnal szemészeti vizsgálatot kell végezni. Új szembetegség kialakulása vagy a meglévő rosszabbodása esetén meg kell fontolni a ropeginterferon alfa-2b-kezelés felfüggesztését.

Akut túlérzékenység

Más interferon alfa gyógyszerkészítményekkel végzett kezelés mellett ritkán súlyos, akut túlérzékenységi reakciókról (például urticariáról, angiooedemáról, bronchoconstrictióról, anaphylaxisról) számoltak be. Ilyen esetekben a ropeginterferon alfa-2b-kezelést fel kell függeszteni, és azonnal megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. Átmeneti kiütések esetén nem kell megszakítani a kezelést.

Májfunkció

Az interferon alfa-kezelés mellett esetlegesen jelentős mértékű májenzimszint emelkedéssel járó hepatotoxicitásról számoltak be. A hepatitis C vírusfertőzésben szenvedő betegek körében más interferon alfa készítmények használata mellett májelégtelenség kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont).

A ropeginterferon alfa-2b-kezelés mellett a GPT(ALAT) (a normál érték felső határának háromszorosát elérő vagy meghaladó), a GOT(ASAT) (a normál érték felső határának háromszorosát elérő vagy meghaladó), a GGT (a normál érték felső határának háromszorosát elérő vagy meghaladó) és a bilirubinszint (a normál érték felső határának kétszeresét meghaladó) emelkedéséről számoltak be. Ezek a szintemelkedések többségében átmenetiek voltak és a kezelés első éve során fordultak elő. Hosszú távú ropeginterferon alfa-2b-kezelést követően májbetegségekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A májenzimszinteket és a májfunkciót a hosszú távú ropeginterferon alfa-2b-kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell. A ropeginterferon alfa-2b-kezelést fel kell függeszteni, ha a dóziscsökkentés ellenére a májenzimszintek progresszív és klinikailag jelentős emelkedése észlelhető. Ha a betegnél a májműködés dekompenzációjára utaló tünetek alakulnak ki, akkor a ropeginterferon alfa-2b-kezelést fel kell függeszteni. A ropeginterferon alfa-2b alkalmazása dekompenzált májcirrhosis esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Vesefunkció

A kezdő adagtól, illetve a vesekárosodás mértékétől függetlenül a betegeket monitorozni kell. Ha a kezelés alatt a vesefunkció csökken, akkor a ropeginterferon alfa-2b-kezelést abba kell hagyni. A ropeginterferon alfa-2b alkalmazása végstádiumú vesebetegség esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Fogászati és periodontális betegségek

Más interferon alfa gyógyszerkészítmények alkalmazása mellett akár fogvesztéssel is járó fog- és periodontális betegségek kialakulásáról is beszámoltak (lásd 4.8 pont). Ezenkívül a hosszú távú ropeginterferon alfa-2b-kezelés alatt kialakuló szájszárazság is káros hatással lehet a fogakra és a szájnyálkahártyára. A betegeknek javasolt a napi kétszeri alapos fogmosás és a rendszeres fogászati vizsgálat.

Bőrbetegségek

A ropeginterferon alfa-2b használata mellett bőrbetegségek (pruritus, alopecia, kiütés, erythema, psoriasis, xeroderma, acneiform dermatitis, hyperkeratosis, hyperhidrosis) is előfordulhatnak. Ilyen bőrbetegségek megjelenése vagy súlyosbodása esetén mérlegelni kell a kezelés leállítását.

Segédanyagok

A Besremi benzil-alkoholt tartalmaz.

Nagy mennyiségben csak körültekintéssel alkalmazható, és csak akkor, ha elengedhetetlenül szükséges, különösen máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél, az akkumuláció és a toxicitás kockázata miatt (metabolikus acidózis).

A Besremi kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A ropeginterferon alfa-2b metabolizmusát feltehetőleg a fehérjelebontásban részt vevő enzimek végzik. A ropeginterferon alfa-2b felszívódásában, eloszlásában és eliminációjában a transzport proteinek részvételének mértéke nem ismert. Kimutatták, hogy az interferon alfa befolyásolja a citokróm P450 (CYP) CYP1A2 és CYP2D6 izoenzimeket.

A ropeginterferon alfa-2b-vel interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Más pegilált interferon alfa készítményekkel végzett interakciós vizsgálatok

Pegilált interferon alfa-2a és telbivudin egyidejű alkalmazása hepatitis B-vel fertőzött betegeknél fokozta a perifériás neuropathia kockázatát. A telbivudin és ropeginterferon alfa-2b együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Négy héten keresztül heti egyszeri 180 mikrogramm pegilált interferon alfa-2a egészséges férfiaknál történő alkalmazása nem gyakorolt semmilyen hatást a mefenitoin, a dapszon, a debrizokvin és a tolbutamid farmakokinetikai profiljára, ami arra utal, hogy a pegilált interferon alfa-2a nincs hatással a citokróm P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 és 2D6 izoenzimek *in vivo* metabolikus aktivitására. Ugyanebben a vizsgálatban a (CYP1A2 szubsztrát) teofillin AUC értékének 25%-os növekedését figyelték meg, ami arra utal, hogy a pegilált interferon alfa-2a a CYP1A2 inhibitora.

Pegilált interferon alfa-2b és tolbutamid (CYP2C9 szubsztrát), midazolám (CYP3A4 szubsztrát), illetve dapszon (N-acetiltranszferáz szubsztrát) egyidejű alkalmazásakor nem észleltek szignifikáns interakciót, koffein (CYP1A2 szubsztrát) és dezipramin (CYP2D6 szubsztrát) egyidejű alkalmazása mellett viszont mérsékelten fokozódott a koffein- és a dezipraminexpozíció.

Ezért a ropeginterferon alfa-2b CYP1A2 szubsztrátokkal történő egyidejű alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni, különösen a szűkebb terápiás szélességgel rendelkező szerek, például a teofillin vagy a metadon esetén. Ugyanúgy elővigyázatosság javasolt a CYP2D6 szubsztrátok (például vortioxetin, riszperidon) ropeginterferon alfa-2b-vel történő kombinációja esetén. A ropeginterferon alfa-2b gátolhatja a CYP1A2 és a CYP2D6 enzimeket, ezáltal fokozódhat a vérben a fenti gyógyszerkészítmények koncentrációja.

A CYP2C9/19, a CYP3A4 vagy az N-acetiltranszferáz enzimen keresztül metabolizálódó gyógyszerek készítményekkel történő egyidejű alkalmazás esetén nincs szükség a ropeginterferon alfa-2b dózisének módosítására.

A ropeginterferon alfa-2b más potenciálisan myeloszuppresszív/kemoterápiás szerekkel történő egyidejű alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni.

Narkotikumok, hipnotikumok vagy szedatívumok ropeginterferon alfa-2b-vel történő egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nőknek a ropeginterferon alfa-2b-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, kivéve, ha kezelőorvosukkal máshogyan nem beszélnek meg.

Terhesség

Az interferon alfa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Mivel a ropeginterferon alfa-2b azonos hatású lehet, a Besremi alkalmazása terhesség alatt, illetve fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél nem javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ropeginterferon alfa-2b kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel tápláltcsecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Besremi alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, illetve a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A ropeginterferon alfa-2b-kezeléssel kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre a női vagy a férfi termékenységet befolyásoló hatásokra vonatkozó adatok.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Besremi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknek, akik a Besremi-kezelés alatt szédülést, szomnolenciát vagy hallucinációkat tapasztalnak (lásd 4.8 pont), kerülniük kell a gépjárművezetést és a gépek kezelését.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a leukopenia (20,2%), a thrombocytopenia (18,5%), az arthralgia (13,5%), a fáradékonyság (12,4%), az emelkedett gammaglutamiltranszferáz-szint (11,2%), az influenzaszerű betegség (11,2%), a myalgia (10,7%), az anaemia (9,6%), az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (8,4%), a neutropenia (7,9%), a pyrexia (7,9%), az emelkedett aszpartátaminotranszferáz-szint (7,3%), a pruritus (6,8%), a végtagfájdalom (6,7%), az alopecia (6,7%), a fejfájás (6,2%), a diarrhoea (5,7%), az injekció helyén kialakuló reakciók (5,6%), a hidegrázás (5,1%), és a szédülés (5,1%) voltak. Súlyos mellékhatás volt a depresszió (1,1%), a pitvarfibrilláció (1,1%) és az akut stressz zavar (0,6%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A ropeginterferon alfa-2b-vel 178, polycythaemia verában szenvedő felnőtt beteg körében végzett klinikai vizsgálat során a kezeléssel összefüggésben az alábbi mellékhatásokat jelentették. A mellékhatások az alábbi táblázatban szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva (nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert [a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg]).

| Szervrendszer | Gyakoriság | Mellékhatás |
|---|-----------------------|---|
| Fertőző betegségek és parazitaferőzések | <i>gyakori</i> | légtúti fertőzés, influenza, rhinitis, gombás bőrfertőzés |
| | <i>nem gyakori</i> | orális herpes, herpes zoster, orális candidiasis, sinusitis, oesophagealis candidiasis, vulvovaginalis gombafertőzés, hordeolum, onychomycosis |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | <i>nagyon gyakori</i> | leukopenia, thrombocytopenia |
| | <i>gyakori</i> | pancytopenia, neutropenia, anaemia |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | <i>nem gyakori</i> | sarcoidosis |
| | <i>nagyon ritka</i> | idiopathiás vagy thromboticus thrombocytopeniás purpura [#] |
| | <i>nem ismert</i> | Vogt–Koyanagi–Harada-betegség [#] , akut túlérzékenységi reakciók ^{##} |
| Endokrin betegségek és tünetek | <i>gyakori</i> | hypothyreosis, hyperthyreosis, thyroiditis |
| | <i>nem gyakori</i> | Basedow-kór, diabetes mellitus [#] |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | <i>gyakori</i> | hypertriglyceridaemia, csökkent étvágy |
| Pszichiátriai kórképek | <i>gyakori</i> | depresszió, agresszió [#] , insomnia, szorongás, megváltozott hangulat, hangulatingadozások, hangulatzavarok |
| | <i>nem gyakori</i> | öngyilkossági kísérlet [#] , öngyilkossági gondolatok [#] , zavart állapot [#] , akut stressz zavar, hallucinációk, emocionális distressz, idegesség, rémálmok, ingerlékenység |
| | <i>ritka</i> | bipoláris zavar [#] , mánia [#] |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | <i>gyakori</i> | fejfájás, szédülés, hypaesthesia, szomnolencia, paraesthesia |
| | <i>nem gyakori</i> | polineuropathia, perifériás motoros neuropathia, radiculopathia, migrén, mentális zavar, tremor, aura |

| | | |
|---|-----------------------|--|
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | <i>gyakori</i> | szemszárazság |
| | <i>nem gyakori</i> | retinavérzés [#] , retinaexudátum [#] , látászavar, csökkent látásélesség, homályos látás, ocularis diszkomfort, szemhéjkecéma |
| | <i>ritka</i> | retinopathia [#] , opticus neuropathia [#] , retinaartéria occlusio [#] , retinavéna occlusio [#] |
| | <i>nagyon ritka</i> | vakság [#] |
| | <i>nem ismert</i> | retinaleválás [#] |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei | <i>nem gyakori</i> | süketség, tinnitus, vertigo |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | <i>gyakori</i> | pitvarfibrilláció |
| | <i>nem gyakori</i> | myocardialis infarctus [#] , atrioventricularis blokk, intracardialis thrombus, aortabillentyű-elégtelenség, cardiovascularis betegség |
| | <i>ritka</i> | cardiomyopathia [#] , angina pectoris [#] |
| | <i>nagyon ritka:</i> | myocardialis ischaemia [#] |
| Érbetegségek és tünetek | <i>gyakori</i> | microangiopathia |
| | <i>nem gyakori</i> | Raynaud-jelenség, hypertonia, haematoma, kipirulás |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | <i>gyakori</i> | dyspnoea |
| | <i>nem gyakori</i> | pneumonitis, köhögés, epistaxis, torokirritáció |
| | <i>nagyon ritka</i> | tüdőinfiltratio [#] |
| | <i>nem ismert</i> | tüdőfibrosis [#] , pneumonia [#] , pulmonaris artériás hypertonia ^{#*} |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | <i>gyakori</i> | diarrhoea, nausea, hasi fájdalom, obstipatio, abdominalis distensio, szájszárazság |
| | <i>nem gyakori</i> | gastritis, hasfali rendellenességek, flatulencia, gyakori székletürítés, odynophagia, gingivavérzés |
| | <i>nem ismert</i> | fogbetegség [#] , periodontalis betegség [#] |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | <i>nagyon gyakori</i> | emelkedett gammaglutamiltranszferáz-szint |
| | <i>gyakori</i> | májbetegség, emelkedett alaninaminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartátaminotranszferáz-szint, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint |
| | <i>nem gyakori</i> | hepatotoxicitás, toxicus hepatitis, hepatomegalia, nem akut porphyria |
| | <i>ritka</i> | májelégtelenség [#] |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | <i>gyakori</i> | pruritus, alopecia, kiütés, erythema, psoriasis, xeroderma, acneiform dermatitis, hyperkeratosis, hyperhidrosis, bőrszárazság |
| | <i>nem gyakori</i> | fényérzékenységi reakció, a bőr hámlása, köröm dystrophia |
| | <i>nem ismert</i> | a bőr depigmentációja [#] |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | <i>nagyon gyakori</i> | arthralgia, myalgia |
| | <i>gyakori</i> | Sjögren-szindróma, arthritis, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, csontfájdalom, izomspasmus |
| | <i>nem gyakori</i> | izomgyengeség, nyakfájdalom, lágycsonti fájdalom |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | <i>nem gyakori</i> | haemorrhagiás cystitis, dysuria, sürgős vizelési inger, vizeletretenció |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos | <i>nem gyakori</i> | erectilis dysfunctio, haematospermia |

| | | |
|--|-----------------------|--|
| betegségek és tünetek | | |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | <i>nagyon gyakori</i> | influenzaszerű betegség, fáradékonyság |
| | <i>gyakori</i> | pyrexia, reakció az injekció beadási helyén, asthenia, hidegrázás, általános fizikális állapotromlás, erythema az injekció beadásának helyén |
| | <i>nem gyakori</i> | fájdalom vagy pruritus az injekció beadásának helyén, érzékenység az időjárásváltozásra |
| | <i>nem ismert</i> | nyelv hyperpigmentatio [#] |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | <i>gyakori</i> | pajzsmirigy-ellenes antitest pozitívitas, emelkedett TSH-szint, emelkedett testhőmérséklet, antinukleáris antitest pozitívitas, emelkedett laktátdehidrogenáz-szint a vérben, testtömegcsökkenés |
| | <i>nem gyakori</i> | emelkedett vérlemezkeszám, emelkedett húgysavszint a vérben, Coombs teszt pozitívitas |

[#]Más interferon alfa gyógyszerkészítményekkel történő kezelés során jelentett mellékhatások.

