

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Besremi 250 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Besremi 500 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Besremi 250 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur penni með 0,5 ml af lausn inniheldur 250 míkróg ropeginterferon alfa-2b mælt á grundvelli próteina, sem jafngildir 500 míkróg/ml.

Besremi 500 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Hver áfylltur penni með 0,5 ml af lausn inniheldur 500 míkróg ropeginterferon alfa-2b mælt á grundvelli próteina, sem jafngildir 1.000 míkróg/ml.

Styrkleikinn gefur til kynna magn interferon alfa-2b hluta ropeginterferon alfa-2b án tillits til pegýleringar.

Ropeginterferon alfa-2b er samgild samtenging próteinsins interferon alfa-2b framleitt í *Escherichia coli* með DNA samrunaerfðatækni, með metoxýpólýetýlen glýkól (mPEG) hluta.

Ekki á að bera styrkleika lyfsins saman við styrkleika annars pegýleraðs eða ópegýleraðs próteins innan sama verkunarflokks (sjá kafla 5.1).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver áfylltur penni inniheldur 10 mg bensýlalkóhól og 0,05 mg pólýsorbit 80 í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna (stungulyf).

Tær, litlaus til fölgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Besremi er ætlað sem staklyfsmeðferð handa fullorðnum til meðferðar á frumkomnu rauðkornablæði (polycythaemia vera) án miltisstækkunar með einkennum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðina á að hefja undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð sjúkdómsins.

Skammtar

Títrunarfasi

Ráðlagður upphafsskammtur er 100 míkróg (eða 50 míkróg hjá sjúklingum sem eru á annarri æxlisminnkandi meðferð) síðan er skammturinn smám saman aukinn einstaklingsbundið. Skammtinn

á að auka smám saman um 50 míkróg á tveggja vikna fresti (á sama hátt á að draga smám saman úr annarri frumufækkandi meðferð eftir því sem við á) þar til jafnvægi á blóðfræðilegum þáttum er náð (blóðkornaskil < 45%, blóðflögur < $400 \times 10^9/l$ og hvít blóðkorn < $10 \times 10^9/l$). Ráðlagður stakur hámarksskammtur er 500 míkróg til inndælingar á tveggja vikna fresti. Blóðtaka getur reynst nauðsynleg sem neyðarmeðferð til þess að koma reglu á ofseigju blóðs.

Viðhaldsfasi

Gjöf skammts sem þarf til að ná jafnvægi á blóðfræðilegum þáttum á að halda áfram á tveggja vikna fresti í a.m.k. 1,5 ár. Síðan má aðlaga skammtinn og/eða lengja skammtabil í allt að fjórar vikur eftir því sem við á hjá sjúklingnum.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á meðferðinni stendur á að minnka skammta eða hætta meðferð tímabundið þar til dregur úr aukaverkunum. Síðan ætti að hefja á ný með minni skammti en þeim sem olli aukaverkunum.

Við hækkuð gildi blóðfræðilegra þátta (blóðkornaskil, blóðflögur, hvít blóðkorn) á að aðlaga skammta og/eða skammtabil einstaklingsbundið.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með starfhæfa (compensated) skorpulifur (þ.e. Child-Pugh A) hefur verið sýnt fram á öryggi með öðru pegýleruðu interferon alfa lyfi (pegýlerað interferon alfa-2a). Ekki þarf aðlaga skammta ropeginterferon alfa-2b hjá fullorðnum sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi.

Notkun interferon alfa hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með vantempraða skorpulifur (þ.e. Child-Pugh B eða C) og ekki má nota lyfið hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Vart hefur orðið við hækkun lifrarensíma hjá sjúklingum sem fá meðferð með ropeginterferon alfa-2b. Þegar hækkun lifrarensíma fer versnandi og er viðvarandi skal minnka skammtinn. Ef hækkun lifrarensíma fer versnandi og er klínískt marktæk þrátt fyrir minnkun skammta eða ef merki um versnandi lifrarstarfsemi liggja fyrir skal hætta meðferð (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlöfð annarra interferon alfa lyfja (pegýlerað interferon alfa-2a og pegýlerað interferon alfa-2b) voru metin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki þarf að aðlaga skammta ropeginterferon alfa-2b hjá fullorðnum sjúklingum með vægt skerta (GFR (gaukulsíunarhraði) 60-89 ml/mín.) eða meðalskerta (GFR 30-59 ml/mín.) nýrnastarfsemi. Mælt er með minni upphafsskammti ropeginterferon alfa-2b eða 50 míkróg hjá sjúklingum með verulega skerta (GFR 15-29 ml/mín.) nýrnastarfsemi. Ropeginterferon alfa-2b má ekki nota hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín.) (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga ráðlagðan skammt ropeginterferon alfa-2b við upphaf meðferðar hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar í yfir- og undirþyngd

Lyfjahlöfð ropeginterferon alfa-2b hafa ekki verið metin hjá sjúklingum í yfir- og undirþyngd. Ekki er hægt að ráðleggja aðlögun skammta ropeginterferon alfa-2b hjá þessum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Besremi hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.4).

Kynþáttur

Ekki þarf að aðlaga skammta á grundvelli þynþáttar (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð. Lyfið er ætlað til langtímameðferðar og er gefið af lækni, hjúkrunarfræðingi fjölskyldumeðlim eða sjúklingnum sem hefur fengið þjálfun í gjöf inndælingar undir húð með áfyllta pennanum. Fylgja á notkunarleiðbeiningunum sem eru í fylgiseðlinum.

Ráðlagðir staðir fyrir inndælingu er húð á kviðsvæði í kringum nafla en ekki nær nafla en 5 sm eða læri. Ekki á að gefa inndælinguna í svæði með ertingu, roða, mari, sýkingu eða örmyndun. Hægt er að stilla skammtabil með pennanum þannig að hann gefi skammta á bilinu 50 til 250 míkróg eða 50 til 500 míkróg.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Skjaldkirtilssjúkdómur nema ef hægt er að ná stjórn á honum með hefðbundinni meðferð
- Geðræn vandamál eða saga um veruleg geðræn vandamál, einkum verulegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstílaunir
- Verulegir hjarta- og æðasjúkdómar sem fyrir eru (t.d. háþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á, hjartabilun ($\geq$ NYHA flokkur 2), alvarlegar hjartsláttartruflanir, veruleg kransæðapregslis, hvíkul hjartaöng) eða nýlegt heilablóðfall eða hjartadrep
- Saga um eða yfirstandandi sjálfsnæmissjúkdómur
- Ónæmisbældir líffæraþegar
- Samhliða telbivudini (sjá kafla 4.5)
- Vantempruð skorpulífur (Child-Pugh B eða C)
- Nýrnasjúkdómur á lokastigi (GFR < 15 ml/mín.)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Skammtatítrunarfasi

Ráðlögð skömmtun fyrir títrunarfasa ropeginterferons alfa-2b (sjá kafla 4.2) lengir tímann þar til ákjósanlegasta einstaklingsbundna skammti er náð, samanborið við hýdroxýkarbamíð. Í klínískri rannsókn á frumkomnu rauðkornablæði lauk einstaklingsbundnum meðaltítrunarfasa með ropeginterferon alfa-2b eftir u.þ.b. 3,7 mánuði og eftir u.þ.b. 2,6 mánuði með hýdroxýkarbamíði. Því er mögulegt að önnur lyf (t.d. hýdroxýkarbamíð) henti betur handa sjúklingum þar sem nauðsynlegt er að lækka há gildi blóðkornatalningar snemma til að koma í veg fyrir segamyndun og blæðingu.

Meðan á títrunarfasanum stendur er ekki víst að full verkun sé til staðar til að draga úr áhættu tengdri hjarta og æðum og segamyndun vegna undirliggjandi sjúkdóms. Fylgjast skal náið með sjúklingum, einkum meðan á títrunarfasanum stendur. Framkvæma skal reglulega fulla blóðrannsókn, þ.m.t. greiningu á blóðkornaskilum, hvítfrumna fjöldi og blóðflagna fjöldi, og því skal haldið áfram eftir að einstaklingsbundinn skammtur hefur verið ákveðinn. Blóðtaka getur reynst nauðsynleg sem neyðarmeðferð til þess að koma reglu á ofseigju blóðs.

Innkirtlar

Áður en meðferð með ropeginterferon alfa-2b er hafin verður að meðhöndla skjaldkirtilsjúkdóm sem fyrir er og ná stjórn á honum með hefðbundinni meðferð (sjá kafla 4.3). Sjúklinga sem fá einkenni sem benda til vanstarfsemi skjaldkirtils meðan á meðferð með ropeginterferon alfa-2b stendur á að meta

með tilliti til gilda skjaldkirtilsörvandi hormóns (TSH). Ef hægt er að halda TSH gildum innan eðlilegra marka má halda meðferðinni áfram.

Sykursýki hefur komið fram með öðrum interferon alfa lyfjum (sjá kafla 4.8). Meðferð með ropeginterferon alfa-2b á ekki að hefja hjá sjúklingum með þennan sjúkdóm ef ekki er hægt með góðu móti að ná stjórn á honum með lyfjum. Hjá sjúklingum sem fá sjúkdóminn meðan á meðferðinni stendur og ekki næst stjórn á honum með lyfjum á að hætta meðferð með ropeginterferon alfa-2b.

Miðtaugakerfi

Áhrif á miðtaugakerfi, einkum þunglyndi, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu ropeginterferon alfa-2b meðan á klínísku þróunaráætluninni stóð (sjá kafla 4.8). Önnur áhrif á miðtaugakerfi þ.m.t. sjálfsvígshugleiðingar, sjálfsvígstilraunir, árásarhneigð, geðhvarfasýki, oflæti og ringlun hafa komið fram með öðrum interferon alfa lyfjum. Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til geðrænna einkenna og læknirinn sem hefur umsjón með meðferðinni á að íhuga viðeigandi meðferð ef slík einkenni koma fram. Ef geðræn einkenni versna er ráðlagt að hætta meðferð með ropeginterferon alfa-2b. Ropoginterferon alfa-2b má ekki gefa sjúklingum með sögu um veruleg geðræn vandamál, sérstaklega alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir (sjá kafla 4.3).

Hjarta og æðar

Tilvik tengd hjarta þ.m.t. hjartavöðvakvilli, hjartadrep, gáttatif og blóðþurrð vegna kransæðasjúkdóms hafa verið tengd meðferð með interferon alfa (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vel með sjúklingum sem eru með hjarta- og æðasjúkdóma eða sögu um hjarta- og æðasjúkdóma, meðan á meðferð með ropeginterferon alfa-2b stendur. Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með verulega hjarta- og æðasjúkdóma eða sjúklingum með nýlegt heilablóðfall eða hjartadrep (sjá kafla 4.3).