*Az interferon típusú gyógyszerekre jellemző mellékhatás, lásd alább a pulmonalis artériás hypertóniánál.

**például urticaria, angioedema, bronchoconstrictio vagy anaphylaxia.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A leggyakoribb mellékhatások

A ropeginterferon alfa-2b klinikai fejlesztési programja során leggyakrabban jelentett mellékhatások (a betegek száma, a mellékhatások előfordulási gyakorisága, súlyossági fokozata, a dózismódosítás szükségessége és a kimenetel alapján) összefoglalása az 1. táblázatban található.

1. táblázat A ropeginterferon alfa-2b-kezelés során leggyakrabban előforduló mellékhatások.

| MH > 10% PK | n (%) n = 178 | IR | ≥ 3-as CTCAE súlyossági fokozat n (%) | Dózis-csökkentés n (%) | Gyógyszerkészítmény megszakítása n (%) | A gyógyszerelés abbahagyása n (%) | Gyógyulás n (%) |
|---|------------------|------|--|---------------------------|---|--------------------------------------|--------------------|
| Leukopenia | 36 (20,2%) | 21,2 | 3 (8,3)* | 5 (13,9) | 4 (11,1) | n.j. | 8 (22,2) |
| Thrombocytopenia | 33 (18,5%) | 11,2 | 4 (12,1)* | 3 (9,1) | 2 (6,1) | n.j. | 6 (18,2) |
| Arthralgia | 24 (13,5%) | 5,2 | 1 (4,2)* | 4 (16,7) | 3 (12,5) | 1 (4,2) | 15 (62,5) |
| Fáradékonyság | 22 (12,4%) | 6,6 | n.j. | 3 (13,6) | 1 (4,5) | 1 (4,5) | 11 (50,0) |
| emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint | 20 (11,2%) | 7,9 | 7 (35,0) | 3 (15,0) | n.j. | n.j. | 4 (20,0) |
| Influenzaszerű betegség | 20 (11,2%) | 4,9 | n.j. | 4 (20,0) | 2 (10,0) | n.j. | 10 (50,0) |
| Myalgia | 19 (10,7%) | 3,5 | n.j. | 2 (10,5) | 1 (5,3) | n.j. | 9 (47,4) |

* CTCAE besorolás szerinti 5-ös fokozatú (halálos kimenetelű) mellékhatásról nem számoltak be. 1, a gamma-glutamil-transzferáz-szint emelkedésével járó, 4-es fokozatú (életveszélyes vagy korlátozottságot okozó) mellékhatást jelentettek

Rövidítések: CTCAE = common terminology criteria for adverse events, nemkívánatos hatások közös terminológia kritériumai, n.j. = nem jelentették, MH = mellékhatás, PK = preferált kifejezés, IR = az átlagos nemkívánatos események előfordulási gyakorisága 100 beteg/évre vonatkozóan, n = a betegek száma. n (%) = az adott mellékhatást elszenvedő betegek száma és százaléka.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Más interferon alfa készítménnyel történő kezelés során beszámoltak gastrointestinalis panaszokról, a ropeginterferon alfa-2b-kezelés során ilyen a betegek 15,7%-ánál fordult elő. A vizsgálatokban a leggyakrabban előforduló gastrointestinalis zavarok a diarrhoea (5,1%; előfordulási gyakoriság: 2,8 esemény/100 beteg/év) és a hányinger (4,5%; előfordulási gyakoriság: 1,2 esemény/100 beteg/év) voltak.

Központi idegrendszer

A ropeginterferon alfa-2b klinikai fejlesztési programja során két esetben számoltak be súlyos depresszióról (1,1%; előfordulási gyakoriság: 0,4 esemény/100 beteg/év). A betegek a készítmény alkalmazásának abbahagyása után teljesen felépültek. Egy betegnél közepes intenzitású súlyos akut stressz zavar jelentkezett (0,6%; előfordulási gyakoriság: 0,2 esemény/100 beteg/év), amely a ropeginterferon alfa-2b adagjának csökkentése után teljesen elmúlt. Az interferon alfa-kezeléssel kapcsolatosan központi idegrendszeri hatásokról, például öngyilkossági kísérletről, öngyilkossági gondolatokról, agresszióról, bipoláris zavarról, mániáról és zavartságról is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Szív- és érrendszer

A ropeginterferon alfa-2b-kezelés alatt három esetben számoltak be 1–3-as erősségi fokozatú pitvarfibrillációról (1,1%; előfordulási gyakoriság: 0,3 esemény/100 beteg/év), két betegnél. A ropeginterferon alfa-2b-kezelést folytatták, és a betegek megfelelő gyógyszeres kezelést kaptak a pitvarfibrillációra, amely két esetben megszűnt, egy esetben pedig még fennállt az értékelés időpontjában.

Légzőrendszer

Az interferon alfa-kezelés mellett pulmonalis artériás hypertoniáról (PAH) számoltak be, különösen az arra hajlamos (portális hypertoniában, HIV-fertőzésben vagy májcirrhosisban szenvedő) betegeknél. Az eseményeket különböző időpontokban jelentették, jellemzően több hónappal az interferon alfa-kezelés megkezdése után.

Látórendszer

Az interferon alfa-kezelés mellett súlyos szembetegségekről, mint például retinopathiáról, retinavérzésről, retinaexudátumról, retinaleválásról és retinaartéria vagy véna elzáródásról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálati program során egyetlen esetben számoltak be a ropeginterferon alfa-2b véletlen túlادagolásáról. A beteg a javasolt kezdő adag 10-szeresét kapta, és három napon keresztül tartó influenzaszerű tünetegyüttes alakult ki nála, amelyet nem súlyosnak értékelték. Paracetamol-kezelés és a ropeginterferon alfa-2b terápia átmeneti megszakítása után a beteg teljesen felépült.

A gyógyszerkészítménynek nincs antidotuma. Túlادagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és szükség esetén tüneti kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB15

A ropeginterferon alfa-2b egy kétkarú mPEG konjugált rekombináns interferon alfa-2b molekula. A szubsztitúció aránya 1 mól polimer/mól fehérje. Az átlagos molekulatömege körülbelül 60 kDa, amelyből a PEG-csoport körülbelül 40 kDa.

Hatásmechanizmus

Az interferon alfa az I-es típusú interferonok közé tartozik, amelyek sejtszintű hatásaikat egy interferon alfa receptor (IFNAR) nevű transzmembrán receptoron keresztül fejtik ki. Az IFNAR-hoz kötődve a kinázok, legfőképpen a Janus-kináz 1 (JAK1) és a tirozin-kináz 2 (TYK2), valamint a szignáltranszduktor és transzkripciós aktivátor (STAT) proteinek aktiválásával a jelátviteli kaszkádok downregulációját indítja be. A STAT proteinek nukleáris transzlokációja különböző génexpressziós programokat szabályoz, valamint különféle sejtszintű hatásokat fejt ki. Kimutatták, hogy az interferon alfa gátolja a hematopoieticus és a csontvelő fibroblast progenitor sejtjeinek proliferációját, valamint antagonistát hatást fejt ki a myelofibrosis kialakulásában szerepet játszó növekedési faktorokra és egyéb citokinekre. Ezek a mechanizmusok szerepet játszhatnak az interferon alfa polycythaemia verében mutatott terápiás hatásaiban.

Emellett kimutatták, hogy az interferon alfa képes csökkenteni a mutáns *JAK2V617F* allélarányt polycythaemia verében (a polycythaemia vera jellegzetessége egy V617F pontmutáció a JAK2-kinázban, ami a betegek körülbelül 95%-ában jelen van).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy nyílt, randomizált, 3. fázisú vizsgálatban (PROUD-PV) értékelték a ropeginterferon alfa-2b hatásosságát és biztonságosságát hidroxikarbammiddel összehasonlítva 254, polycythaemia verében szenvedő felnőtt betegnél (randomizáció aránya 1:1). A betegeket a szűrési életkor (≤ 60 vagy > 60 év), korábbi thromboemboliás esemény előfordulása, illetve aszerint stratifikálták, hogy részesültek-e már korábban hidroxikarbamid-kezelésben. A vizsgálati populáció jellemzői a 2. táblázatban találhatóak.

2. táblázat A betegek jellemzői szűrési életkor a PROUD-PV vizsgálatban.

| | Ropoginterferon alfa-2b kezelési kar (n = 127) | Kontroll kezelési kar (n = 127) |
|---|---|--|
| Életkor év* | 58,5 \pm 10,81 | 57,9 \pm 13,10 |
| Nem nők, n (%) férfiak, n (%) | 68 (53,5) 59 (46,5) | 67 (52,8) 60 (47,2) |
| Rassz kaukázusi, n (%) | 127 (100,0) | 127 (100,0) |
| A PV időtartama (hónap)* | 12,6 \pm 24,70 | 15,7 \pm 25,65 |
| <i>JAK2V617F</i> allélarány (%)* | 41,9 \pm 23,49 | 42,8 \pm 24,14 |
| Hematológiai paraméterek hematokrit (%)* thombocytaszám ($10^9/l$)* leukocytaszám ($10^9/l$)* | 47,8 \pm 5,22 537,7 \pm 273,08 11,5 \pm 4,76 | 48,6 \pm 5,39 516,8 \pm 254,43 11,9 \pm 4,88 |
| Splenomegalia jelenléte nincs, n (%) van, n (%) | 115 (90,6) 12 (9,4) | 112 (88,2) 15 (11,8) |

*átlag \pm SD értékek.

Hidroxikarbamid-kezelésben még nem részesült (n = 160) vagy hidroxikarbamid-kezelésben részesült (n = 94) beteget randomizáltak ropeginterferon alfa-2b vagy hidroxikarbamid kezelési csoportokba. Az adagot fokozatosan emelték a beteg választól és a gyógyszer tolerálhatóságától függően (ropeginterferon alfa-2b esetén kéthetente subcutan beadott 50–500 mikrogramm között). Tizenkét hónapos kezelés után a ropeginterferon alfa-2b átlagos adagja 382 (±141) mikrogramm volt. A kezelésre adott válasz (hematokrit < 45% phlebotomia nélkül [vagy legalább 3 hónappal az utolsó phlebotomia után], thrombocytaszám < 400 × 10⁹/l és leukocytaszám < 10 × 10⁹/l 12 hónapos kezelés után) 12 hónapos kezelés után a ropeginterferon alfa-2b karban 43,1% [53/123 beteg] volt.

Egy nyílt, III b fázisú kiterjesztett vizsgálatba (CONTINUATION-PV) 169, olyan polycythaemia verában szenvedő felnőtt beteget vontak be, akik korábban végig részt vettek a PROUD-PV vizsgálatban. A kiterjesztett vizsgálatban a ropeginterferon alfa-2b hosszú távú hatásosságát és biztonságosságát értékelték. Kilencvenöt beteg továbbra is kapta a ropeginterferon alfa-2b-kezelést (két-, három- vagy négyhetente subcutan adott 50–500 mikrogrammot). A 36 vagy 72 hónapos kezelés után (12 hónapos kezelés a PROUD-PV vizsgálatban és 24 vagy 60 hónapos kezelés a kiterjesztett vizsgálatban) a ropeginterferon alfa-2b átlagos adagja 363 (±149) vagy 356 (±144) mikrogramm volt. A ropeginterferon alfa-2b-kezelésre adott válasz a 3. és 4. táblázatban szerepel. 72 hónapos kezelés után a teljes hematológiai válaszként definiált betegségekre adott válasz csak 54,5%-os volt és a betegek 39,8% -a mutatott teljes hematológiai választ a betegség terhelésének javulásával. A betegeknél statisztikailag jelentős különbség mutatkozott a *JAK2V617F* allél arányában (16,6%) és a *JAK2V617F* allélarány kiinduláshoz képest elért változásában (-25,4%).

3. táblázat A betegség változása 12-72 hónapos ropeginterferon alfa-2b-kezelést követően.

| Betegsége adott válasz | Ropoginterferon alfa-2b kezelést kapó betegek Választ mutatók n (%) | | | |
|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 12 hónap | 24 hónap ¹ | 36 hónap ² | 72 hónap ³ |
| Teljes hematológiai válasz ^a | 59 (62,1) | 67 (70,5) | 67 (70,5) | 48 (54,5) |
| Teljes hematológiai válasz ^a és a betegségteher csökkenése ^b | 44 (46,32) | 48 (50,53) | 51 (53,68) | 35 (39,77) |

^a hematokrit < 45% phlebotomia nélkül (legalább 3 hónappal az utolsó phlebotomia után), thrombocytaszám < 400 × 10⁹/l és leukocytaszám < 10 × 10⁹/l.

^b a betegséggel kapcsolatos panaszok (klinikailag jelentős splenomegalia) és tünetek (microvascularis zavarok, pruritus, fejfájás) javulása.

¹ 12 hónapos kezelés a PROUD-PV vizsgálatban és 12 hónapos kezelés a kiterjesztés vizsgálatban.

² 12 hónapos kezelés a PROUD-PV vizsgálatban és 24 hónapos kezelés a kiterjesztés vizsgálatban.

³ 12 hónapos kezelés a PROUD-PV vizsgálatban és 60 hónapos kezelés a kiterjesztés vizsgálatban.

Az átlagos *JAK2V617F* allélarány a 6 éves ropeginterferon alfa-2b-kezelés során folyamatosan csökkent, a kiindulási 42,8%-ról (a kezelés előtt a PROUD-PV vizsgálatban) 15,5%-ra a 72. hónapban.

4. táblázat *JAK2V617F* allélarány [%] abszolút értékek és allélarány változás a kiinduláshoz képest a CONTINUATION-PV kiterjesztett vizsgálatban.

| Vizsgálati hónapok | n | átlag (±SD) | Változás a kiinduláshoz képest |
|-----------------------|----|---------------|--------------------------------|
| Kiindulás | 94 | 42,8 (±23,40) | - |
| 12 hónap | 92 | 30,1 (±23,03) | -12,13 (±17,04) |
| 24 hónap ¹ | 73 | 18,5 (±17,09) | -24,59 (±22,07) |
| 36 hónap ² | 71 | 16,6 (±18,22) | -25,43 (±24,39) |
| 72 hónap ³ | 51 | 15,5 (±20,38) | -25,97 (±27,29) |

¹ 12 hónapos kezelés a PROUD-PV vizsgálatban és 12 hónapos kezelés a kiterjesztés vizsgálatban.

² 12 hónapos kezelés a PROUD-PV vizsgálatban és 24 hónapos kezelés a kiterjesztés vizsgálatban.

³ 12 hónapos kezelés a PROUD-PV vizsgálatban és 60 hónapos kezelés a kiterjesztés vizsgálatban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Besremi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől polycythaemia verában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ropeginterferon alfa-2b felszívódása elhúzódó, a betegekben a csúcs szérumkoncentráció 3–6 nap után alakul ki.

A subcutan alkalmazott ropeginterferon alfa-2b abszolút biohasznosulását emberben nem vizsgálták. Ezért nem adható az abszolút biohasznosulásra vonatkozó érvényes becslés. Majmokban kapott adatok alapján ez körülbelül 80%-os, hasonló a pegilált interferon alfa-2a biohasznosulásához.

Eloszlás

A ropeginterferon alfa-2b subcutan alkalmazást követően (dózistartomány: 50–450 mikrogramm) elsősorban a véráramban és az extracelluláris folyadékban oszlik el az egyensúlyi állapotban mérhető 6,6–17 literes megoszlási térfogat (V_d) alapján. Az átlagos C_{max} 2,4 ng/ml (50–80 mikrogrammos adag mellett) és 49 ng/ml (450 mikrogrammos adag mellett) között volt, az AUC_{0-t} 28,5 ng×h/ml (50–80 mikrogrammos adag mellett) és 552,6 ng×h/ml (450 mikrogrammos adag mellett) között volt többszöri subcutan adagolást követően. Egészséges önkéntesekben 25–35%-os alanyok közötti eltérést figyeltek meg az AUC és a C_{max} értékre vonatkozóan.

Azoknál a betegeknél, akik a ropeginterferon alfa-2-b-t 2 hetes időközönként (400-500 mikrogramm, PK 1. csoport) vagy 4 hetes időközönként kapták (100-500 [átlag 350] mikrogramm, PK 2. csoport), egyensúlyi állapotban az átlagos $V_{d,ss}$ 10,7 l volt a PK 1. csoportban és 18,3 l a PK 2. csoportban. A PK 1. csoportban az átlagos $C_{max,ss}$ 28,26 ng/ml, az $AUC_{tau,ss}$ 7504,0 ng×h/ml és a C_{min} 14,52 ng/ml volt. A PK 2. csoportban az átlagos $C_{max,ss}$ 18,82 ng/ml, az $AUC_{tau,ss}$ 6021,3 ng×h/ml és a C_{min} 2,10 ng/ml volt.

Patkányoknál végzett tömegegyensúly, szöveti eloszlási és teljes test autoradioluminográfiás vizsgálatokban kimutatták, hogy egy hasonló interferon alfa készítmény (pegilált interferon alfa-2a) magas vérkoncentráció mellett megtalálható volt a májban, a vesében és a csontvelőben is.

Biotranszformáció

A ropeginterferon alfa-2b metabolizmusa nem teljes mértékben ismert. Az interferon alfa-2b nagy molekulatömegű (40 kDa), elágazó polietilén-glikol csoporthoz történő kapcsolódása valószínűleg a fő oka annak, hogy a készítmény eliminációja különbözik a nem pegilált interferonok eliminációjától. Patkányokban egy hasonló interferon alfa készítménnyel (pegilált interferon alfa-2a-val) végzett vizsgálat során elsősorban májon keresztül történő eliminációt mutattak ki. Feltehetőleg a ropeginterferon alfa-2b is ugyanezen az úton eliminálódik.

A pegilált interferon alfa-2a-val végzett farmakokinetikai interakciós vizsgálatok során mérsékelt gátló hatást mutattak ki a CYP1A2 és a CYP2D6 által metabolizált szubsztrátokra nézve (lásd 4.5 pont).

Elimináció

A ropeginterferon alfa-2b eliminációja nem teljes mértékben ismert. Hasonló – radioaktívan jelölt – interferon alfa készítménnyel (pegilált interferon alfa-2a-val) végzett vizsgálatok során azt írták le, hogy a metabolitok legnagyobb részben a vesén keresztül választódnak ki (patkányokban), és a pegilált interferon alfa-2a szisztémás clearance-e emberben körülbelül 100-szor alacsonyabb, mint a natív, nem pegilált interferon alfa-2a-é.

Több adag subcutan beadása után (dózistartomány: 50–500 mikrogramm), a ropeginterferon alfa-2b terminális felezési ideje a betegekben körülbelül 6–10 nap, és a ropeginterferon alfa-2b clearance-e 0,023–0,066 l/óra.

A transzportproteinek szerepe a ropeginterferon alfa-2b abszorpciójában, eloszlásában és eliminációjában nem tisztázott.

Linearitás/non-linearitás

Egy egészséges alanyokkal végzett farmakokinetikai vizsgálatban a 24–270 mikrogrammos dózistartományban a ropeginterferon alfa-2b C_{max} értéke arányosan nőtt a dózissal. Az expozíció arányosnál nagyobb mértékű növekedését figyelték meg. Az alanyok közötti eltérés a ropeginterferon alfa-2b C_{max} értékében 35%, AUC értékében 25% volt.

Májkárosodás

Hasonló expozícióról és farmakokinetikai profilról számoltak be egy másik interferon alfa készítménnyel (pegilált interferon alfa-2a-val), cirrhoticus (Child-Pugh A) és nem cirrhoticus betegek körében végzett vizsgálatokban. A farmakokinetikát ennél súlyosabb májbetegségben szenvedő betegek körében nem vizsgálták.

Vesekárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban, valamint végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél csak más pegilált interferon alfa készítmények farmakokinetikai profilját vizsgálták. A közepesen súlyos illetve súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, heti egyszer 180 mikrogramm pegilált interferon alfa-2a-kezelésben részesülő betegeknél hasonló, illetve 60%-kal magasabb volt a gyógyszer plazmaexpozíciója a normál veseműködésű betegekéhez képest. Krónikus hemodialízist igénylő, 13, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegnél heti egyszeri 135 mikrogramm pegilált interferon alfa-2a alkalmazása 34%-kal alacsonyabb gyógyszerexpozíciót eredményezett, mint a normál veseműködésű betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő, 1,0 mikrogramm/kg egyszeri dózisú pegilált interferon alfa-2b-t kapó betegeknél a C_{max} , az AUC és a felezési idő a vesekárosodás mértékétől függően megnőtt. Több adag pegilált interferon alfa-2b (négy héten keresztül hetente beadott 1,0 mikrogramm/kg subcutan dózis) alkalmazását követően a pegilált interferon alfa-2b clearance-e átlagosan 17, illetve 44%-kal csökkent közepes fokú, illetve súlyos veseelégtelenség esetén a normál veseműködésű betegekhez képest. Az egyszeri adagolásra vonatkozó adatok alapján a clearance azonos volt súlyos vesekárosodásban szenvedő hemodializált, illetve nem hemodializált betegeknél.

Idősek

Idős betegeknél a ropeginterferon alfa-2b farmakokinetikájára vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A PROUD-PV és a CONTINUATION-PV gyógyszerexpozíciós, farmakodinámiás és tolerálhatósági vizsgálatok eredményei alapján idős betegeknél nincs szükség a ropeginterferon alfa-2b dózisének módosítására.

Túlsúlyos vagy sovány betegek

A ropeginterferon alfa-2b farmakokinetikai profilját nem határozták meg túlsúlyos, illetve sovány betegek körében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A ropeginterferon alfa-2b-vel reprodukcióra és fejlődésre vonatkozó vizsgálatokat nem végeztek. Az interferon alfa fokozta az abortuszok számát primatesekben, és a ropeginterferon alfa-2b várhatóan hasonló hatással rendelkezik. A termékenységre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták.

Nem ismert, hogy a gyógyszer hatóanyaga kiválasztódik-e a kísérleti állatok tejébe vagy a humán anyatejbe (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Vízmentes nátrium-acetát
Tömény ecetsav
Benzil-alkohol
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
3 év

Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
3 év

Az első használat után

Az előretöltött injekciós toll legfeljebb 30 napig tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) ráhelyezett kupakkal, és a fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában. Az előretöltött injekciós toll a 30 nap alatt legfeljebb két alkalommal használható fel. Az előretöltött injekciós tollban maradó gyógyszerkészítményt a második használat után és/vagy 30 nap múlva a tollal együtt ki kell dobni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Az előretöltött injekciós toll polipropilénből készült, egy szürke nyomógomb található rajta, a címkéjén pedig szürke színnel van kiemelve a „250 µg/0,5 ml” hatáserősség. A tollal 50, 100, 150, 200 és 250 µg-os adagok adhatók be.

A Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban kétfajta kiszerelésben kapható:

- 1 db előretöltött injekciós tollat és 2 db injekciós tűt tartalmazó kiszerelés
- 3 db előretöltött injekciós tollat és 6 db injekciós tűt tartalmazó kiszerelés

Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Az előretöltött injekciós toll polipropilénből készült, egy kék nyomógomb található rajta, a címkéjén pedig kék színnel van kiemelve az „500 µg/0,5 ml” hatáserősség. A tollal 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 és 500 µg-os adagok adhatók be.

A Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban csomagolása az alábbiakat tartalmazza:

- 1 db előretöltött injekciós toll és 2 db injekciós tű

Az előretöltött injekciós toll egy (I-es típusú, szintelen üvegből készült) szürke (brómbutil gumi-) dugattyúval, rollnizott (alumínium) kupakkal és (brómbutil gumi-) dugóval ellátott patronot tartalmaz. A patron a toll injektorba van zárva. Patrononként 0,5 ml oldatot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A használat előtt az előretöltött injekciós tollat 15 percig hagyni kell szobahőmérsékletűre (15 °C – 25 °C) felmelegedni.

Mivel a Besremi egy kész oldat, használat előtt nem kell elkészíteni. A felhasználás előtt vizsgálja meg az oldatot. Csak akkor használható fel, ha átlátszó, szintelen vagy halványsárga és nincsenek benne látható részecskék.

Az előretöltött toll címkéjét minden injekció előtt ellenőrizni kell, hogy elkerülje a Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció és a Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció esetleges összecszerélése miatti adagolási hibákat. A 250 mikrogramm/0,5 ml előretöltött toll nyomógombja szürke. Az 500 mikrogramm/0,5 ml előretöltött toll nyomógombja kék.

Minden injekció előtt egy új, steril, az előretöltött tollhoz mellékelt tűt kell gondosan az előretöltött injekciós tollra erősíteni. A tűt a használat után azonnal ki kell dobni.