Öndunarfæri

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa öndunarfæraraskanir t.d. lungnaíferð, millivefslungnabólga (pneumonitis), lungnabólga eða lungnaslagæðaháþrýstingur komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með interferon alfa (sjá kafla 4.8). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá einkenni frá öndunarfærum og hætta meðferð með ropeginterferon alfa-2b, ef þörf krefur.

Sjón

Verulegar aukaverkanir á augu t.d. sjónukvilli, blæðing í sjónu, vilsa frá sjónu, sjónulos og lokun sjónuslagæðar eða sjónubláæðar sem getur valdið blindu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með interferon alfa (sjá kafla 4.8). Sjúklingar eiga að fara í augnskoðun fyrir meðferð með ropeginterferon alfa-2b og meðan á henni stendur, sérstaklega sjúklingar sem eru með sjúkdóma sem tengjast sjónukvilla eins og sykursýki eða háþrýsting. Sjúklingar sem greina frá sjónskerðingu eða sjónmissi eða öðrum einkennum frá augum eiga að fá tafarlausa augnskoðun. Íhuga á að hætta meðferð með ropeginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með nýtilkomnar eða versnandi augnraskanir.

Bráð ofnæmisviðbrögð

Alvarleg, bráð ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjusamdráttur, bráðafnæmi) hafa í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram með öðrum interferon alfa lyfjum. Ef það gerist verður að hætta meðferð með ropeginterferon alfa-2b og hefja viðeigandi læknismeðferð tafarlaust. Ekki er nauðsynlegt að gera hlé á meðferð vegna tímabundinna útbrot.

Lifrarstarfsemi

Meðferð með interferon alfa hefur verið sett í samhengi við eiturvefkanir á lifur sem lýsa sér í hækkan lifrarsíma sem kann að reynast marktæk. Hjá sjúklingum með lifrabólgu C var greint frá lifrabílu með öðrum interferon alfa lyfjum (sjá kafla 4.8).

Hækkun ALAT (≥ 3 sinnum eðlileg efri mörk), ASAT (≥ 3 sinnum eðlileg efri mörk), GGT (≥ 3 sinnum eðlileg efri mörk) og gallrauða (> 2 sinnum eðlileg efri mörk) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með ropeginterferon alfa-2b. Þessar hækkunir voru að mestu skammvinnar og komu fram á fyrsta ári meðferðar.

Greint hefur verið frá lifrarröskunum hjá sjúklingum eftir langtíma meðferð með ropeginterferon alfa-2b (sjá kafla 4.8). Fylgjast á reglulega með lifrarsímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum við langtíma meðferð með ropeginterferon alfa-2b. Hætta skal meðferð með ropeginterferon alfa-2b þegar hækkun lifrarsíma fer versnandi og er klínískt marktæk þrátt fyrir minnkun skammta. Hætta á meðferð hjá sjúklingum með merki um versnandi lifrarstarfsemi meðan á meðferð með ropeginterferon alfa-2b stendur. Ekki má nota ropeginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með vantempraða skorpulífur (sjá kafla 4.3).

Nýrnastarfsemi

Fylgjast á með sjúklingum óháð upphafsskammti og því hversu mikil skerðing er á nýrnastarfsemi. Ef nýrnastarfsemi versnar meðan á meðferð stendur á að hætta notkun ropeginterferon alfa-2b. Ekki má nota ropeginterferon alfa-2b hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.3).

Tann- og tannholdssjúkdómar

Greint hefur verið frá tann- og tannholdssjúkdómum sem geta valdið tannlosi með öðrum interferon alfa lyfjum (sjá kafla 4.8). Auk þess getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og slímhúð í munni við langvarandi meðferð með ropeginterferon alfa-2b. Sjúklingar ættu að burstu tennur vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun.

Húð

Notkun ropeginterferon alfa-2b tengist röskunum í húð (kláða, hárlosi, útbroti, roða, psoriasis, húðþurrki, húðbólgu sem líkist þrymlabólum, siggmeini og ofsvitnun). Ef viðbrögð í húð koma fram eða þau versna má gera ráð fyrir að meðferðinni verði hætt.

Hjálparefni

Besremi inniheldur bensýlalkóhól.

Ekki á að nota mikið magn nema með varúð og aðeins ef nauðsyn krefur, sérstaklega hjá einstaklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hættu á uppsöfnun og eiturvefnum (blóðsýring).

Besremi inniheldur pólýsorbit 80.

Lyfið inniheldur 0,025 mg af pólýsorbiti 80 í hverjum 0,5 ml. Pólýsorbit geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ensím próteinssundrunar eru talin eiga þátt í umbrotum ropeginterferon alfa-2b. Þáttur flutningspróteina í frásogi, dreifingu og brottþvarfi ropeginterferon alfa-2b er ekki þekktur. Sýnt hefur verið fram á að interferon alfa hafi áhrif á virkni cytochróm P450 (CYP) ísóensímín CYP1A2 og CYP2D6.

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar á ropeginterferon alfa-2b.

Rannsóknir á milliverkunum annarra pegýleraðra interferon alfa lyfja

Gjöf pegýleraðs interferon alfa-2a samhliða telbivudini hjá sjúklingum með lifrabólgu B eykur hættu á úttaugakvilla. Ekki má gefa telbivudin og ropeginterferon alfa-2b samhliða (sjá kafla 4.3).

Þegar heilbrigðir karlar fengu 180 míkrog af pegýleruðu interferon alfa-2a einu sinni í viku í 4 vikur hafði það engin áhrif á lyfjahvörf mephenytoins, dapsons, debrisoquins og tolbutamids sem bendir til þess að pegýlerað interferon alfa-2a hafi engin áhrif á *in vivo* umbrotsvirkni cýtókróm P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6 ísóensíma. Í sömu rannsókninni varð 25% aukning á AUC fyrir theophyllin (CYP1A2 hvarfefni) sem sýnir að pegýlerað interferon alfa-2a hamlar virkni CYP1A2.

Engar verulegar milliverkanir komu fram við gjöf pegýleraðs interferon alfa-2b og tolbutamids (CYP2C9 hvarfefni), midazolams (CYP3A4 hvarfefni), dapsons (N-acetyltransferasa hvarfefni) og meðalaukning varð á útsetningu fyrir koffeini (CYP1A2 hvarfefni) og desipramini (CYP2D6 hvarfefni).

Þess vegna á að gæta varúðar þegar ropeginterferon alfa-2b er gefið samhliða CYP1A2 hvarfefnum, sérstaklega þeim sem eru með þröngt meðferðarbil eins og theophyllin eða metadon. Einnig er ráðlagt að gæta varúðar þegar CYP2D6 hvarfefni (t.d. vortioxetin, risperidon) eru gefin ásamt ropeginterferon alfa-2b. Vera má að ropeginterferon alfa-2b hamli virkni CYP1A2 og CYP2D6 og því valdið aukinni blóðþéttni þessara lyfja.

Ekki þarf að aðlaga skammta ropeginterferon alfa-2b við gjöf samhliða lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9/19, CYP3A4 eða N-asetýltransferasa.

Gæta á varúðar við gjöf ropeginterferon alfa-2b samhliða öðrum lyfjum sem eru hugsanleg mergbælandi/krabbameinslyfjum.

Gæta á varúðar við gjöf sterkra verkjalyfja, svefnlyfja eða róandi lyfja þegar þau eru notuð samhliða ropeginterferon alfa-2b.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ropeginterferon alfa-2b stendur, nema annað hafi verið rætt við lækinn.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun interferon alfa á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Þar sem ropeginterferon alfa-2b getur haft sömu áhrif er Besremi hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ropeginterferon alfa-2b skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Besremi.

Frjósemi

Upplýsingar liggja ekki fyrir um áhrif ropeginterferon alfa-2b meðferðar á frjósemi hjá konum og körlum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Besremi hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sundli, syfju eða ofskynjunum (sjá kafla 4.8) meðan á meðferð með Besremi stendur eiga að varast akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar eru hvítkornafæð (20,2%), blóðflagnafæð (18,5%), liðverkir (13,5%), þreyta (12,4%) aukinn gamma-glútamýltransferasi (11,2%), influensulík veikindi (11,2%), vöðvaverkir (10,7%), blóðleysi (9,6%), aukinn alanín aminótransferasi (8,4%), daufkyrningafæð (7,9%), hiti (7,9%), aukinn aspartat aminótransferasi (7,3%), kláði (6,8%), verkur í útlimum (6,7%), hárlós (6,7%), höfuðverkur (6,2%), niðurgangur (5,7%), viðbrögð á stungustað (5,6%), kuldahrollur (5,1%) og sundl (5,1%).

Alvarlegar aukaverkanir eru þunglyndi (1,1%), gáttatif (1,1%) og bráð streituröskun (0,6%).

Tafla með aukaverkunum

Greint var frá eftirfarandi meðferðartengdum aukaverkunum með ropeginterferon alfa-2b í klínískum rannsóknum hjá 178 fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði. Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffærakerfi og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffærakerfi	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>algengar</i>	sýking í öndunarvegi, influensa, nefslímubólga, sveppasýking í húð
	<i>sjaldgæfar</i>	herpes í munni, ristill, hvítsveppasýking í munni, skútabólga, hvítsveppasýking í vélinda, sveppasýking í leggöngum og sköpum, vogrís, naglsveppur
Blóð og eitlar	<i>mjög algengar</i>	hvítkornafæð, blóðflagnafæð
	<i>algengar</i>	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi,
Ónæmiskerfi	<i>sjaldgæfar</i>	sarklíki
	<i>koma örsjaldan fyrir</i>	sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri eða með segamyndun [#]
	<i>tíðni ekki þekkt</i>	Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur [#] , bráð ofnæmisviðbrögð ^{***}
Innkirtlar	<i>algengar</i>	vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils, skjaldkirtilsbólga
	<i>sjaldgæfar</i>	Basedows sjúkdómur, sykursýki [#]
Efnaskipti og næring	<i>algengar</i>	aukin þríglýseríð í blóði, minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	<i>algengar</i>	þunglyndi, árásarhneigð [#] , svefnleysi, kvíði, breytt geðslag, skapsveiflur, deyfð, lyndisröskun
	<i>sjaldgæfar</i>	sjálfsvígstilraunir [#] , sjálfsvígshugleiðingar [#] , ringlunarást [#] , bráð streituröskun, ofskynjanir, andleg vanlíðan, taugaóstyrkur, martraðir, skapstygð
	<i>mjög sjaldgæfar</i>	geðhvarfasýki [#] , oflæti [#]
Taugakerfi	<i>algengar</i>	höfuðverkur, sundl, minnkað snertiskyn, svefnhöfði, náladofi
	<i>sjaldgæfar</i>	fjöldaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli, taugarótarkvilli, mígreni, andleg skerðing, skjálfti, flogafyrirboði (aura)