Az előretöltött injekciós toll első használatakor az injekció előkészítéséhez az adagbeállító gombot addig kell tekerni, amíg a kijelzőablakban megjelenik a „csepp” ikon. A tollat tartsa a tüvel felfelé, és ujjával óvatosan ütögesse meg, hogy az esetlegesen jelenlévő levegőbuborékok feljussanak a tű irányába. Majd nyomja meg a nyomógombot, amíg meg nem jelenik a kijelzőn a „0” jelzés. Ezt hat alkalommal lehet megismételni. Amint a tű hegyén megjelenik egy csepp oldat, az azt jelzi, hogy az előretöltött injekciós toll és a tű megfelelően működik.

Az adagbeállító gomb elfordításával az adag 50 mikrogrammos lépésenként beállítható. Ha egy bizonyos adag nem állítható be, akkor lehetséges, hogy a tollban már nincs elegendő gyógyszer, és egy új tollat kell használni.

A tűt be kell szúrni a bőrbe. A nyomógombot teljesen le kell nyomni, és a tű kihúzása előtt legalább 10 másodpercen keresztül lenyomva kell tartani.

Betegségek, illetve bármilyen fertőzés átvitelének megelőzése érdekében a Besremi előretöltött injekciós tollat szigorúan kizárólag egyetlen beteg használhatja, még akkor is, ha a tűt kicserélik. Az előretöltött injekciós toll legfeljebb kétszer használható, és az első használat után 30 nappal el kell dobni, függetlenül attól, hogy mennyi gyógyszer maradt benne.

A kiürült tollat tilos újra felhasználni, és azt megfelelő módon ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első jóváhagyás dátuma: 2019. február 15.
Legutóbbi felülvizsgálat dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
ropeginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mind egyik 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll 250 mikrogramm ropeginterferon alfa-2b-t tartalmaz fehérjetartalom alapján meghatározva, ami 500 mikrogramm/ml-nek felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, vízmentes nátrium-acetátot, tömény ecetsavat, injekcióhoz való vizet és benzil-alkoholt.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
1 db előretöltött injekciós toll + 2 db injekciós tű
3 db előretöltött injekciós toll + 6 db injekciós tű
0,5 ml oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felhasználhatósági időtartam az első használat után: az előretöltött injekciós toll legfeljebb 30 napig tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), ráhelyezett kupakkal és a fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában.

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml injekció
ropeginterferon alfa-2b
Subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
ropeginterferon alfa-2b

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mind egyik 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll 500 mikrogramm ropeginterferon alfa-2b-t tartalmaz fehérjetartalom alapján meghatározva, ami 1000 mikrogramm/ml-nek felel meg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még nátrium-kloridot, poliszorbát 80-at, vízmentes nátrium-acetátot, tömény ecetsavat, injekcióhoz való vizet és benzil-alkoholt.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
1 db előretöltött injekciós toll + 2 db injekciós tű
0,5 ml oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Subcutan alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felhasználhatósági időtartam az első használat után: az előretöltött injekciós toll legfeljebb 30 napig tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), ráhelyezett kupakkal és a fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában.

A felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1352/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml injekció
ropeginterferon alfa-2b
Subcutan alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Besremi 250 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban ropeginterferon alfa-2b

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Besremi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Besremi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Besremit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Besremit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Besremi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Besremi ropeginterferon alfa-2b nevű hatóanyagot tartalmaz, amely az úgynevezett interferon gyógyszerek osztályába tartozik. Az interferonokat az immunrendszer termeli a rákos sejtek növekedésének megakadályozására.

A Besremi felnőtteknél kialakuló policitémia vera kezelésére szolgál önmagában adagolva. A policitémia vera egy olyan típusú daganatos betegség, amelyben a csontvelő túl sok vörösvértestet, fehérvérsejtet és vérlemezkét (a véralvadást segítő sejtet) termel.

2. Tudnivalók a Besremi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Besremit:

- ha allergiás a ropeginterferon alfa-2b-re vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyógyszerrel nem karbantartott pajzsmirigybetegsége van.
- ha súlyos mentális betegségben szenved vagy szenvedett (például depressziós, öngyilkossági gondolatai vannak, vagy öngyilkossági kísérletet hajtott végre).
- ha súlyos szívbetegsége van vagy nemrégiben volt (például szívroham vagy szélütés).
- ha autoimmun betegsége van vagy volt (például reumatoid artritisz, pszoriázis vagy gyulladós bélbetegség).
- ha szervátültetésen esett át, és az immunrendszerét gyengítő gyógyszereket szed.
- ha telbivudint szed (a hepatitisz B fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- ha előrehaladott, nem karbantartott májbetegségben szenved.
- ha súlyos vesebetegségben szenved (veséi a normál kapacitás kevesebb, mint 15%-ával működnek).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Besremi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha pajzsmirigybetegekben szenved.
- ha cukorbetegségben szenved vagy magas a vérnyomása – kezelőorvosa beutalhatja Önt szemészeti vizsgálatra.
- ha májproblémái vannak – hosszú távú Besremi-kezelés esetén a májműködése ellenőrzésére rendszeresen vérvizsgálatot fognak végezni.
- ha veseproblémái vannak.
- ha pszoriázisa vagy más bőrproblémája van, mivel ezek a Besremi-kezelés alatt súlyosbodhatnak.

Amikor megkezdzi a Besremi-kezelést, beszéljen kezelőorvosával:

- ha depressziós tünetek jelentkeznek Önnél (például szomorúság érzés, levertség vagy öngyilkossági gondolatok).
- ha súlyos allergiás reakció jelei lépnek fel Önnél (például nehézlégzés, zihálás vagy csalánkiütés) a Besremi alkalmazása alatt – ebben az esetben azonnal orvoshoz kell fordulnia.
- ha megfázás vagy egyéb légúti fertőzés tünetei jelentkeznek (például nehézlégzés, köhögés, láz és mellkasi fájdalom).
- ha megváltozik a látása – tájékoztassa kezelőorvosát, és azonnal végeztesse szemészeti vizsgálatot. A Besremi-kezelés alatt súlyos szemproblémák léphetnek fel. A kezelés előtt a kezelőorvos általában látásvizsgálatot végez. Amennyiben olyan betegségekben szenved, amely szemészeti problémákhoz vezethet, például cukorbetegségben vagy magas vérnyomásban, akkor kezelőorvosa a látását a kezelés alatt is ellenőrizni fogja. Ha látása romlik, akkor kezelőorvosa dönthet úgy, hogy felfüggeszti a kezelést.

Az interferon típusú gyógyszerek alkalmazása mellett fog- és fogínybetegségek fordulhatnak elő, amelyek akár a fogak elvesztéséhez vezethetnek. Ezenkívül a hosszú távú Besremi-kezelés alatt kialakuló szájszárazság is káros hatással lehet a fogakra és a szájnyálkahártyára. Javasolt a napi kétszeri alapos fogmosás és a rendszeres fogászati vizsgálat.

A Besremi egyéni optimális dózisének eléréséhez bizonyos időre van szükség. Kezelőorvosa dönti el, hogy szükséges-e más gyógyszert alkalmazni Önnél a vérrögképződés és a vérzések elkerülése érdekében a véresejtszámok gyors csökkentéséhez.

Gyermekek és serdülők

A készítmény gyermekeknek és serdülőknek nem adható, mivel ebben a korcsoportban nem áll rendelkezésre a Besremi használatára vonatkozó információ.

Egyéb gyógyszerek és a Besremi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a Besremit, ha telbivudint szed (hepatitisz B kezelésére), mivel e gyógyszerek kombinációja fokozza a perifériás neuropátia (zsidbadás, bizsergés vagy égő érzés a végtagokon) kockázatát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha telbivudin-kezelés alatt áll.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik gyógyszert szedi:

- teofillin (légúti betegségek, például asztma kezelésére szolgáló gyógyszer)
- metadon (fájdalomcsillapító, illetve opioidfüggőség kezelésére szolgáló gyógyszer)
- vortioxetin vagy riszperidon (mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek)
- daganatellenes szerek, például a csontvelő vérbépző sejteinek növekedését leállító vagy lelassító gyógyszerek (például hidroxikarbamid)
- a központi idegrendszerre ható fájdalomcsillapító, altató és nyugtató szerek (például morfin, midazolám)

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

A Besremi hatása terhesség alatt nem ismert. A Besremi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Amennyiben Ön fogamzóképes nő, akkor kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy szükség van-e hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazására a Besremi-kezelés alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Besremi kiválasztódik-e az anyatejbe. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a gyógyszer szedése alatt abbahagyja-e a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a Besremi alkalmazása alatt szédül, álmosnak vagy zavartnak érzi magát, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

A Besremi benzil-alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer 5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 milliliterenként. A benzil-alkohol allergiás reakciókat okozhat.

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát:

- ha Ön terhes vagy szoptat.
- ha máj- vagy vesebetegségben szenved.

Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

A Besremi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Besremit?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogy hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adagot kezelőorvosa az Ön állapotának megfelelően, személyre szabottan fogja meghatározni. A Besremi szokásos kezdő adagja kéthetente 100 mikrogramm. Kezelőorvosa fokozatosan fogja emelni az adagot, illetve módosíthatja azt a kezelés során.

Ha Ön súlyos vesebetegségben szenved, akkor kezelőorvosa a kezdő adagot 50 mikrogrammra fogja csökkenteni.

Ezt a gyógyszert szubkután, azaz a bőr alatti szövetbe fecskendezve kell beadni. Irritált, piros, véraláfutásos, fertőzött vagy heges bőrterületbe nem szabad beadni.

Ha saját magának adja be a gyógyszert, akkor pontos útmutatásokat fog kapni annak elkészítésére és beadására vonatkozóan.

A fertőző betegségek átvitelének megelőzése érdekében a Besremi előretöltött injekciós tollat soha ne használja senkivel közösen, még új tű felhelyezése esetén sem.

A Besremi elkészítésére és beadására vonatkozó részletek a Használati útmutatóban találhatók.

A Besremi használata előtt olvassa el az útmutatót.

Ha az előírtnál több Besremit alkalmazott

A lehető leghamarabb tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Besremit

Azonnal adja be a kimaradt adagot, amint eszébe jut. Amennyiben azonban több mint 2 nap telt el a kihagyott adag időpontja óta, akkor hagyja ki az adagot, és a következő adagot a soron következő időpontban adja be. Ne alkalmazzon dupla adagot a kihagyott adag pótlására. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Besremi alkalmazását

Ha szeretné abbahagyni a Besremi alkalmazását, előtte mindenképpen beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a Besremi-kezelés során az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- a szívverés megváltozása (ha a szíve nagyon gyorsan és egyenetlenül ver)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok
- látásvesztés, amit a retina bevérzése (a retina a szem fényérzékeny szövete), zsírfelhalmozódás a retinában vagy a retina alatt

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- látásvesztés, amit retinakárosodás (például az erek elzáródása a szemben), illetve a látóideg károsodása okozhat

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- vakság
- légzési problémák, például légszomj, köhögés és mellkasi fájdalom, amelyet tüdőinfiltráció, tüdőgyulladás (tüdőfertőzés), pulmonális artériás hipertónia (magas vérnyomás a szívből a tüdőbe vért szállító erekben) és tüdőfibrózis (a tüdőszövet hegesedésével járó tüdőbetegség) okozhat

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem megállapítható) gyakoriságú mellékhatások:

- retinaleválás (szemproblémákat tapasztalhat, beleértve a látása megváltozását)

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- egy bizonyos típusú fehérvérsejt (leukociták) és a véralvadásban szerepet játszó sejtek (vérlemezkék) számának csökkenése
- ízületi- vagy izomfájdalom
- influenzaszerű tünetek, fáradtság
- vérvizsgálatok: a gamma-glutamiltranszferáz nevű enzim szintjének emelkedése

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- légúti fertőzés, orrfolyás vagy orrdugulás, gombás fertőzések, influenza
- a vörösvértestek számának vagy méretének csökkenése
- csökkent vagy fokozott pajzsmirigyműködés, a pajzsmirigyserkentő hormon szintjének növekedése, pajzsmirigygyulladás
- a vér emelkedett trigliceridszintje (egy bizonyos típusú lipid), étvágycsökkenés
- agresszív viselkedés, depresszió, szorongás, elalvási vagy átalvási nehézségek, hangulatváltozások, a fizikai energia vagy a motiváció csökkenése
- fejfájás, szédülés, csökkent tapintás vagy egyéb érzékelés, álmoság, bizsergés, tűszúrászerű érzés

- szemszárazság
- kapilláriskárosodás (hajszálérkárosodás)
- légzési problémák
- hasmenés, hányinger, hasi fájdalom vagy kellemetlen érzés a gyomorban, székrekedés, szájszárazság
- májbetegség, bizonyos májenzimek szintjének emelkedése (a vérvizsgálatok eredményei alapján)
- viszketés, hajhullás, kiütés, bőrpír, pszoriázis, száraz és hámló bőr, akné, a bőr felső rétegének megvastagodása, fokozott verejtékezés
- egy Sjögren-szindróma nevű betegség, amelyben a szervezet immunrendszere megtámadja a folyadékot (például a könnyet és a nyálát) termelő mirigyeket, ízületi gyulladás, végtagfájdalom, csontfájdalom, az izom fájdalmas, hirtelen összehúzódása
- láz, gyengeség, hidegrázás, általános egészségi problémák, irritáció és bőrpír az injekció helyén, testtömegcsökkenés
- vérvizsgálatok: a szervezet immunrendszere által termelt antitestek jelenléte, a laktát-dehidrogenáz nevű enzim szintjének növekedése