Augu	<i>algengar</i>	augnþurrkur
	<i>sjaldgæfar</i>	blæðing í sjónu [#] , vilsa frá sjónu [#] , sjónskerðing, minnkuð sjónskerpa [#] , þokusjón, óþægindi í augum, exem á augnlokum
	<i>mjög sjaldgæfar</i>	sjónukvilli [#] , sjóntaugarkvilli [#] , lokun sjónuslagæðar [#] , lokun sjónubláæðar [#]
	<i>koma örsjaldan fyrir</i>	blinda [#]
	<i>tíðni ekki þekkt</i>	sjónulos [#]
Eyru og völundarhús	<i>sjaldgæfar</i>	heyrnarleysi, eyrnasuð, svimi
Hjarta	<i>algengar</i>	Gáttatíf
	<i>sjaldgæfar</i>	hjartadrep [#] , gáttasleglarof, blóðtappi í hjarta, ósæðarlokuleki, hjarta- og æðaröskun
	<i>mjög sjaldgæfar</i>	hjartavöðvakvilli [#] , hjartaöng [#]
	<i>koma örsjaldan fyrir</i>	blóðþurrð í hjartavöðva [#]
Æðar	<i>algengar</i>	smáæðakvilli
	<i>sjaldgæfar</i>	Raynauds-fyrirbæri, háþrýstingur, margúll, húðroði
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti	<i>algengar</i>	Mæði
	<i>sjaldgæfar</i>	millivefjsslungnabólga (pneumonitis), hósti, blóðnasir, erting í hálsi
	<i>koma örsjaldan fyrir</i>	lungnaíferð [#]
	<i>tíðni ekki þekkt</i>	lungnatrefjun [#] , lungnabólga [#] , lungnaslagæðaháþrýstingur ^{#*}
Meltingarfæri	<i>algengar</i>	niðurgangur, ógleði, kviðverkur, hægðatregða, þaninn kviður, munnþurrkur
	<i>sjaldgæfar</i>	magabólga, röskun í magavegg, vindgangur, tíð hægðabörf, verkur þegar kyngt er, blæðing úr tannholdi
	<i>tíðni ekki þekkt</i>	tannvandamál [#] , tannholdssjúkdómur [#]
Lifur og gall	<i>mjög algengar</i>	Aukinn gamma-glútamýltransferasi
	<i>algengar</i>	lifrarröskun, aukinn alanín amínótransferasi, aukinn aspartat amínótransferasi, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði
	<i>sjaldgæfar</i>	eiturverkun á lifur, eitrunarlifrabólga, lifrarstækkun, porfýría sem ekki er bráð
	<i>mjög sjaldgæfar</i>	lifrabílan [#]
Húð og undirhúð	<i>algengar</i>	kláði, hárlos, útbrot, roði, psoriasis, húðþurrkur, húðbólga sem líkist þrymlabólum, siggmein, ofsvitnun, þurr húð
	<i>sjaldgæfar</i>	ljósnæmisviðbrögð, húðflögnun, naglkyrkingur
	<i>tíðni ekki þekkt</i>	aflitun húðar [#]
Stoðkerfi og bandvefur	<i>mjög algengar</i>	liðverkir, vöðvaverkir
	<i>algengar</i>	Sjögrens heilkenni, liðbólga, verkur í útlimum, stoðkerfisverkur, beinverkir, vöðvakrampi
	<i>sjaldgæfar</i>	vöðvaslappleiki, verkur í hálsi, verkur í nára
Nýru og þvagfæri	<i>sjaldgæfar</i>	blæðandi blöðrubólga, þvaglátstregða, bráð þvaglátsþörf, þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst	<i>sjaldgæfar</i>	ristruflanir, sæðisblæðing
Almennar aukaverkanir og	<i>mjög algengar</i>	inflúensulík veikindi, þreyta
	<i>algengar</i>	hiti, viðbrögð á stungustað, þróttleysi, hrollur, almenn versnun líkamlegrar heilsu, roði á stungustað

aukaverkanir á íkomustað	<i>sjaldgæfar</i>	verkur á stungustað, kláði á stungustað, næmi fyrir veðrabreytingum
	<i>tíðni ekki þekkt</i>	oflitun tungu [#]
Rannsóknaniðurstöður	<i>algengar</i>	Jákvæð skjaldkirtilsbóluefni, aukning skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóði, aukinn líkamshiti, jákvætt ANA kjarnabóluefnapróf, aukinn laktat dehydógenasi í blóði, þyngdartap
	<i>sjaldgæfar</i>	blóðflagnafjölgun, aukin þvagsýra í blóði, jákvætt Coombs próf

[#]Aukaverkanir sem greint var frá með öðrum interferon alfa lyfjum.

*Einkennandi fyrir lyfjaflokk interferon lyfja, sjá lungnaslagæðaháþrýsting hér á eftir.

**t.d. ofsakláði, ofnæmisjúgur, berkjusamdráttur eða bráðafnæmi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Algengustu aukaverkanirnar

Algengustu aukaverkanirnar (þ.m.t. fjöldi sjúklinga, nýgengishlutfall, alvarleikastig, nauðsyn skammtaöðlögunar og niðurstöður) sem greint var frá meðan á klínísku þróunaráætluninni með ropeginterferon alfa-2b stóð eru teknar saman í töflu 1.

Tafla 1. Algengustu aukaverkanirnar meðan á meðferð með ropeginterferon alfa-2b stóð.

Aukaverkanir > 10% Kjörheiti	N (%) (n = 178)	IR	CTCAE stig ≥ 3 N (%)	Skammta minnkun N (%)	Lyf N (%)	Töku lyfs hætt N (%)	Bati N (%)
Hvítornafæð	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	24 (66,7)	7 (19,4)	n.r.	35 (97,2)
Blóðflagnafæð	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	13 (39,4)	3 (9,1)	1 (3,0)	30 (90,9)
Liðverkir	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	5 (20,8)	5 (20,8)	1 (4,2)	22 (91,7)
Þreyta	22 (12,4)	6,6	n.r.	4 (18,2)	1 (4,5)	1 (4,5)	21 (95,5)
Aukinn gamma-glútamýltransferasi	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	9 (45,0)	5 (25,0)	n.r.	17 (85,0)
Inflúensulík veikindi	20 (11,2)	4,9	n.r.	4 (20,0)	3 (15,0)	n.r.	19 (95,0)
Vöðvaverkir	19 (10,7)	3,5	n.r.	6 (31,6)	1 (5,3)	n.r.	17 (89,5)

Ekki var greint frá CTCAE aukaverkunum af stigi 5 (dauðsfall) samkvæmt þessum kjörheitum; greint var frá einni aukaverkun af stigi 4 (lífshættuleg eða veldur fötlun) sem var aukinn gamma-glútamýltransferasi.

Skammtastafanir: CTCAE, almennar viðmiðanir varðandi heiti aukaverkana; n.r.: Ekki tilkynnt; IR: Nýgengishlutfall fyrir meðaltal aukaverkana fyrir 100 sjúklingaár; n: Fjöldi sjúklinga.

N (%) fjöldi og hlutfall sjúklinga með tilgreinda aukaverkun

Meltingarfæri

Greint hefur verið frá aukaverkunum frá meltingarfærum með öðrum interferon alfa lyfjum og greint var frá þeim hjá 15,7% sjúklinga við meðferð með ropeginterferon alfa-2b. Algengustu aukaverkanirnar frá meltingarfærum sem greint var frá í þessum rannsóknum voru niðurgangur (5,1%; nýgengishlutfall: 2,8 tilvik/100 sjúklingaár) og ógleði (4,5%; nýgengishlutfall: 1,2 tilvik/100 sjúklingaár).

Miðtaugakerfi

Í klínísku þróunaráætluninni með ropeginterferon alfa-2b komu tvö tilvik alvarlegs þunglyndis fram (1,1%; nýgengishlutfall: 0,4 tilvik/100 sjúklingaár). Sjúklingarnir náðu sé að fullu þegar notkun lyfsins var hætt fyrir fullt og allt. Einn sjúklingur sem fékk verulega bráða streituröskun (0,6%; nýgengishlutfall: 0,2 tilvik/100 sjúklingaár, náði sér að fullu eftir að skammtur ropeginterferon alfa-2b var minnkaður. Greint hefur verið frá áhrifum interferon alfa á miðtaugakerfi þ.m.t. sjálfsvígstílaunir, sjálfsvígshugleiðingar, árárhneigð, geðhvarfasýki, oflæti og ringlun (sjá kafla 4.4).

Hjarta og æðar

Meðan á meðferð með ropeginterferon alfa-2b stóð komu þrjú tilvik gáttatífs fram af stigi 1 til 3 hjá tveimur sjúklingum (1,1%; nýgengishlutfall: 0,3 tilvik/100 sjúklingaár). Meðferð með ropeginterferon alfa-2b var haldið áfram og sjúklingarnir fengu viðeigandi lyfjameðferð. Sjúklingarnir náðu sér í tveimur af þessum tilvikum en einu tilviki var enn ekki lokið þegar matið fór fram.

Öndunarferi

Greint hefur verið frá lungnaslagæðaháþrýstingi með interferon alfa, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir lungnaslagæðaháþrýstingi (t.d. háþrýstingur í portæð, HIV sýking, skorpulífur). Greint var frá tilvikunum á ýmsum tíma, að jafnaði nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferon alfa hófst.

Augu

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á augu með interferon alfa t.d. sjónukvilla, blæðingu í sjónu, vilsu frá sjónu, sjónulosi og lokun sjónuslagæðar eða sjónubláæðar (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Meðan á klínisku rannsóknaráætluninni stóð var greint frá einu tilviki ofskömmtnunar fyrir slysi með ropeginterferon alfa 2b. Sjúklingurinn fékk 10-faldan ráðlagðan upphafsskammt og fékk flensulík einkenni sem stóðu í þrjá daga en það var ekki talið alvarlegt. Sjúklingurinn náði sér að fullu eftir gjöf parasetamóls og tímabundna stöðvun á meðferð með ropeginterferon alfa-2b.

Ekkert mótefni fyrir lyfið er fyrir hendi. Við ofskömmtnun er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingnum ásamt einkenameðferð ef þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, interferón, ATC-flokkur: L03AB15

Rpeginterferon alfa-2b er raðbrigða interferon alfa-2b tengt tvíarma mPEG með útskiptingu sem er 1 mól af polymer/mól af próteini. Meðalsameindamassi er u.þ.b. 60 kDa þar af er PEG hlutinn u.þ.b. 40 kDa.

Verkunarháttur

Interferon alfa er í flokki interferona af tegund I sem miðla áhrifum sínum á frumur með því að bindast himnuviðtaka sem kallaður er interferon alfa viðtaki (IFNAR). Með því að bindast IFNAR ræsist merkjaferli neðar í ferlinu vegna virkjunar kínasa, sérstaklega Janus kínasa 1 (JAK1) og tyrosín kínasa 2 (TYK2) og boðtengils, og vegna virkja umritunar (STAT) próteina. Kjarntilfærsla STAT próteina stjórnar ólíkum genatjáningaáætlunum og miðla ýmsum frumuáhrifum. Sýnt hefur verið fram á hamlandi áhrif interferon alfa á fjölgun forvera blóðmyndandi- og beinmergstrefjakímfrumna og mótverkandi áhrif á vaxtarþætti og önnur frumuboð sem hafa hlutverk í myndun beinmergstrefjunnar. Þetta ferli getur átt þátt í meðferðarverkun interferon alfa við frumkomnu rauðkornablæði.

Enn fremur var sýnt fram á að interferon alfa getur dregið úr stökkbreyttri *JAK2V617F* samsætubyrði hjá sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (V617F punktbreyting í JAK2 kínasa er einkennandi fyrir frumkomið rauðkornablæði og er til staðar hjá u.þ.b. 95% sjúklinga).

Verkun og öryggi

Í opinni, slembaðri 3. stigs rannsókn (PROUD-PV) var gerður samanburður á verkun og öryggi ropeginterferon alfa-2b og hýdroxýkarbamíðs hjá 254 fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði (slembiröðun 1:1). Sjúklingum var lagskipt samkvæmt fyrri útsetningu fyrir hýdroxýkarbamíði, aldri við skimun (≤ 60 eða > 60 ár) og fyrri segarekstilvikum. Eiginleikar þátttakendanna í rannsókninni koma fram í töflu 2.

Tafla 2. Eiginleikar sjúklinga við skimun í PROUD-PV rannsókninni.

	Ropiginterferon alfa-2b meðferðarhópur (n = 127)	Samanburðar-meðferðarhópur (n = 127)
Aldur Ár*	58,5±10,81	57,9±13,10
Kyn Konur n (%) Karlar n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Kynþáttur Hvítur n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Tími sem PV hefur varað (mánuðir)*	12,6±24,70	15,7±25,65
<i>JAK2V617F</i> samsætubyrði (%)*	41,9±23,49	42,8±24,14
Blóðfræðileg mæligildi Blóðkornaskil (%)* Blóðflögur ($10^9/l$)* Hvít blóðkorn ($10^9/l$)*	47,8±5,22 537,7±273,08 11,5±4,76	48,6±5,39 516,8±254,43 11,9±4,88
Miltisstækkun Nei n (%) Já n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*gildi eru meðaltal ± staðalfrávik.

Sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með hýdroxýkarbamíði áður (n = 160) eða höfðu fengið meðferð með hýdroxýkarbamíði (n = 94) var slembiraðað og fengu ropeginterferon alfa-2b eða hýdroxýkarbamíð. Skammturinn var aukinn smám saman háð sjúkdómssvörun og þolanleika (skammtur ropeginterferon alfa-2b var á bilinu 50 til 500 míkróg undir húð á tveggja vikna fresti). Meðalgildi skammts eftir 12 mánaða meðferð var 382 (±141) míkróg fyrir ropeginterferon alfa-2b.

Sjúkdómssvörun (skilgreint sem blóðkornaskil $< 45\%$ án blóðtöku [a.m.k. 3 mánuðir frá seinustu blóðtöku], blóðflögur $< 400 \times 10^9/l$ og hvít blóðkorn $< 10 \times 10^9/l$ eftir 12 mánaða meðferð), var 43,1% [53/123 sjúklingum] í ropeginterferon alfa-2b arminum eftir 12 mánaða meðferð.

Í opinni 3b stigs framhaldsrannsókn (CONTINUATION-PV) með 169 fullorðnum sjúklingum með frumkomið rauðkornablæði sem höfðu áður lokið PROUD-PV rannsókninni þar sem mat var lagt á langtímaverkun og öryggi ropeginterferon alfa-2b. Níutíu og fimm sjúklingar fengu áfram ropeginterferon alfa-2b (50 til 500 míkróg undir húð á tveggja, þriggja eða fjögurra vikna fresti). Meðalskammtar eftir 36 og 72 mánaða meðferð (12 mánaða meðferð í PROUD-PV rannsókninni og 24 og 60 mánaða meðferð í framhaldsrannsókninni) var 363 (±149) míkróg eftir 36 mánaða meðferð og 356 (±144) míkróg eftir 72 mánaða meðferð með ropeginterferon alfa-2b.

Svörun við ropeginterferon alfa-2b meðferð er sýnd í töflu 3 og töflu 4. Eftir 72 mánaða meðferð sýndu 54,5% sjúklinga sjúkdómssvörun sem skilgreind sem fullkomin blóðfræðileg svörun eingöngu og 39,8% sjúklinga sýndu fullkomna blóðfræðilega svörun með bættri sjúkdómsbyrði.

Sjúklingar sem fengu ropeginterferon alfa-2b sýndu fram á tölfræðilega marktækan mun á *JAK2V617F* samsætubyrði (16,6%) og *JAK2V617F* breytingu á samsætu miðað við upphafsgildi (-25,4%).

Tafla 3. Sjúkdómssvörun eftir 12 og 72 mánaða meðferð með ropeginterferon alfa-2b.

Sjúkdómssvörun	Sjúklingar sem fengu meðferð með ropeginterferon alfa-2b ¹ Beir sem svara* N (%)			
	12 mánuðir	24 mánuðir ¹	36 mánuðir ²	72 mánuðir ³
Algjör blóðfræðileg svörun ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Algjör blóðfræðileg svörun ^a og minnkuð sjúkdómsbyrði ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* Eftir 12, 24, 36 og 72 mánuði, í söm röð, töldust 0, 7, 12 og 25 sjúklingar ekki svara meðferð vegna þess að rannsókn var hætt af einhverri ástæðu

^a skilgreint sem blóðkornaskil < 45% án blóðtöku (a.m.k. 3 mánuðir frá seinustu blóðtöku), blóðflögur < 400 × 10⁹/l og hvít blóðkorn < 10 × 10⁹/l; sjúklingar sem hættu meðferð töldust ekki svara meðferð.

^b skilgreint sem minnkuð sjúkdómstengd teikn (klínískt veruleg miltisstækkun) og sjúkdómstengd einkenni (röskun í smáæðum, kláði, höfuðverkur); sjúklingar sem hættu meðferð töldust ekki svara meðferð.

¹ 12 mánaða meðferð í PROUD-PV rannsókninni og 12 mánaða meðferð í framhaldsrannsókninni.

² 12 mánaða meðferð í PROUD-PV rannsókninni og 24 mánaða meðferð í framhaldsrannsókninni.

³ 12 mánaða meðferð í PROUD-PV rannsókninni og 60 mánaða meðferð í framhaldsrannsókninni.

Áframhaldandi lækkun var á meðalgildi *JAK2V617F* samsætubyrðar allan 6 ára meðferðartímann með ropeginterferon alfa-2b, úr 42,8% við upphaf (áður en meðferð í PROUD-PV hófst) í 15,5% eftir 72 mánuði.

Tafla 4. *JAK2V617F* samsætubyrði [%] tölugildi og breytingar frá upphafsgildi í CONTINUATION-PV framhaldsrannsókninni.

Rannsóknarmánuður	n	Meðalgildi (±SD)	Breyting frá upphafsgildi
<i>Upphafsgildi</i>	94	42,8 (±23,40)	-
M12	92	30,1 (±23,03)	-12,13 (±17,04)
M24 ¹	73	18,5 (±17,09)	-24,59 (±22,07)
M36 ²	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (±24,39)
M72 ³	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (±27,29)

¹ 12 mánaða meðferð í PROUD-PV rannsókninni og 12 mánaða meðferð í framhaldsrannsókninni).

² 12 mánaða meðferð í PROUD-PV rannsókninni og 24 mánaða meðferð í framhaldsrannsókninni).

³ 12 mánaða meðferð í PROUD-PV rannsókninni og 60 mánaða meðferð í framhaldsrannsókninni).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Besremi hjá öllum undirhópum barna við meðferð á frumkomnu rauðkornablæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Frásög ropeginterferon alfa-2b er stöðugt hjá sjúklingum og hámarkspéttni í sermi er náð eftir 3 til 6 daga.

Nýting ropeginterferon alfa-2b eftir gjöf undir húð hefur ekki verið rannsökuð hjá mönnum. Því er ekki hægt að gera gildað mat hvað varðar nýtingu. Samkvæmt niðurstöðum hjá öpum er hún u.þ.b. 80%, svipuð og fyrir pegýlerað interferon alfa-2a.

Dreifing

Ropeginterferon alfa-2b greinist aðallega í blóðrás og utanfrumuvökva eins og sést á dreifingarrúmmáli við jafnvægi (V_d) sem er 6,6 til 17 lítrar hjá sjúklingum eftir gjöf undir húð (skammtar á bilinu 50 – 450 míkrog). Meðalgildi C_{max} var 2,4 ng/ml (við 50 – 80 míkrog skammt) til 49 ng/ml (við 450 míkrog skammt) og AUC_{0-t} á bilinu 28,5 ng*klst./ml (við 50 – 80 míkrog skammt) til 552,6 ng*klst./ml (við 450 míkrog skammt) hjá sjúklingum við gjöf endurtekinna skammta undir húð. Breytileiki kom fram milli einstaklinga sem reyndist 25% og 35% hvað varðar AUC og C_{max} , í þessari röð, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Hjá sjúklingum sem fengu ropeginterferon alfa-2b á tveggja vikna fresti (400 – 500 míkrog, PK hópur 1) eða á fjögurra vikna fresti (100 - 500 [meðalgildi 350] míkrog, PK hópur 2) var meðalgildi V_{dss} við jafnvægi 10,7 lítrar hjá PK hópur 1 og 18,3 lítrar hjá PK hópur 2. Hjá PK hópur 1 var meðalgildi $C_{max,ss}$ 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ var 7.504,0 ng*klst./ml og C_{min} var 14,52 ng/ml. Hjá PK hópur 2 var meðalgildi $C_{max,ss}$ 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ var 6.021,3 ng*klst./ml og C_{min} var 2,10 ng/ml.

Samkvæmt massajöfnunarrannsókn, rannsókn á dreifingu í vefjum og sjálfsgeislunarrannsókn (autoradioluminography) á öllum líkamanum hjá rottum kom fram að svipað interferon alfa lyf (pegýlerað interferon alfa-2a) dreifðist til lifrar, nýrna og beinmergs auk þess að vera í mjög mikilli þétni í blóði.

Umbrot

Umbrotum ropeginterferon alfa-2b hefur ekki verið lýst að fullu. Tenging interferon alfa-2b við greinotta pólýetýlen glýkól hlutann sem hefur mikinn sameindarþunga (40 kDa) er talin aðalástæða fyrir mismun á brotthvarfi samanborið við ópegýlerað interferon. Rannsóknir hjá rottum með svipað interferon alfa lyf (pegýlerað interferon alfa-2a) sýndi fram á að brotthvarf er aðallega með umbrotum í lifur. Sama brotthvarfsleið er talin vera fyrir ropeginterferon alfa-2b.