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- herpeszfertőzés és újrafertőződés, bakteriális fertőzések
- a vérlemezkek számának növekedése
- autoimmun pajzsmirigybetegség, szarkoidózis (gyulladt szövetek a szervezet különböző részein)
- cukorbetegség
- pánikroham, hallucináció (nem létező dolgok látása, hallása vagy érzése), stressz, idegesség, csökkent érdeklődés a tevékenységek iránt, rémálmok, ingerlékenység, zavartság
- idegrendszeri károsodás, migrén, mentális zavar (a gondolkodást, az érzelmeket vagy a viselkedést érintő kóros állapot), látás- vagy érzékelési zavarok, kézremegés
- kellemetlen érzés a szemben, szemhéjgörcs
- hallásvesztés, fülszűrés (tinnitus), forgó jellegű szédülés (vertigó)
- szívbetegség, például szívblokk (a szív elektromos aktivitásának zavara), vérrögök a szívet ellátó erekben, aortabillentyű-elégtelenség
- magas vérnyomás, a szervezet bizonyos részeinek csökkent vérellátása, bőr alatti vérömleny (hematóma), kipirulás
- a tüdőszövet gyulladása, köhögés, orrvérzés, torokfájás
- a gyomor gyulladása, a hasfal betegsége, bélgázok, emésztési zavar, fájdalmas nyelés, ínyvérzés
- májgyulladás, májkárosodás, májmegnagyobbodás
- napfényérzékenység, bőrhámlás, körömbetegség
- izomgyengeség, nyakfájdalom, lágycsontfájdalom
- húgyhólyaggyulladás, fájdalmas vizelet, sürgős vizelet inger, vizeletelési képtelenség
- szexuális zavarok
- fájdalom vagy viszketés az injekció beadásának helyén, érzékenység az időjárásváltozásra
- nem akut porfiria (olyan májbetegség, amelyben a porfirineknek nevezett anyagok felhalmozódnak a bőrben, helyi bőrkárosodást okozva, mint például bőrkiütések, hólyagok, sebek vagy kellemetlen érzés a napsugárzásnak kitett bőrön)
- vérvizsgálatok: emelkedett húgysavszint, a szervezet immunrendszere által a vörösvértestek ellen termelt antitestek

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- bipoláris zavarok (szomorúsággal és izgatottsággal járó hangulatzavarok), mánia (extrém izgatottság vagy indokolatlan lelkesedés)
- szívizombetegség (kardiomiopátia), súlyos mellkasi fájdalom a szív ereinek elzáródása miatt (angina pectoris)
- májelégtelenség

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- idiopátiás vagy trombotikus trombocitopénias purpura (fokozott vérömlenyképződés, vérzés, csökkent vérlemezkeszám, vérszegénység és extrém gyengeség)

- szívizomisémia (a szívizom csökkent vérellátása)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem megállapítható) gyakoriságú mellékhatások:

- Vogt–Koyanagi–Harada-betegség (ritka betegség, amely a látás és a hallás elvesztésével, valamint bőrpigmentációval jár), súlyos allergiás reakció
- a bőr elszíneződése
- az ínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségek, a nyelv színének megváltozása

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Besremit tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

A felnyitott előretöltött injekciós toll legfeljebb 30 napig tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), ráhelyezett kupakkal és a fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában.

Ne használja a gyógyszert, ha úgy látja, hogy az előretöltött toll megsérült, az oldat zavaros, szemcsék, pelyhek vannak benne, illetve ha az oldatnak a színtelen vagy halványsárga színtől eltérő színe van.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Besremi?

- A készítmény hatóanyaga a ropeginterferon alfa-2b. Mindegyik 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll 250 mikrogramm ropeginterferon alfa-2b-t tartalmaz fehérjetartalom alapján meghatározva, ami 500 mikrogramm/ml-nek felel meg.
- Egyéb összetevők a nátrium-klorid, a poliszorbát 80, a benzil-alkohol, a vízmentes nátrium-acetát, a tömény ecetsav és az injekcióhoz való víz. A benzil-alkoholra és a nátriumra vonatkozóan lásd „A Besremi benzil-alkoholt tartalmaz”, illetve az „A Besremi nátriumot tartalmaz” című részeket a 2. pontban.

Milyen a Besremi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Besremi előretöltött injekciós tollban forgalomba kerülő oldatos injekció. Mindegyik előretöltött injekciós toll 0,5 ml oldatot tartalmaz. A készítmény az alábbi kiserelésekben kapható:

- 1 darab előretöltött toll és 2 darab injekciós tű (típus: mylife Clickfine 8 mm)
- 3 darab előretöltött toll és 6 darab injekciós tű (típus: mylife Clickfine 8 mm).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Használati útmutató

Mielőtt elkezdené használni a Besremi 250 mikrogramm előretöltött injekciós tollat, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek az injekciós toll használatát.

A Besremi 250 mikrogramm előretöltött injekciós tollal 50, 100, 150, 200 és 250 mikrogrammos adag adható be. A 100 mikrogrammnál nagyobb adagok a toll kétszeri használatával adhatók be.

Kezelőorvosa fogja megmondani, hogy Önnek mekkora adagra van szüksége. Kérjük, hogy a kezelőorvosa által meghatározott injekció beadási időpontokat és adagokat jegyezze fel.

Ha több mint 250 mikrogrammos adagra van szüksége, akkor kétféle Besremi 250 mikrogramm előretöltött injekciós tollra lesz szüksége. Két toll használatakor az injekciót két különböző helyre kell beadni. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze el fogja magyarázni Önnek a két toll használatát.

Az injekciós toll az eredeti dobozában a hűtőszekrényben tárolandó.

Az injekció beadása előtt 15 perccel vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre felmelegedni.

Az injekció beadásához válasszon egy csendes és jól megvilágított területet.

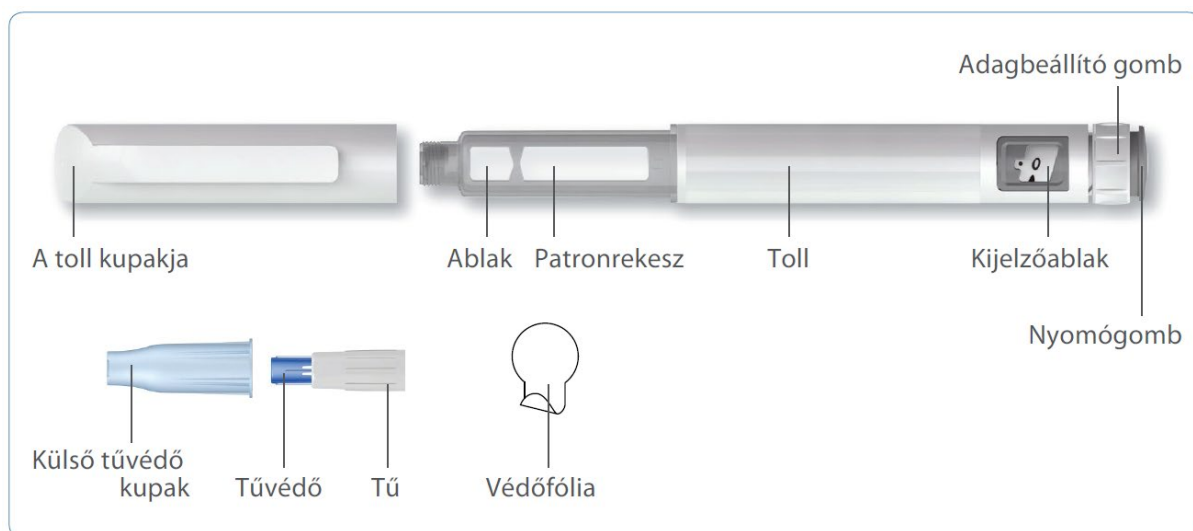
Az injekció beadásához az alábbi eszközökre lesz szüksége:

- Besremi előretöltött injekciós toll
- Tű (típusa: mylife Clickfine 8 mm)
- Alkoholos törlőkendő (a csomagolás nem tartalmaz)
- Választható: ragtapasz (a csomagolás nem tartalmaz)

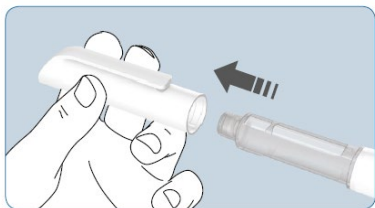
A Besremi előretöltött injekciós toll csomagolása (a kiszerezéstől függően) két vagy hat tűt tartalmaz. Mindig minden injekcióhoz használjon új tűt.

Ne használja a tollat, ha az sérültnek tűnik. Ha a toll használata során bármikor úgy érzi, hogy az megsérült (például leejti vagy túl nagy erőt alkalmaz), akkor ne használja tovább. Vegyen elő egy új tollat, és kezdje újra a használatot.

A Besremi 250 mikrogramm előretöltött injekciós toll leírása

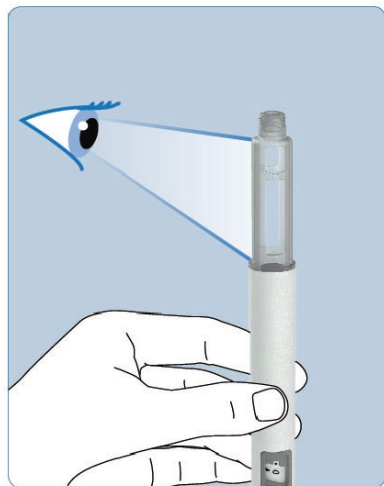


1



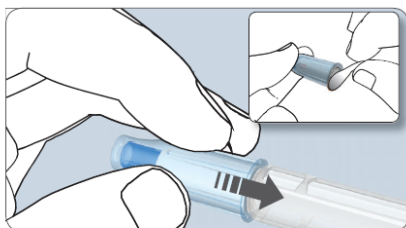
- A Besremi használatának megkezdése előtt mosson kezet.
- Ellenőrizze a termék lejárati idejét.
- Távolítsa el a védőkupakot az injekciós tollról.

2



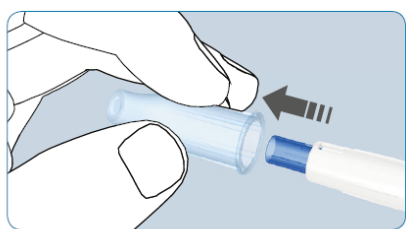
- A patronrekesz oldalán található ablakon keresztül vizsgálja meg az oldat állapotát.
- Ne használja a tollat, ha az oldat zavaros, szemcsék vagy pelyhek vannak benne, illetve, ha az oldatnak a színtelen vagy halványárga színtől eltérő színe van.

3



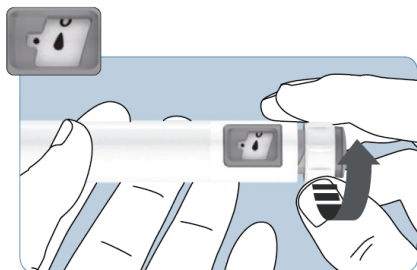
- Vegyen elő egy új tűt, és távolítsa el a védőfóliát.
- Helyezze fel a tűt a külső védőkupakkal együtt egyenesen a toll középre megakadályozva így ennek elhajlását, illetve elgörbülését.
- Ellenőrizze, hogy biztos-e a csatlakozás.

4



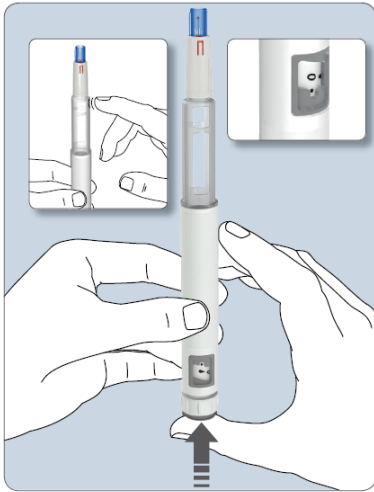
- Távolítsa el a külső védőkupakot a tűről.
- A külső védőkupakot ne tegye vissza a tűre addig, amíg be nem adta a gyógyszert. A tű hegyét soha ne érintse meg!
- Ha már korábban használta a Besremi 250 mikrogramm előretöltött injekciós tollat, és most már másodszorra használja, akkor most folytassa a 7. lépéssel.
- Ha a tollat először használja, akkor folytassa a toll előkészítését az 5. lépéssel.

5



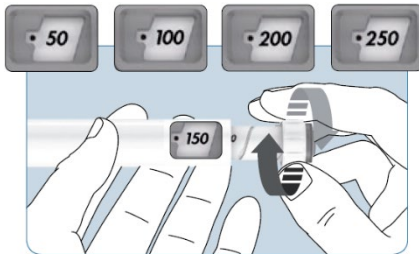
- Ha először használja ezt a tollat, akkor a dózis beállításához fordítsa el az adagbeállító gombot, mindaddig amíg meg nem jelenik a kijelző ablakban a „csepp” ikon és a pont jel. A „csepp” ikonnak egy vonalban kell lennie a kijelző ablakban megjelenő pont jellel.