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hjá mönnum á pegýleruðu interferon alfa-2a benda til meðalhamlandi áhrifa á hvarfefna sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2 og CYP2D6 (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Brotthvarfi ropeginterferon alfa-2b hefur ekki verið lýst að fullu. Rannsóknir á svipuðum interferon alfa lyfjum (pegýlerað interferon alfa-2a) benda til þess að nýru séu aðallíffærið fyrir útskilnað geislamerkra umbrotsefna (rannsókn hjá rottum) og að altæk úthreinsun pegýleraðs interferon alfa-2a hjá mönnum er u.þ.b. 100 sinnum minni en fyrir upprunalegt ópegýlerað interferon alfa-2a.

Eftir gjöf margra skammta undir húð (skammtar á bilinu 50 – 500 míkrog) er lokahelmingunartími ropeginterferon alfa-2b hjá sjúklingum u.þ.b. 6 til 10 dagar og úthreinsun ropeginterferon alfa-2b er 0,023 til 0,066 l/klst. Aðkoma flutningspróteina við frásog, dreifingu og brotthvarf ropeginterferon alfa-2b er ekki þekkt.

Línulegt/ólínulegt samband

Á skammtabilinu 24 til 270 míkrog eykst C_{max} fyrir ropeginterferon alfa-2b í réttu hlutfalli við skammta samkvæmt rannsóknum á lyfjahvörfum með heilbrigðum þátttakendum. Aukning á útsetningu sem var meiri en í réttu hlutfalli við skammta sást. Einstaklingsbundinn breytileiki fyrir ropeginterferon alfa-2b var 35% (C_{max}) og 25% (AUC).

Skert lifrarstarfsemi

Greint var frá sambærilegri útsetningu og lyfjahvörfum fyrir annað interferon alfa lyf (pegýlerað interferon alfa-2a) hjá sjúklingum með skorpulífur (Child-Pugh A) og sjúklingum sem ekki voru með skorpulífur. Lyfjahvörf voru ekki metin hjá sjúklingum með enn alvarlegri skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi hafa eingöngu verið metin fyrir önnur gegýlun interferon alfa lyf.

Hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi sem fengu 180 mikróg af gegýlun interferon alfa-2a einu sinni í viku var útsætning í plasma sambærileg eða 60% hærri samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hjá 13 sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurftu á langvarandi blóðskilun að halda leiddi gegf 135 mikróg gegýlun interferon alfa-2a einu sinni í viku til 34% minni útsætningar fyrir lyfinu en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fengu stakan 1,0 mikróg/kg skammt af gegýlun interferon alfa-2b var sýnt fram á aukin tengsl C_{max} , AUC og helmingunartíma við stig skerðingar á nýrnastarfsemi. Eftir endurtekna skammta gegýlun interferon alfa-2b (1,0 mikróg/kg undir húð vikulega í fjórar vikur) var úthreinsun gegýlun interferon alfa-2b að meðaltali 17% hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og 44% hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi samanborið við þá sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. Samkvæmt upplýsingum fyrir stakan skammt var úthreinsun svipuð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem voru ekki í blóðskilun og hjá sjúklingum sem voru í blóðskilun.

Aldraðir

Aðeins takmarkaðar upplýsingar um lyfjahlvörf liggja fyrir við notkun ropeginterferon alfa-2b hjá öldruðum. Samkvæmt niðurstöðum úr PROUD-PV og CONTINUATION-PV rannsóknunum á útsætningu, lyfhrifasvörun og þoli er ekki talið nauðsynlegt að aðlaga skammta ropeginterferon alfa-2b hjá öldruðum.

Sjúklingar í yfir- og undirþyngd

Lyfjahlvörf ropeginterferon alfa-2b hafa ekki verið ákvörðuð hjá sjúklingum í yfir- og undirþyngd.

Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf ropeginterferon alfa-2b byggt á greiningu á fyrirliggjandi gögnum um lyfjahlvörf hjá einstaklingum af hvítum, japönskum og kínverskum uppruna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeðni.

Rannsóknir á æxlun og þroska var gerð með ropeginterferon alfa-2b. Sýnt var fram á að interferon alfa veldur fósturláti hjá primötum og gert er ráð fyrir að ropeginterferon alfa-2b hafi svipuð áhrif. Áhrif á frjósemi voru ekki metin.

Ekki er þekkt hvort virka efni lyfsins skiljist út hjá tilraunadýrum eða í brjóstamjólk (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatnsfrítt natríumasetat

Ísedik
Bensýlalkóhól
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Besremi 250 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

3 ár

Besremi 500 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

3 ár

Eftir fyrstu notkun

Áfyllta pennann má geyma að hámarki í 30 daga í kæli (2°C - 8°C) með hettuna á og í öskjunni til varnar gegn ljósi. Áfyllta pennann má nota allt að tvisvar sinnum innan þessara 30 daga. Lyf sem eftir er í áfyllta pennanum eftir seinni notkunina og/eða eftir 30 daga á að farga.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta pennann í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Besremi 250 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Áfyllti penninn er úr hvítu polýpropýleni með gráum þrýstihnapp og styrkleikinn „250 míkróg/0,5 ml“ er auðkenndur í gráum lit á miðanum. Hann gefur skammtana 50 míkróg til 250 míkróg. Hver smellur og hver punktur í skammtaglugganum merkir 5 míkróg. Annar hver smellur og punktur er auk þess merktur með magni í míkróg (þ.e. í 10 míkróg þrepum).

Besremi 250 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna fæst í 2 pakkingastærðum:

- Pakkingum sem innihalda 1 áfylltan penna og 2 nálar til inndælingar
- Pakkingum sem innihalda 3 áfyllta penna og 6 nálar til inndælingar

Besremi 500 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Áfyllti penninn er úr hvítu polýpropýleni með bláum þrýstihnapp og styrkleikinn „500 míkróg/0,5 ml“ er auðkenndur í bláum lit á miðanum. Hann gefur skammtana 50 míkróg, 100 míkróg, 150 míkróg, 200 míkróg, 250 míkróg, 300 míkróg, 350 míkróg, 400 míkróg, 450 míkróg og 500 míkróg.

Hver pakking með Besremi 500 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna inniheldur:

- 1 áfylltan penna og 2 nálar til inndælingar.

Hver áfylltur penni inniheldur rörlykju (tegund 1 litlaust gler) með gráum stimpli (brómóbútýlgúmmí) og hettu með brún (ál) með tappa (brómóbútýlgúmmí). Rörlykjan er lokað í inndælingarpennanum.

Hver rörlykja inniheldur 0,5 ml af lausn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir notkun á að láta áfyllta pennann vera í stofuhita (15°C - 25°C) í allt að 15 mínútur.

Þar sem Besremi er lausn þarf ekki að endurdreifa því fyrir notkun. Skoðið lausnina fyrir notkun. Lausnina má aðeins nota ef hún er litlaus til fölgul án sjáanlegra agna.

Athuga þarf miðann á áfyllta pennanum fyrir hverja inndælingu til að koma í veg fyrir að ruglast sé á Besremi 250 mÍkróg/0,5 ml stungulyfi og Besremi 500 mÍkróg/0,5 ml stungulyfi. Áfyllti 250 mÍkróg/0,5 ml penninn er með gráan þrýstihnapp. Áfyllti 500 mÍkróg/0,5 ml penninn er með bláan þrýstihnapp

Ný sæfð nál fylgir áfyllta pennanum og hana verður að festa á áfyllta pennann fyrir hverja inndælingu. Nálunum á að farga strax eftir inndælingu.

Ef verið er að nota áfyllta pennann í fyrsta skipti er hann undirbúinn fyrir inndælingu með því að snúa skammtastíllinum þar til mynd af dropa kemur í ljós í skammtaglugganum. Áfyllta pennanum er haldið þannig að nálin vísi upp og bankað létt í áfyllta pennann með fingri þannig að hugsanlegar loftbólur leiti í átt að nálinni. Ýtið á þrýstihnappinn þar til skammtaglugginn sýnir „0“. Þetta þarf hugsanlega að endurtaka allt að sex sinnum. Þegar dropi kemur í ljós á nálaroddinum virkar áfyllti penninn og nálin á réttan hátt.

Hægt er að velja skammtinn með því að snúa skammtastíllinum. Ef ekki er hægt að stilla á ákveðinn skammt er ekki víst að nægjanlegt lyf sé eftir í pennanum og taka þarf nýjan penna í notkun.

Stinga á nálinni í húðina. Ýta á þrýstihnappnum alveg niður og halda í a.m.k. 10 sekúndur áður en nálin er dregin út.

Til þess að koma í veg fyrir hugsanlegt sjúkdómasmit eða hvers konar mengun er notkun Besremi áfyllts penna bundin við aðeins einn sjúkling jafnvel þótt skipt hafi verið um nál. Áfyllta pennann má ekki nota oftari en tvisvar sinnum og honum á að fleygja 30 dögum eftir fyrstu notkun óháð því hvort eitthvað sé eftir í honum eða ekki.

Tóma penna má aldrei nota aftur og þeim á að farga á réttan hátt

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. febrúar 2019

Nýjasta dagsetning endurnýjunar mmarkaðsleyfis: 7. desember 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Besremi 250 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
ropeginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur penni með 0,5 ml af lausn inniheldur 250 míkróg ropeginterferon alfa-2b mælt á
grundvelli próteins, sem jafngildir 500 míkróg/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, vatnsfrítt natríumasetat, ísedik, vatn fyrir stungulyf og
bensýlalkóhól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

1 áfylltur penni + 2 nálar til inndælingar
3 áfylltir pennar + 6 nálar til inndælingar
0,5 ml lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymslupól eftir fyrstu notkun: Má geyma að hámarki í 30 daga í kæli (2°C - 8°C) þegar það er geymt
með hettuna á pennanum og í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Dags. opnunar:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið áfyllta pennann í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Besremi 250 míkrog/0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á PENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Besremi 250 míkrog/0,5 ml stungulyf
ropeginterferon alfa-2b
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Besremi 500 míkróg/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
ropeginterferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur penni með 0,5 ml af lausn inniheldur 500 míkróg ropeginterferon alfa-2b mælt á
grundvelli próteins, sem jafngildir 1.000 míkróg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig natríumklóríð, pólýsorbit 80, vatnsfrítt natríumasetat, ísedik, vatn fyrir stungulyf og
bensýlalkóhól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 áfylltur penni + 2 nálar til inndælingar
0,5 ml lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymslupól eftir fyrstu notkun: Má geyma að hámarki í 30 daga í kæli (2°C - 8°C) þegar það er geymt
með hettuna á pennanum og í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Dags. opunar:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.
Geymið áfyllta pennann í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1352/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Besremi 500 míkrog/0,5 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á PENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Besremi 500 míkrog/0,5 ml stungulyf
ropeginterferon alfa-2b
Til notkunar undir húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Besremi 250 míkrog/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna ropeginterferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Besremi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Besremi
3. Hvernig nota á Besremi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Besremi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Besremi og við hverju það er notað

Besremi inniheldur virka efnið ropeginterferon alfa-2b sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast interferon. Ónæmiskerfið framleiðir interferon til þess að hindra vöxt krabbameinsfrumna.