6



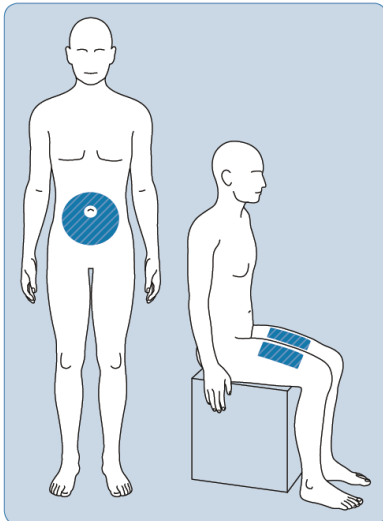
- Tartsa a tollat tüvel felfelé úgy, hogy a kijelző ablak Ön felé nézzen.
- A tűt soha ne tartsa a saját vagy mások arca felé!
- Ujjjaival gyengéden ütögesse meg a tollat (a patronrekeszt), hogy a levegőbuborékok felszálljanak a patronrekesz tetejére.
- Hüvelykujjával nyomja meg a gombot, amíg a „0” jelzés pontosan a kijelzőablak közepére nem kerül.
- Az ablakban látható a „csepp” ikon és a „0” jelzés változása, és a gomb mozgását halk kattanó hangok kísérik.
- A tű hegyén meg kell jelennie egy csepp folyadéknak.
- Ha nem jelenik meg a csepp a tű hegyén, akkor ismételje meg az 5. és a 6. lépést legfeljebb hat alkalommal, amíg meg nem jelenik a folyadékcsepp.
- Ha a hetedik alkalommal sem látja a cseppet, akkor kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

7



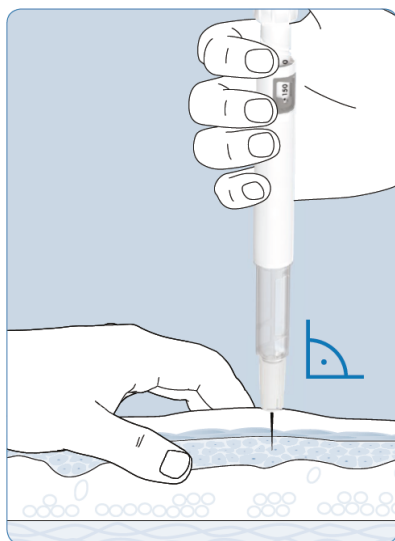
- Az adagbeállító forgógomb elfordításával állítsa be a kezelőorvosa által javasolt adagot, hogy az látható legyen a kijelző ablakban. A kiválasztott adagot jelző számnak egy vonalban kell lennie a ponttal, és a kijelzőablak közepén kell elhelyezkednie. A dózis szükség esetén a gomb elfordításával módosítható.
- Ha az adagbeállító forgógomb elforgatásával nem tudja beállítani az adagot, akkor lehetséges, hogy a tollban már nincs elegendő mennyiségű gyógyszer. Ne alkalmazzon nagyobb erőt, hanem vegyen elő egy új tollat.

8



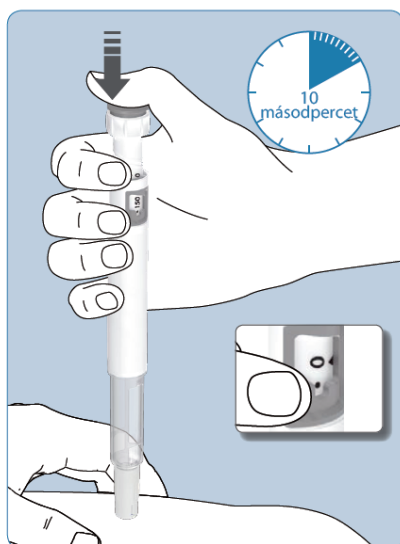
- Az injekció beadása előtt egy alkoholos törlővel fertőtlenítsen az injekció beadásának helyét.
- Az injekció beadása előtt hagyja megszáradni ezt a területet.
- A gyógyszert a bőr alá (szubkután) kell befecskendezni. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy hova kell beadnia.
- A lehetséges beadási helyek a has (a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört kivéve) vagy a comb.
- Ha két tollat kell használnia egy adag beadásához, akkor mindkét tollal máshová adja be az injekciót (például a has bal és jobb oldalába vagy a jobb és bal combba).
- Az injekciót ne adja be irritált, piros, véraláfutásos, fertőzött vagy heges bőrterületre.

9



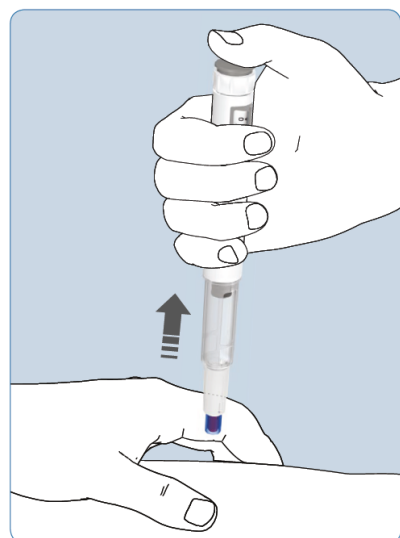
- A tollat tartsa úgy, hogy a kijelzőablak és a címke látható legyen az injekció beadása alatt.
- Hüvelyk- és mutatóujjával csípje össze és emelje meg a bőrét.
Enyhe nyomással szúrja be a tűt 90 fokos szögben úgy, hogy a kék tűvédő már ne látszódjon.

10



- Nyomja le teljesen a gombot, amíg a „0” jelzés pontosan a kijelzőablak közepére nem kerül.
- A halk kattogó hang abbamarad, ha a teljes mennyiséget beadta.
- Tartsa lenyomva a gombot, és várjon legalább 10 másodpercet a tű kihúzása előtt. Az injekció beadása alatt ne emelje fel, illetve ne mozgassa a tollat.

11

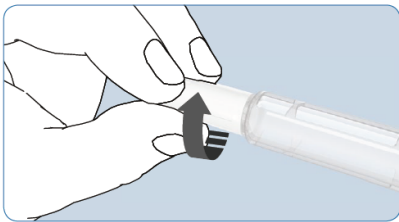


- Óvatosan húzza ki a tűt a bőrből.
- Az injekció beadásának helyét tartsa tisztán, amíg az apró seb be nem záródik. Szükség esetén használjon ragtapaszt.

Megjegyzés:

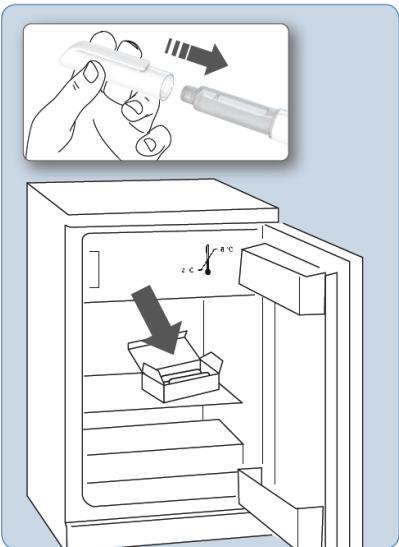
- A kék tűvédő automatikusan záródik és a most látható, a lezárást jelző piros indikátor eltakarja a tűt. Ez az Ön védelmét szolgálja. Ha nem így történik, akkor forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A tű kihúzása után maradhat a bőrön egy kis folyadékcsepp. Ez normális, és nem jelenti azt, hogy kisebb adagot kapott.

12



- Csavarja le a tüt és helyezze megfelelő hulladéktárolóba.

13



- Helyezze vissza a kupakot a tollra, és rögzítse biztonságosan.

Az injekciós toll ismételt használata:

- Kezelőorvosa megmondja Önnek, ha egy második injekció beadására is használhatja az injekciós tollat. Ebben az esetben tegye vissza az injekciós tollat az eredeti dobozába, és a következő felhasználásig tárolja a hűtőszekrényben. Ne használja a tollat 30 napnál tovább.

Az injekciós toll és a tű ártalmatlanítása:

- A használat után a dobja ki a tollat és a tűt a helyi előírásoknak vagy kezelőorvosa, vagy gyógyszerésze útmutatásainak megfelelően.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Besremi 500 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban ropeginterferon alfa-2b

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Besremi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Besremi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Besremit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Besremit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Besremi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Besremi ropeginterferon alfa-2b nevű hatóanyagot tartalmaz, amely az úgynevezett interferon gyógyszerkészítmények osztályába tartozik. Az interferonokat az immunrendszer termeli a rákos sejtek növekedésének megakadályozására.

A Besremi felnőtteknél kialakuló policitémia vera kezelésére szolgál önmagában adagolva. A policitémia vera egy olyan típusú daganatos betegség, amelyben a csontvelő túl sok vörösvértestet, fehérvérsejtet és vérlemezkét (a véralvadást segítő sejtet) termel.

2. Tudnivalók a Besremi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Besremit:

- ha allergiás a ropeginterferon alfa-2b-re vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha gyógyszerrel nem karbantartott pajzsmirigybetegsége van.
- ha súlyos mentális betegségben szenved vagy szenvedett (például depressziós, öngyilkossági gondolatai vannak, vagy öngyilkossági kísérletet hajtott végre).
- ha súlyos szívbetegsége van vagy nemrégiben volt (például szívroham vagy szélütés).
- ha autoimmun betegsége van vagy volt (például reumatoid arthritisz, pszoriázis vagy gyulladásoos bélbetegség).
- ha szervátültetésen esett át, és az immunrendszerét gyengítő gyógyszereket szed.
- ha telbivudint szed (a hepatitisz B fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszer).
- ha előrehaladott, nem karbantartott májbetegségben szenved.
- ha súlyos vesebetegségben szenved (veséi a normál kapacitás kevesebb, mint 15%-ával működnek).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Besremi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha pajzsmirigybetegekben szenved.
- ha cukorbetegségben szenved vagy magas a vérnyomása – kezelőorvosa beutalhatja Önt szemészeti vizsgálatra.
- ha májproblémái vannak – hosszú távú Besremi-kezelés esetén a májműködése ellenőrzésére rendszeresen vérvizsgálatot fognak végezni.
- ha veseproblémái vannak.
- ha pszoriázisa vagy más bőrproblémája van, mivel ezek a Besremi-kezelés alatt súlyosbodhatnak.

Amikor megkezdzi a Besremi-kezelést, beszéljen kezelőorvosával:

- ha depressziós tünetek jelentkeznek Önnél (például szomorúság érzés, levertség vagy öngyilkossági gondolatok).
- ha súlyos allergiás reakció jelei lépnek fel Önnél (például nehézlégzés, zihálás vagy csalánkiütés) a Besremi alkalmazása alatt – ebben az esetben azonnal orvoshoz kell fordulnia.
- ha megfázás vagy egyéb légúti fertőzés tünetei jelentkeznek (például nehézlégzés, köhögés, láz és mellkasi fájdalom).
- ha megváltozik a látása – tájékoztassa kezelőorvosát, és azonnal végeztesse szemészeti vizsgálatot. A Besremi-kezelés alatt súlyos szemproblémák léphetnek fel. A kezelés előtt a kezelőorvos általában látásvizsgálatot végez. Amennyiben olyan betegségekben szenved, amely szemészeti problémákhoz vezethet, például cukorbetegségben vagy magas vérnyomásban, akkor kezelőorvosa a látását a kezelés alatt is ellenőrizni fogja. Ha látása romlik, akkor kezelőorvosa dönthet úgy, hogy felfüggeszti a kezelést.

Az interferon típusú gyógyszerek alkalmazása mellett fog- és fogínybetegségek fordulhatnak elő, amelyek akár a fogak elvesztéséhez vezethetnek. Ezenkívül a hosszú távú Besremi-kezelés alatt kialakuló szájszárazság is káros hatással lehet a fogakra és a szájnyálkahártyára. Javasolt a napi kétszeri alapos fogmosás és a rendszeres fogászati vizsgálat.

A Besremi egyéni optimális dózisének eléréséhez bizonyos időre van szükség. Kezelőorvosa dönti el, hogy szükséges-e más gyógyszert alkalmazni Önnél a vérrögképződés és a vérzések elkerülése érdekében a véresejtszámok gyors csökkentéséhez.

Gyermekek és serdülők

A készítmény gyermekeknek és serdülőknek nem adható, mivel ebben a korcsoportban nem áll rendelkezésre a Besremi használatára vonatkozó információ.

Egyéb gyógyszerek és a Besremi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne alkalmazza a Besremit, ha telbivudint szed (hepatitisz B kezelésére), mivel e gyógyszerek kombinációja fokozza a perifériás neuropátia (zsibbadás, bizsergés vagy égő érzés a végtagokon) kockázatát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha telbivudin-kezelés alatt áll.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbiak közül bármelyik gyógyszert szedi:

- teofillin (légúti betegségek, például asztma kezelésére szolgáló gyógyszer)
- metadon (fájdalomcsillapító, illetve opioidfüggőség kezelésére szolgáló gyógyszer)
- vortioxetin vagy riszperidon (mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek)
- daganatellenes szerek, például a csontvelő vérbérlő sejtjeinek növekedését leállító vagy lelassító gyógyszerek (például hidroxikarbamid)
- a központi idegrendszerre ható fájdalomcsillapító, altató és nyugtató szerek (például morfin, midazolám)

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

A Besremi hatása terhesség alatt nem ismert. A Besremi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Amennyiben Ön fogamzóképes nő, akkor kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy szükség van-e hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazására a Besremi-kezelés alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Besremi kiválasztódik-e az anyatejbe. Kezelőorvosa segít eldönteni, hogy a gyógyszer szedése alatt abbahagyja-e a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha a Besremi alkalmazása alatt szédül, álmosnak vagy zavartnak érzi magát, akkor ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

A Besremi benzil-alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer 5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 milliliterenként. A benzil-alkohol allergiás reakciókat okozhat.

Kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát:

- ha Ön terhes vagy szoptat.
- ha máj- vagy vesebetegségben szenved.

Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett metabolikus acidózis).

A Besremi nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Besremit?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogy hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az adagot kezelőorvosa az Ön állapotának megfelelően, személyre szabottan fogja meghatározni. A Besremi szokásos kezdő adagja kéthetente 100 mikrogramm. Kezelőorvosa fokozatosan fogja emelni az adagot, illetve módosíthatja azt a kezelés során.

Ha Ön súlyos vesebetegségben szenved, akkor kezelőorvosa a kezdő adagot 50 mikrogrammra fogja csökkenteni.

Ezt a gyógyszert szubkután, azaz a bőr alatti szövetbe fecskendezve kell beadni. Irritált, piros, véraláfutásos, fertőzött vagy heges bőrterületbe nem szabad beadni.

Ha saját magának adja be a gyógyszert, akkor pontos útmutatásokat fog kapni annak elkészítésére és beadására vonatkozóan.

A fertőző betegségek átvitelének megelőzése érdekében a Besremi előretöltött injekciós tollat soha ne használja senkivel közösen, még új tű felhelyezése esetén sem.

A Besremi elkészítésére és beadására vonatkozó részletek a Használati útmutatóban találhatók.

A Besremi használata előtt olvassa el az útmutatót.

Ha az előírtnál több Besremit alkalmazott

A lehető leghamarabb tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Besremit

Azonnal adja be a kimaradt adagot, amint eszébe jut. Amennyiben azonban több mint 2 nap telt el a kihagyott adag időpontja óta, akkor hagyja ki az adagot, és a következő adagot a soron következő időpontban adja be. Ne alkalmazzon dupla adagot a kihagyott adag pótlására. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a Besremi alkalmazását

Ha szeretné abbahagyni a Besremi alkalmazását, előtte mindenképpen beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a Besremi-kezelés során az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- a szívverés megváltozása (ha a szíve nagyon gyorsan és egyenetlenül ver)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- öngyilkossági kísérlet, öngyilkossági gondolatok
- látásvesztés, amit a retina bevérzése (a retina a szem fényérzékeny szövetrétege), zsírfelhalmozódás a retinában vagy a retina alatt

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- látásvesztés, amit retinakárosodás (például az erek elzáródása a szemben), illetve a látóideg károsodása okozhat

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- vakság
- légzési problémák, például légszomj, köhögés és mellkasi fájdalom, amelyet tüdőinfiltráció, tüdőgyulladás (tüdőfertőzés), pulmonális artériás hipertónia (magas vérnyomás a szívből a tüdőbe vért szállító erekben) és tüdőfibrózis (a tüdőszövet hegesedésével járó tüdőbetegség) okozhat

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem megállapítható) gyakoriságú mellékhatások:

- retinaleválás (szemproblémákat tapasztalhat, beleértve a látása megváltozását)

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- egy bizonyos típusú fehérvérsejt (leukociták) és a véralvadásban szerepet játszó sejtek (vérlemezkék) számának csökkenése
- ízületi- vagy izomfájdalom
- influenzaszerű tünetek, fáradtság
- vérvizsgálatok: a gamma-glutamiltranszferáz nevű enzim szintjének emelkedése

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- légúti fertőzés, orrfolyás vagy orrdugulás, gombás fertőzések, influenza
- a vörösvértestek számának vagy méretének csökkenése
- csökkent vagy fokozott pajzsmirigyműködés, a pajzsmirigyserkentő hormon szintjének növekedése, pajzsmirigygyulladás
- a vér emelkedett trigliceridszintje (egy bizonyos típusú lipid), étvágycsökkenés
- agresszív viselkedés, depresszió, szorongás, elalvási vagy átalvási nehézségek, hangulatváltozások, a fizikai energia vagy a motiváció csökkenése
- fejfájás, szédülés, csökkent tapintás vagy egyéb érzékelés, álmoság, bizsergés, tüsszúrászerű érzés

- szemszárazság
- kapilláriskárosodás (hajszálérkárosodás)
- légzési problémák
- hasmenés, hányinger, hasi fájdalom vagy kellemetlen érzés a gyomorban, székrekedés, szájszárazság
- májbetegség, bizonyos májenzimek szintjének emelkedése (a vérvizsgálatok eredményei alapján)
- viszketés, hajhullás, kiütés, bőrpír, pszoriázis, száraz és hámló bőr, akné, a bőr felső rétegének megvastagodása, fokozott verejtékezés
- egy Sjögren-szindróma nevű betegség, amelyben a szervezet immunrendszere megtámadja a folyadékot (például a könnyet és a nyálát) termelő mirigyeket, ízületi gyulladás, végtagfájdalom, csontfájdalom, az izom fájdalmas, hirtelen összehúzódása
- láz, gyengeség, hidegrázás, általános egészségi problémák, irritáció és bőrpír az injekció helyén, testtömegcsökkenés
- vérvizsgálatok: a szervezet immunrendszere által termelt antitestek jelenléte, a laktát-dehidrogenáz nevű enzim szintjének növekedése

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- herpeszfertőzés és újrafertőződés, bakteriális fertőzések
- a vérlemezkek számának növekedése
- autoimmun pajzsmirigybetegség, szarkoidózis (gyulladt szövetek a szervezet különböző részein)
- cukorbetegség
- pánikroham, hallucináció (nem létező dolgok látása, hallása vagy érzése), stressz, idegesség, csökkent érdeklődés a tevékenységek iránt, rémálmok, ingerlékenység, zavartság
- idegrendszeri károsodás, migrén, mentális zavar (a gondolkodást, az érzelmeket vagy a viselkedést érintő kóros állapot), látás- vagy érzékelési zavarok, kézremegés
- kellemetlen érzés a szemben, szemhéjgörcs
- hallásvesztés, fülszúgás (tinnitus), forgó jellegű szédülés (vertigó)
- szívbetegség, például szívblokk (a szív elektromos aktivitásának zavara), vérrögök a szívet ellátó erekben, aortabillentyű-elégtelenség
- magas vérnyomás, a szervezet bizonyos részeinek csökkent vérellátása, bőr alatti vérömleny (hematóma), kipirulás
- a tüdőszövet gyulladása, köhögés, orrvérzés, torokfájás
- a gyomor gyulladása, a hasfal betegsége, bélgázok, emésztési zavar, fájdalmas nyelés, ínyvérzés
- májgyulladás, májkárosodás, májmegnagyobbodás
- napfényérzékenység, bőrhámlás, körömbetegség
- izomgyengeség, nyakfájdalom, lágycsontfájdalom
- húgyhólyaggyulladás, fájdalmas vizelet, sürgős vizelet inger, vizeletelési képtelenség
- szexuális zavarok
- fájdalom vagy viszketés az injekció beadásának helyén, érzékenység az időjárásváltozásra
- nem akut porfiria (olyan májbetegség, amelyben a porfirineknek nevezett anyagok felhalmozódnak a bőrben, helyi bőrkárosodást okozva, mint például bőrkiütések, hólyagok, sebek vagy kellemetlen érzés a napsugárzásnak kitett bőrön)
- vérvizsgálatok: emelkedett húgysavszint, a szervezet immunrendszere által a vörösvértestek ellen termelt antitestek

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- bipoláris zavarok (szomorúsággal és izgatottsággal járó hangulatzavarok), mánia (extrém izgatottság vagy indokolatlan lelkesedés)
- szívizombetegség (kardiomiopátia), súlyos mellkasi fájdalom a szív ereinek elzáródása miatt (angina pectoris)
- májelégtelenség

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- idiopátiás vagy trombotikus trombocitopénias purpura (fokozott vérömlenyképződés, vérzés, csökkent vérlemezkeszám, vérszegénység és extrém gyengeség)

- szívizomisémia (a szívizom csökkent vérellátása)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem megállapítható) gyakoriságú mellékhatások:

- Vogt–Koyanagi–Harada-betegség (ritka betegség, amely a látás és a hallás elvesztésével, valamint bőrpigmentációval jár), súlyos allergiás reakció
- a bőr elszíneződése
- az ínyt (periodontális) és a fogakat érintő betegségek, a nyelv színének megváltozása

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Besremit tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

A felnyitott előretöltött injekciós toll legfeljebb 30 napig tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), ráhelyezett kupakkal és a fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában.

Ne használja a gyógyszert, ha úgy látja, hogy az előretöltött toll megsérült, az oldat zavaros, szemcsék, pelyhek vannak benne, illetve ha az oldatnak a színtelen vagy halványsárga színtől eltérő színe van.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Besremi?

- A készítmény hatóanyaga a ropeginterferon alfa-2b. Mindegyik 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött injekciós toll 500 mikrogramm ropeginterferon alfa-2b-t tartalmaz fehérjetartalom alapján meghatározva, ami 1000 mikrogramm/ml-nek felel meg.
- Egyéb összetevők a nátrium-klorid, a poliszorbát 80, a benzil-alkohol, a vízmentes nátrium-acetát, a tömény ecetsav és az injekcióhoz való víz. A benzil-alkoholra és a nátriumra vonatkozóan lásd „A Besremi benzil-alkoholt tartalmaz”, illetve az „A Besremi nátriumot tartalmaz” című részeket a 2. pontban.

Milyen a Besremi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Besremi előretöltött injekciós tollban forgalomba kerülő oldatos injekció. Mindegyik előretöltött injekciós toll 0,5 ml oldatot tartalmaz. A készítmény 1 darab előretöltött tollat és 2 darab injekciós tűt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Bécs
Ausztria

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Használati útmutató

Mielőtt elkezdené használni a Besremi 500 mikrogramm előretöltött injekciós tollat, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót. További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze megmutatja Önnek az injekciós toll használatát.

A Besremi 500 mikrogramm előretöltött injekciós tollal 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 és 500 mikrogrammos adag adható be. A 250 mikrogrammnál nagyobb adagok a toll kétszeri használatával adhatók be.

Kezelőorvosa fogja megmondani, hogy Önnek mekkora adagra van szüksége. Kérjük, hogy a kezelőorvosa által meghatározott injekció beadási időpontokat és adagokat jegyezze fel.

Az injekciós toll az eredeti dobozában a hűtőszekrényben tárolandó.

Az injekció beadása előtt 15 perccel vegye ki az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és hagyja szobahőmérsékletűre felmelegedni.

Az injekció beadásához válasszon egy csendes és jól megvilágított területet.

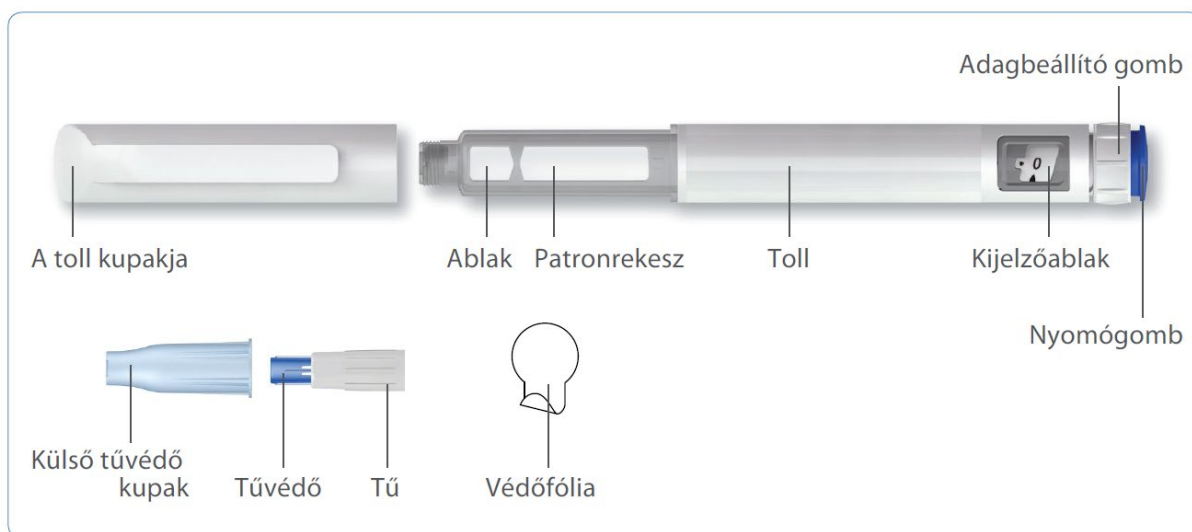
Az injekció beadásához az alábbi eszközökre lesz szüksége:

- Besremi előretöltött injekciós toll
- Tű (típus: mylife Clickfine 8 mm)
- Alkoholos törlőkendő (nem tartalmazza a csomagolás)
- Választható: ragtapasz (nem tartalmazza a csomagolás)

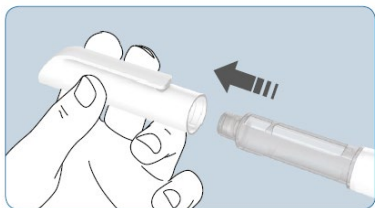
A Besremi előretöltött injekciós tollhoz két tű tartozik. Mindig minden injekcióhoz használjon új tűt.