Besremi er notað sem staklyfsmeðferð við frumkomnu rauðkornablæði hjá fullorðnum. Frumkomið rauðkornablæði er tegund krabbameins þar sem beinmergurinn framleiðir of mörg rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur (frumur sem stuðla að storknun blóðs).

2. Áður en byrjað er að nota Besremi

Ekki má nota Besremi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ropeginterferon alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki næst stjórn á með lyfjum.
- ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan geðsjúkdóm (eins og þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir eða ef þú hefur reynt sjálfsvíg).
- ef þú hefur nýlega verið með alvarleg hjartavandamál (eins og hjartaáfall eða heilablóðfall).
- ef þú ert með eða hefur verið með sjálfsnæmissjúkdóm (eins og liðagigt, psoriasis eða bólgusjúkdóm í þörmum).
- ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu og færð lyf sem bæla ónæmiskerfið.
- ef þú notar telbivudin (lyf notað við lifrabólgu B).
- ef þú ert með langt genginn lifrarsjúkdóm sem ekki hefur náðst stjórn á.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (þegar nýrnastarfsemi er innan við 15% af eðlilegri starfsemi).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Besremi er notað:

- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm.
- ef þú ert með sykursýki eða háan blóðþrýsting – lækinn getur beðið þig að fara í augnskoðun.
- ef þú ert með lifrарvandamál – blóðpróf verða tekin reglulega til þess að athuga lifrарstarfsemi ef þú ert á langtímameðferð með Besremi.

- ef þú ert með nýrnavandamál.
- ef þú ert með psoriasis eða önnur húðvandamál því þau geta versnað meðan á meðferð með Besremi stendur.

Þegar meðferð með Besremi er hafin skaltu ræða við lækinn:

- ef einkenni þunglyndis koma fram (eins og dapurleikatilfinning, hryggð og sjálfsvígshugsanir).
- ef þú færð einkenni verulegra ofnæmisviðbragða (t.d. öndunarerfiðleika, hvæsandi öndun eða ofsakláða) meðan á notkun Besremi stendur – ef það gerist þarftu tafarlaust að leita læknishjálp.
- ef þú færð kvefeinkenni eða aðra öndunarfærasýkingu (t.d. öndunarerfiðleika, hósta og brjóstverk).
- ef breytingar á sjón koma fram – þá þarftu að láta lækinn vita og fá tafarlausa augnskoðun. Veruleg augnvandamál geta komið fram meðan á meðferð með Besremi stendur. Yfirleitt athugar lækinn sjónina áður en meðferð hefst. Ef þú ert með heilsufarsvandamál sem geta valdið augnvandamálum t.d. sykursýki eða háan blóðþrýsting á lækinn einnig að athuga sjónina meðan á meðferðinni stendur. Ef sjónin versnar getur verið að lækinn ákveði að stöðva meðferðina.

Tann- og tannholdsvandamál sem geta valdið tannlosi geta komið fram með interferon lyfjum. Auk þess getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og slímhúð í munni við langvarandi meðferð með Besremi. Þú skalt burstu tennur vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun.

Það tekur dálítinn tíma að ákvarða ákjósanlegan skammt fyrir þig af Besremi. Lækinn mun ákveða hvort nauðsynlegt sé að meðhöndla þig með öðru lyfi til þess að draga snemma úr fjölda blóðfrumna svo koma megir í veg fyrir blóðtappa og blæðingu.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum og unglungum lyfið þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Besremi hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Besremi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota Besremi ef telbivudín er notað (til meðferðar á lifrabólgu B) þar sem samsetning þessara lyfja eykur hættu á úttaugakvilla (dofi, náladofi eða brunatilfinning í hand- og fótleggjum). Láttu lækinn vita ef þú færð meðferð með telbivudíni.

Láttu lækinn sérstaklega vita ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- theophyllín (lyf notað við öndunarfærasjúkdómum t.d. astma)
- metadon (lyf notað við verkjum eða ópíóíðfíkn)
- vortioxetín eða risperidón (lyf notuð við geðsjúkdómum)
- krabbameinslyf eins og þau sem stöðva eða hægja á vexti blóðmyndandi frumna í beinmerg (t.d. hýdroxýkarbamíð)
- lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið til að draga úr verkjum, svefnlyf eða lyf með róandi verkun (t.d. morfín, midazolam)

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Áhrif Besremi á meðgöngu eru ekki þekkt. Notkun Besremi er ekki ráðlögð á meðgöngu. Ef þú ert kona á barneignaraldri ræðir lækinn við þig hvort þú þurfir að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Besremi stendur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Besremi berist í brjóstamjólk. Læknirinn hjálpar þér með að ákveða hvort þú þurfir að hætta brjóstagjöf þegar lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú skalt hvorki aka né nota vélar ef þú finnur fyrir sundli, syfju eða ringlun meðan á notkun Besremi stendur.

Besremi inniheldur bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur 5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi:

- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

Það er vegna þess að mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

Besremi inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,025 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 0,5 ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

Besremi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Besremi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn ákveður skammtinn sérstaklega fyrir þig og sjúkdóminn sem þú ert með. Venjulegur upphafsskammtur af Besremi er 100 míkrog á 2 vikna fresti. Læknirinn eykur síðan skammtinn í þrepum og getur breytt skammtinum meðan á meðferðinni stendur.

Læknirinn minnkar upphafsskammtinn í 50 míkrog ef þú ert með veruleg nýrnavandamál.

Lyfið er til notkunar undir húð sem þýðir að það er gefið með inndælingu í vef undir húð. Ekki á að gefa lyfið þar sem erting, roði, mar, sýking eða örmyndun eru í húð.

Ef þú sérð um inndælinguna færðu nákvæmar leiðbeiningar um undirbúning og lyfjagjöf.

Til þess að koma í veg fyrir smitsjúkdóma á aldrei að deila Besremi áfylltum penna með öðrum jafnvel þótt skipt hafi verið um nál.

Nákvæmar upplýsingar um undirbúning og lyfjagjöf Besremi eru í notkunarleiðbeiningunum. Lestu þær áður en þú byrjar að nota Besremi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Láttu lækinn tafarlaust vita.

Ef gleymist að nota Besremi

Þá á að gefa skammtinn strax og munað er eftir því. Ef meira en 2 dagar eru frá því að skammturinn gleymdist á þó að sleppa honum og gefa næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef eitthvað er óljóst skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef hætt er að nota Besremi

Ekki hætta að nota Besremi án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú tekur eftir einhverri eftirfarandi alvarlegu aukaverkun meðan á meðferð með Besremi stendur:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytinga á hjartslætti (þegar hjartslátturinn er hraður og ójafn)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sjálfsvígstílaun, sjálfsvígshugsanir
- sjónmissir sem getur verið vegna blæðingar inn á sjónu (sjóna er ljósnæmt lag í auganu) eða stafar af fituupsöfnun í eða undir sjónu

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- sjóntap sem getur stafað af skemmd í sjónu (svo sem stíflu í æðum augans) eða sjóntaug

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- blinda
- öndunarerfiðleikar þ.m.t. mæði, hósti, brjóstverkur sem getur verið vegna lungnaíferðar, lungnabólga, lungnaslagæðaháþrýstingur (hár blóðþrýstingur í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna) og lungnatrefjun (lungnasjúkdómur með örmyndun í lungnavef)

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- sjónulos (getur valdið augnavandamálum m.a. breytingum á sjón)

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun ákveðinnar tegundar hvítra blóðfrumna (hvít blóðkorn) og blóðstorkufrumna (blóðflögur)
- lið- eða vöðvaverkur
- flensulík einkenni, þreytutilfinning
- blóðpróf: Aukning ensíms sem kallað er gamma-glútamýltransferasi

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í öndunarvegi, nefrennsli eða nefstífla, sveppasýkingar, flensa
- fækkun eða minnkun rauðra blóðfrumna
- aukin eða minnkuð virkni skjaldkirtils, aukning skjaldkirtilsörvandi hormóns, bólga í skjaldkirtli
- aukin þriglýseríð (tegund fitu) í blóði, minnkuð matarlyst
- árásargjörn hegðun, þunglyndi, kvíði, erfiðleikar við að sofna og geta sofið, breytingar á geðslagi, líkamlegt þrekleysi eða áhugaleysi
- höfuðverkur, sundl, minnkað snertiskyn, syfja, náladofi
- augnþurrkur
- skemmd í háræðum (mjög smáar æðar)
- öndunarerfiðleikar
- niðurgangur, ógleði, kviðverkur eða magaóþægindi, hægðatregða, munnþurrkur
- lifrarraskanir, aukning ákveðinna lifrarensíma (kemur fram í blóðprófum)
- kláði, hárlos, útbrot, rauð húð, psoriasis, þurr og flögnuð húð, þrymlabólur, þykkun ysta lags húðarinnar, aukin svitamyndun

- röskun sem kölluð er Sjögrens heilkenni þar sem ónæmiskerfið ræðst á kirtla sem framleiða vökva (t.d. tára- og munnvatnskirtlar), liðbólga, verkur í hand- og fótleggjum, beinverkir, sinadráttur
- hiti, slappleiki, hrollur, almenn heilsufarsvandamál, erting eða roði á stungustað, þyngdartap
- blóðpróf: mótefni sem ónæmiskerfi líkamans framleiðir, aukning ensíms sem kallað er laktat dehydógenasi

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- herpessýking eða endursýking, bakteriusýkingar
- blóðflagnafjölgun
- sjálfsnæmisröskun í skjaldkirtli, sarklíki (svæði víða í líkamanum þar sem vefur er bólginn)
- sykursýki
- hræðslukast, ofskynjanir (sjá, heyra eða finna fyrir hlutum sem ekki eru raunverulegir), streita, taugaóstyrkur, áhugaleysi varðandi athafnasemi, martraðir, skapstyggð, ringlun
- skemmdir í taugakerfi, mígreni, geðröskun (ástand sem felur í sér breytingar á hugsun, hugarástandi eða hegðun), sjón- eða skyntruflanir, skjálfti í höndum
- óþægindi í augun, exem á augnlokum
- heyrnarskerðing, suð fyrir eyrum, svimi
- hjartakvillar t.d. leiðnirof (truflun í rafvirkni hjartans), blóðtappar í blóðæðum hjartans, leki í ósæðarloku
- hár blóðþrýstingur, minnkað blóðflæði til ákveðinna hluta líkamans, margúll (blóðsöfnun undir húð), rauð húð
- bólga í lungnavef, hósti, blóðnasir, eymsli í hálsi
- bólga í maga, röskun í kviðvegg, loft í þörmum, meltingartruflanir, verkur þegar kyngt er, tannholdsblæðing
- bólga í lifur, lifrarskemmd, lifrarstækkun
- næmi fyrir sólarljósi, húðflögnun, naglaraskanir
- vöðvaslappleiki, hálsverkur, verkur í nára
- bólga í blöðru, sársaukafull þvaglát, aukin þvaglátsþörf, þvagteppa
- kynlífsvandamál
- verkur eða kláði á stungustað, næmi fyrir veðrabreytingum
- porfýría sem ekki er bráð (lifrartruflun þar sem efni sem kallast porfýrín safnast upp í húðinni og veldur staðbundnum húðskemmdum eins og roða, blöðrum, sárum eða óþægindum þegar viðkomandi er í sól)
- blóðpróf: Aukin þvagsýra, mótefni sem ónæmiskerfi líkamans framleiðir gegn rauðum blóðfrumum

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- geðhvarfasýki (geðröskun með þunglyndis- og geðhæðarlotum), oflæti (óhemjumikill spenningur eða óeðlilegur eldmóður)
- hjartavöðvakvilli (sjúkdómur sem hefur áhrif á hjartavöðva), hjartaöng (verulegur brjóstverkur vegna þrengsla í hjartaæðum)
- lifrabilun

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (aukning marbletta, blæðing, fækkun blóðflagna, blóðleysi og óhemjumikill slappleiki)
- blóðþurrð í hjartavöðva (minnkað blóðflæði til hjarta)

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur (mjög sjaldgæfar sjúkdómur sem getur valdið sjón- og heyrnarmissi og litarbreytingum í húð), veruleg ofnæmisviðbrögð
- mislitun húðar
- tannholds- og tannvandamál, litarbreyting á tungu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Besremi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta pennann í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Eftir að umbúðir eru rofnar má geyma áfyllta pennann að hámarki í 30 daga í kæli (2°C - 8°C) með hettuna á og í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef áfyllti penninn virðist hafa orðið fyrir skemmdum, lausnin skýjuð, inniheldur agnir eða flygsur eða er ekki litlaus eða gulleit.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Besremi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ropeginterferon alfa-2b.
Hver áfylltur penni með 0,5 ml af lausn inniheldur 250 míkrog ropeginterferon alfa-2b mælt sem prótein, sem jafngildir 500 míkrog/ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, pólýsorbit 80, bensýlalkóhól, vatnsfrítt natríumasetat, ísedik, og vatn fyrir stungulyf. Fyrir bensýlalkóhól, pólýsorbit 80 og natríum sjá kafla 2 „Besremi inniheldur bensýlalkóhól“, „Besremi inniheldur pólýsorbit 80“ og „Besremi inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Besremi og pakkningastærðir

Besremi er stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltum lyfjapenna. Hver áfylltur penni inniheldur 0,5 ml af lausn. Það er fánlegt í pakkningum með:

- 1 áfylltum penna og 2 inndælingarnálum (gerð: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- 3 áfylltum pennum og 6 inndælingarnálum (gerð: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Notkunarleiðbeiningar

Lesið fylgiseðilinn vandlega áður en Besremi 250 míkróg áfylltur penni er notaður. Ef frekari spurningar vakna má leita til læknisins eða lyfjafræðings.

Læknirinn eða lyfjafræðingur sýna þér hvernig á að nota pennann.

Besremi 250 míkróg áfylltan penna er hægt að nota til inndælingar skammta á bilinu 50 til 250 míkróg. Nota má sama pennann tvisvar, svo lengi sem summa tveggja skammta fer ekki yfir 250 míkróg. Læknirinn segir þér hvaða skammt þú þarft. Þú skalt skrifa niður inndælingardagsetningar og stærð skammts eins og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um.

Ef þú þarft skammt sem er stærri en 250 míkróg þá þarftu tvo Besremi 250 míkróg áfyllta penna. Þú þarft mismunandi inndælingarstaði fyrir hvorn penna. Læknirinn eða lyfjafræðingur útskýra hvernig nota skal þessa tvo penna.

Geymið pennann í öskjunni í kæli.

Takið pennann úr kæli 15 mínútum fyrir inndælingu og látið hann ná stofuhita.

Gefið inndælinguna á kyrrlátum stað með góðri lýsingu.

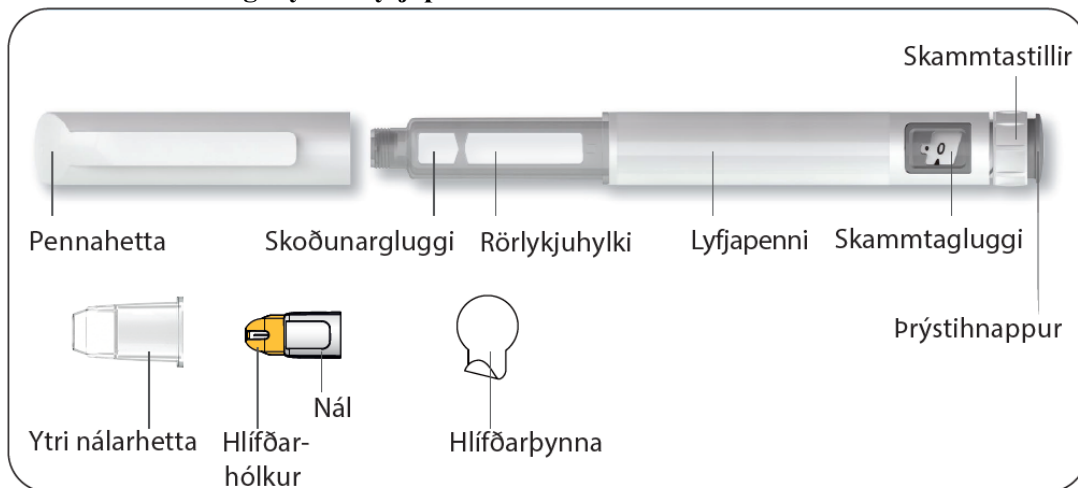
Eftirfarandi þarf að vera tiltækt fyrir inndælinguna:

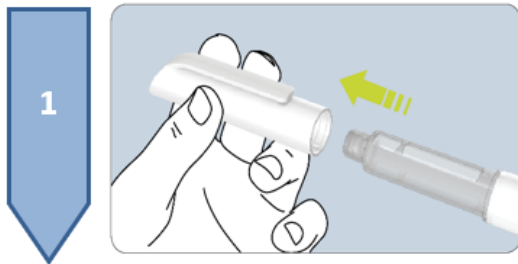
- Besremi áfylltur penni
- Nál (gerð: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- Sprittþurrka (ekki meðfylgjandi)
- Valfrjálst: Plástur (ekki meðfylgjandi)

Tvær eða sex nálar fylgja Besremi áfylltum penna (eftir pakkningastærð). Notið nýja nál fyrir hverja inndælingu.

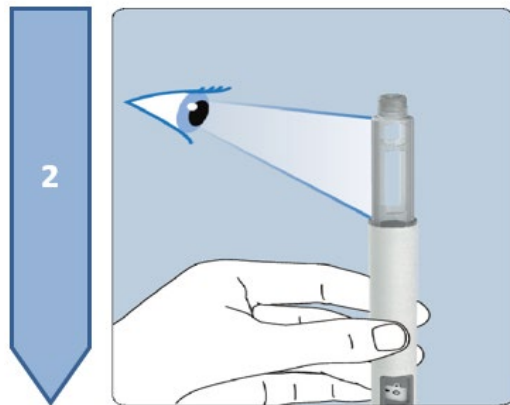
Ekki nota pennann ef hann virðist hafa orðið fyrir skemmdum. Ef þú heldur að penninn hafi orðið fyrir skemmdum við notkun (t.d. ef hann hefur dottið eða afli beitt við notkun hans) þá skaltu ekki halda áfram að nota hann. Notaðu nýjan penna og byrjaðu aftur.

Besremi 250 míkróg áfylltur lyfjapenni

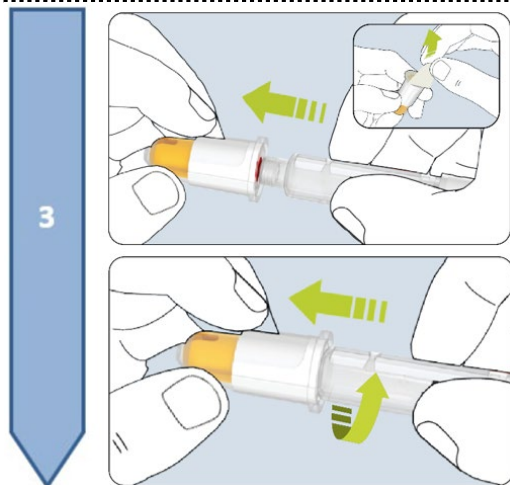




- Þvoið hendurnar áður en Besremi er notað.
- Gangið úr skugga um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- Takið hettuna af pennanum.

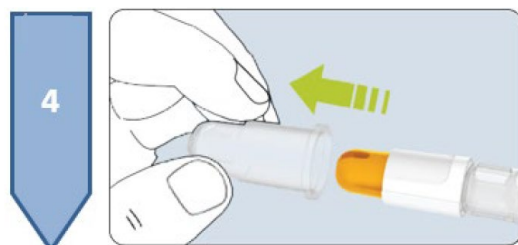


- Skoðið lausnina í skoðunargluggunum á hliðum rörlykjuhylkisins.
- Ekki nota pennann ef lausnin er skýjuð, inniheldur agnir eða flygsur eða er ekki litlaus eða gulleit.



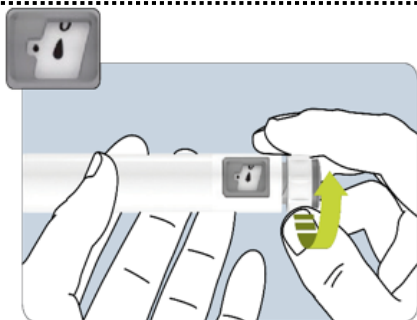
- Takið nýja nál og fjarlægið hlífðarþynnuna.
- Setjið pennann beint og miðlægt á nálina svo hún beyglist ekki eða bogni.
- Gangið úr skugga um að hún sé vel föst.

- Skrúfið nálina á pennann með því að snúa pennanum réttisælis með því að beita léttum þrýstingi þar til hann stöðvast.



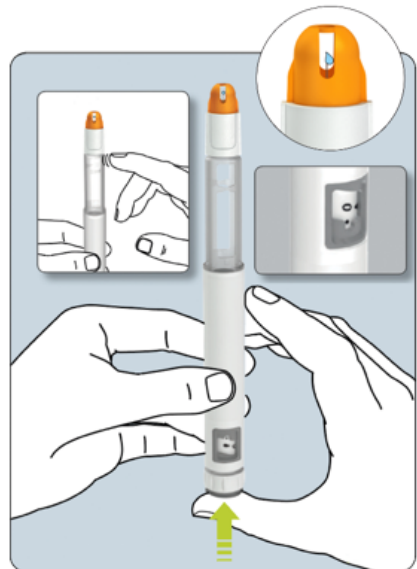
- Takið ytri nálarhettuna af nálinni.
- Ekki setja ytri nálarhettuna aftur á fyrr en eftir inndælinguna. Ekki snerta nálaroddinn.
- Ef Besremi 250 míkroág áfyllti penninn hefur verið notaður einu sinni áður og verið er að nota hann aftur, á að fara beint í skref 7.
- Ef verið er að nota pennann í fyrsta skipti, á að halda áfram með undirbúning pennans í skrefi 5.