Ne használja a tollat, ha az sérültnek tűnik. Ha a toll használata során bármikor úgy érzi, hogy az megsérült (például leejti vagy túl nagy erőt alkalmaz), akkor ne használja tovább. Vegyen elő egy új tollat, és kezdje újra a használatot.

A Besremi 500 mikrogramm előretöltött injekciós toll leírása

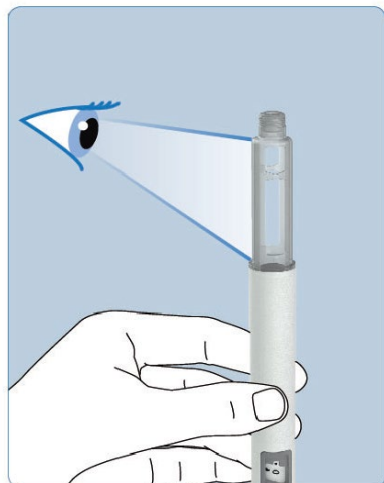


1



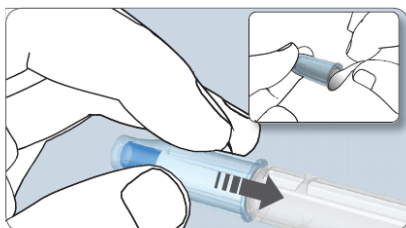
- A Besremi használatának megkezdése előtt mosson kezet.
- Ellenőrizze a termék lejárati idejét.
- Távolítsa el a védőkupakot az injekciós tollról.

2



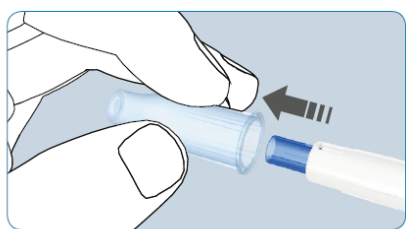
- A patronrekesz oldalán található ablakon keresztül vizsgálja meg az oldat állapotát.
- Ne használja a tollat, ha az oldat zavaros, szemcsék vagy pelyhek vannak benne, illetve, ha az oldatnak a színtelen vagy halványsárga színtől eltérő színe van.

3



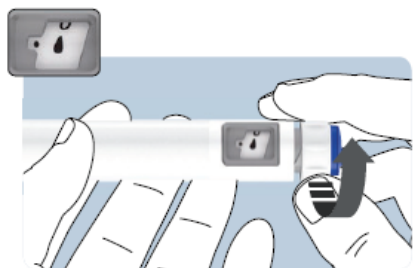
- Vegyen elő egy új tűt, és távolítsa el a védőfóliát.
- Helyezze fel a tűt a külső védőkupakkal együtt egyenesen a toll közepére, megakadályozva így ennek elhajlását, illetve elgörbülését.
- Ellenőrizze, hogy biztos-e a csatlakozás.

4



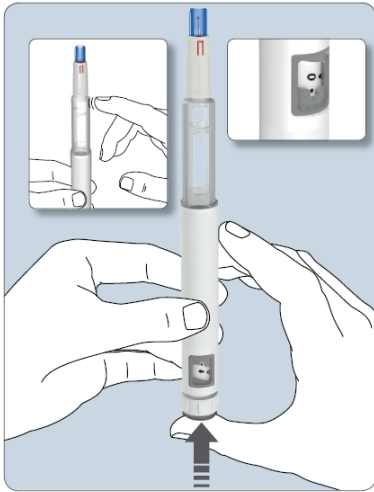
- Távolítsa el a külső védőkupakot a tűről.
- A külső védőkupakot ne tegye vissza a tűre addig, amíg be nem adta a gyógyszert.
- A tű hegyét soha ne érintse meg!
- Ha már korábban használta a Besremi 500 mikrogramm előretöltött injekciós tollat, és most másodszorra használja, akkor most folytassa a 7. lépéssel.
- Ha a tollat először használja, akkor folytassa a toll előkészítését az 5. lépéssel.

5



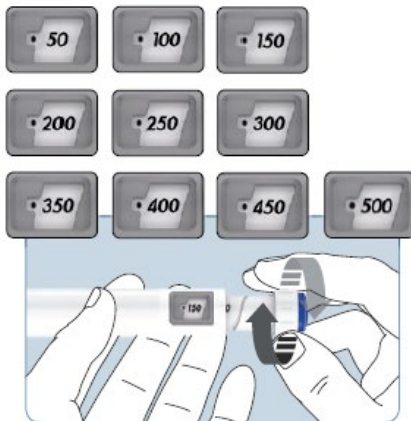
- Ha először használja ezt a tollat, akkor a dózis beállításához fordítsa el az adagbeállító gombot, mindaddig amíg meg nem jelenik a kijelző ablakban a „csepp” ikon és a pont jel. A „csepp” ikonnak egy vonalban kell lennie a kijelző ablakban megjelenő pont jellel.

6



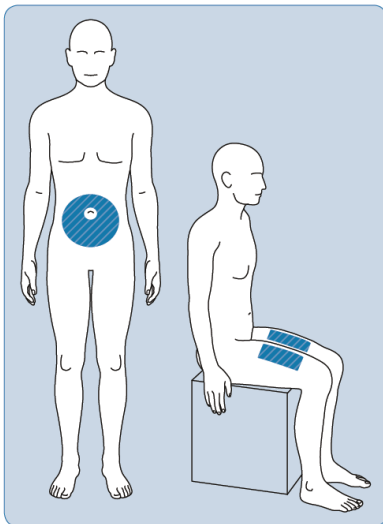
- Tartsa a tollat tővel felfelé úgy, hogy a kijelző ablak Ön felé nézzen.
- A tűt soha ne tartsa a saját vagy mások arca felé!
- Ujjjaival gyengéden ütögesse meg a tollat (a patronrekeszt), hogy a levegőbuborékok felszálljanak a patronrekesz tetejére.
- Hüvelykujjával nyomja meg a gombot, amíg a „0” jelzés pontosan a kijelzőablak közepére nem kerül.
- Az ablakban látható a „csepp” ikon és a „0” jelzés változása, és a gomb mozgását halk kattanó hangok kísérik.
- A tű hegyén meg kell jelennie egy csepp folyadéknak.
- Ha nem jelenik meg a csepp a tű hegyén, akkor ismételje meg az 5. és a 6. lépést legfeljebb hat alkalommal, amíg meg nem jelenik a folyadékcsepp.
- Ha a hetedik alkalommal sem látja a cseppet, akkor kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

7



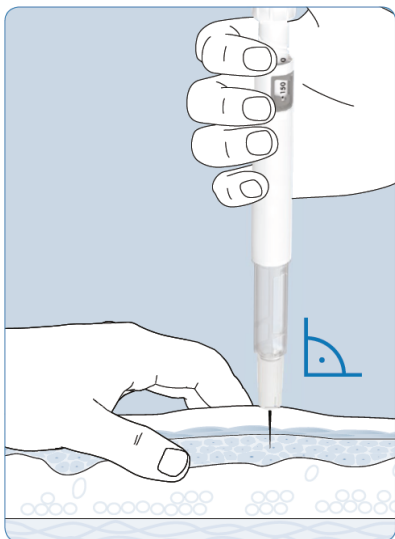
- Az adagbeállító forgógomb elfordításával állítsa be a kezelőorvosa által javasolt adagot, hogy az látható legyen a kijelző ablakban. A kiválasztott adagot jelző számnak egy vonalban kell lennie a ponttal, és a kijelzőablak közepén kell elhelyezkednie. A dózis szükség esetén a gomb elfordításával módosítható.
- Ha az adagbeállító forgógomb elforgatásával nem tudja beállítani az adagot, akkor lehetséges, hogy a tollban már nincs elegendő mennyiségű gyógyszer. Ne alkalmazzon nagyobb erőt, hanem vegyen elő egy új tollat.

8



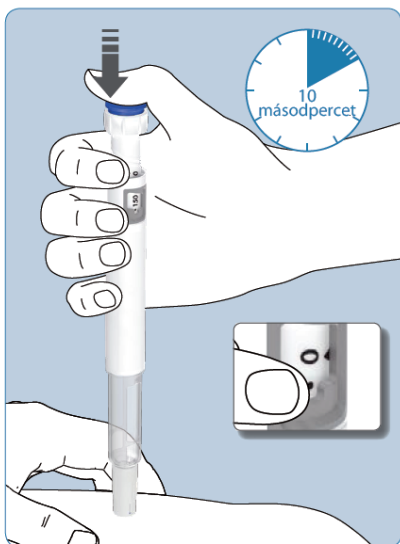
- Az injekció beadása előtt egy alkoholos törlővel fertőtlenítse az injekció beadásának helyét.
- Az injekció beadása előtt hagyja megszáradni ezt a területet.
- A gyógyszert a bőr alá (szubkután) kell befecskendezni. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy hova kell beadnia.
- A lehetséges beadási helyek a has (a köldök körüli 5 cm-es sugarú kört kivéve) vagy a comb.
- Ha két tollat kell használnia egy adag beadásához, akkor mindkét tollal máshová adja be az injekciót (például a has bal és jobb oldalába vagy a jobb és bal combba).
- Az injekciót ne adja be irritált, piros, véraláfutásos, fertőzött vagy heges bőrterületre.

9



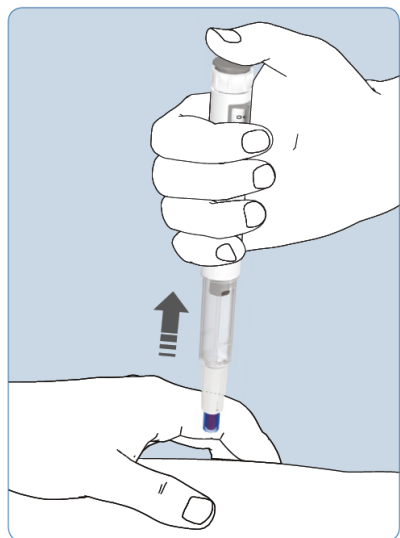
- A tollat tartsa úgy, hogy a kijelzőablak és a címke látható legyen az injekció beadása alatt.
- Hüvelyk- és mutatóujjával csípje össze és emelje meg a bőrét.
- Egyhe nyomással szúrja be a tűt 90 fokos szögben úgy, hogy a kék tűvédő már ne látszódjon.

10



- Nyomja le teljesen a gombot, amíg a „0” jelzés pontosan a kijelzőablak közepére nem kerül.
- A halk kattogó hang abbamarad, ha a teljes mennyiséget beadta.
- Tartsa lenyomva a gombot, és várjon legalább 10 másodpercet a tű kihúzása előtt.
- Az injekció beadása alatt ne emelje fel, illetve ne mozgassa a tollat.

11

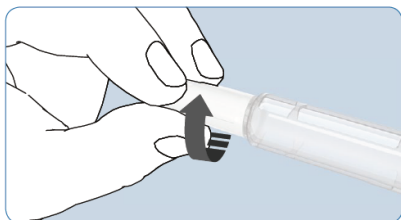


- Óvatosan húzza ki a tűt a bőrből.
- Az injekció beadásának helyét tartsa tisztán, amíg az apró seb be nem záródik. Szükség esetén használjon ragtapaszt.

Megjegyzés:

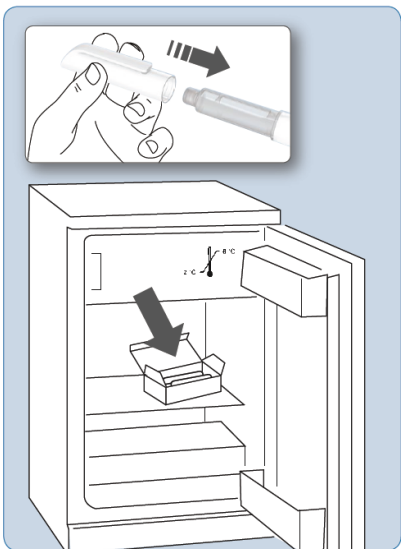
- A kék tűvédő automatikusan záródik és a most láthatóvá váló, a lezárást jelző piros indikátor eltakarja a tűt. Ez az Ön védelmét szolgálja. Ha nem így történik, akkor forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A tű kihúzása után maradhat a bőrön egy kis folyadékcsépp. Ez normális, és nem jelenti azt, hogy kisebb adagot kapott.

12



- Csavarja le a tüt és helyezze megfelelő hulladéktárolóba.

13



- Helyezze vissza a kupakot a tollra, és rögzítse biztonságosan.

Az injekciós toll ismételt használata:

- Kezelőorvosa megmondja Önnek, ha egy második injekció beadására is használhatja az injekciós tollat. Ebben az esetben tegye vissza az injekciós tollat az eredeti dobozába, és a következő felhasználásig tárolja a hűtőszekrényben. Ne használja a tollat 30 napnál tovább.

Az injekciós toll és a tű ártalmatlanítása:

- A használat után a dobja ki a tollat és a tűt a helyi előírásoknak vagy kezelőorvosa, vagy gyógyszerésze útmutatásainak megfelelően.