5



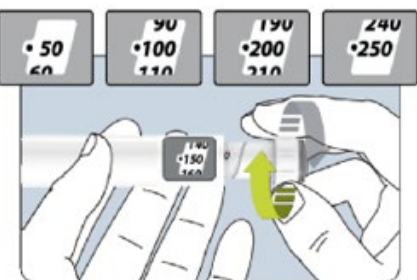
- Ef verið er að nota pennann í fyrsta skipti á að undirbúa pennann fyrir inndælinguna með því að snúa skammtastillingunum þangað til mynd af dropa og punktur koma í ljós í glugganum. Myndin af dropanum á að nema við punktinn í skammtaglugganum.

6



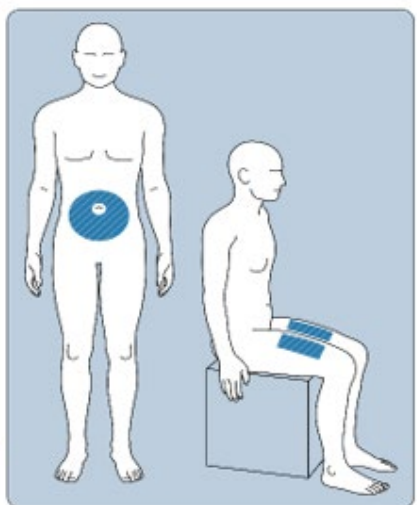
- Haldið pennanum þannig að nálin vísi upp og skammtaglugginn snúi að þér.
- Ekki beina henni í átt að andliti þínu eða annarra.
- Bankið létt með fingri á pennann (rörlykjuhylkið) þannig að loftbólur leiti efst í rörlykjuhylkið.
- Ýtið á þrýstihnappinn með þumlinum þangað til „0“ nemur við punktinn í skammtaglugganum.
- Skammtaglugginn breytist þannig að í stað myndar af dropa stendur „0“ og örlítill smellur heyrir þegar hnappurinn hreyfist.
- Ef litið er í litla opið ofan á appelsínugula hlífðarhólki nálarinnar ætti að sjást dropi á nálarodddinum.
- Ef enginn dropi sést á nálarodddinum á að endurtaka skref 5 og 6 allt að sex sinnum þar til smá dropi kemur í ljós.
- Ef enginn dropi sést eftir sjöunda skiptið leitið þá ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

7



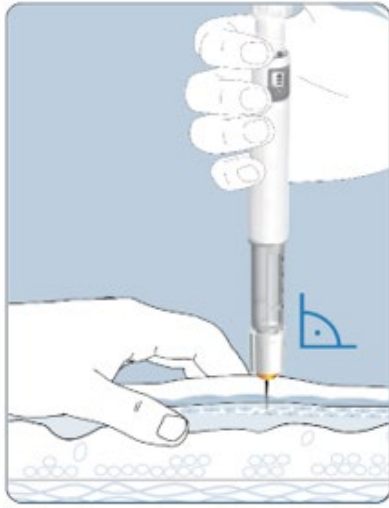
- Stillið á skammtinn sem á að nota, samkvæmt fyrirmælum læknisins, með því að snúa skammtastillingunum, þannig að ávísadur skammtur komi í ljós. Skammturinn á að nema við punktinn í skammtaglugganum. Ef á þarf að halda má leiðrétta skammtinn með því að snúa skammtastillingunum upp og niður.
- Ef ekki tekst að ná þeim skammti sem þarf með því að snúa skammtastillingunum getur verið að lyfið sé búið í pennanum. Ekki á að beita frekara afli. Notið nýjan penna í staðinn.

8



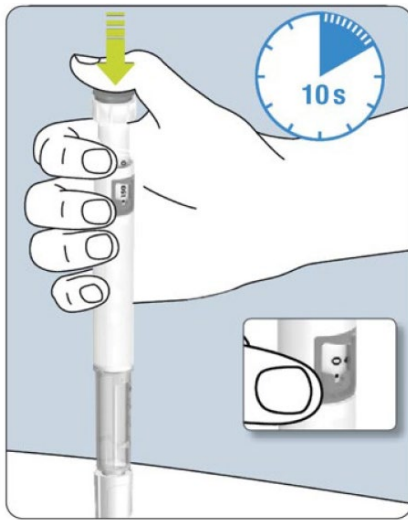
- Sótthreinsið húðina á stungusvæðinu með sprittþurrku fyrir inndælinguna.
- Látið svæðið þorna áður en lyfinu er sprautað.
- Lyfið á að gefa með inndælingu undir húð. Læknirinn segir hvar eigi að gefa inndælinguna.
- Mögulegir inndælingarstaðir eru kviður (meira en fimm sm frá nafla) eða læri.
- Ef nauðsynlegt er að nota tvo penna á að nota mismunandi inndælingarstaði fyrir hvorn penna (t.d. hægri og vinstra megin í kvið eða hægri og vinstra læri).
- Ekki á að gefa lyfið þar sem erting, roði, mar, sýking eða örmyndun eru í húð.

9



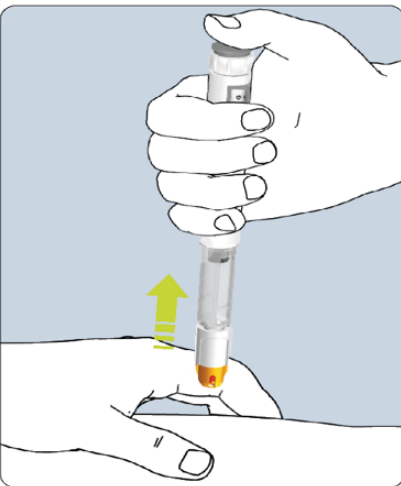
- Haldið pennanum þannig að skammtaglugginn og miðinn sjáist meðan á inndælingunni stendur.
- Haldið um húðfellingu milli þumals og vísifingurs.
- Stingið nálinni í með 90 gráðu horni þar til appelsínuguli hlífðarhólkurinn á nálinni sést ekki lengur.

10



- Ýtið þrýstihnappnum alveg niður þar til „0“ nemur við punktinn í skammtaglugganum.
- Örlitlu smellirnir heyrast ekki lengur þegar inndælingunni er lokið.
- Haldið þrýstihnappinum áfram niðri á meðan nálinni er haldið í húðinni.
- Teljið hægt niður frá 10. Ekki lyfta pennanum eða færa hann meðan á inndælingunni stendur.
- Ef nálin er fjarlægð fyrir gæti lausn streymt úr nálaroddinum. Ef það gerist hefur fullur skammtur ekki verið gefinn.

11

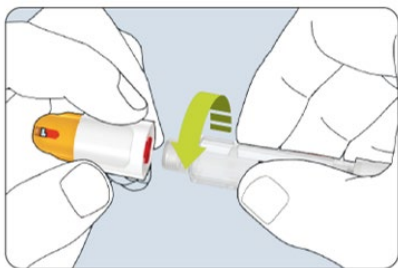


- Takið nálina varlega úr húðinni með því að lyfta henni beint upp.
- Haldið inndælingarstaðnum hreinum þar til stungustaðurinn hefur lokast. Setjið plástur ef þarf.

Athugið:

- Appelsínuguli hlífðarhólkurinn lokast sjálfkrafa og rauða nálarvörnin sem nú er sjáanleg hylur nálina. Ef það gerist ekki skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Eftir að nálin er fjarlægð getur smá dropi verið til staðar á húðinni. Það er eðlilegt og þýðir ekki að of lítill skammtur hafi verið gefinn.

12

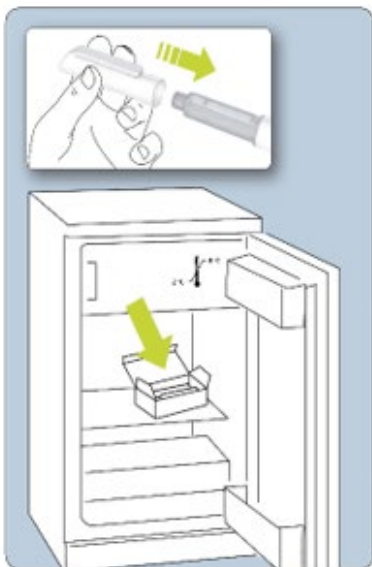


- Snúið pennanum réttisælis og fargið nálinni eins og við á.

Athugið:

- Þegar nálin hefur verið skrúfuð veitir önnur rauð nálarvörn neðst á nálinni aukið öryggi.

13



Athugið: Setjið hettuna tryggilega á pennann.

Endurnotkun pennans:

- Læknirinn lætur vita ef það má nota pennann aftur fyrir aðra inndælingu. Ef það á við á að setja pennann aftur í öskjuna og geyma í kæli fram að næstu notkun. Pennann á að nota innan 30 daga.

Förgun pennans og nálarinnar:

- Fargið pennanum og nálinni eftir notkun samkvæmt gildandi reglum eða fyrirmælum læknisins eða lyfjafræðings.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Besremi 500 míkrog/0,5 ml stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna ropeginterferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Besremi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Besremi
3. Hvernig nota á Besremi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Besremi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Besremi og við hverju það er notað

Besremi inniheldur virka efnið ropeginterferon alfa-2b sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast interferon. Ónæmiskerfið framleiðir interferon til þess að hindra vöxt krabbameinsfrumna.

Besremi er notað sem staklyfsmeðferð við frumkomnu rauðkornablæði hjá fullorðnum. Frumkomið rauðkornablæði er tegund krabbameins þar sem beinmergurinn framleiðir of mörg rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur (frumur sem stuðla að storknun blóðs).

2. Áður en byrjað er að nota Besremi

Ekki má nota Besremi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ropeginterferon alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem ekki næst stjórn á með lyfjum.
- ef þú ert með eða hefur verið með alvarlegan geðsjúkdóm (eins og þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir eða ef þú hefur reynt sjálfsvíg).
- ef þú hefur nýlega verið með alvarleg hjartavandamál (eins og hjartaáfall eða heilablóðfall).
- ef þú ert með eða hefur verið með sjálfsnæmissjúkóm (eins og liðagigt, psoriasis eða bólgusjúkdóm í þörmum).
- ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu og færð lyf sem bæla ónæmiskerfið.
- ef þú notar telbivudin (lyf notað við lifrabólgu B).
- ef þú ert með langt genginn lifrarsjúkdóm sem ekki hefur náðst stjórn á.
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (þegar nýrnastarfsemi er innan við 15% af eðlilegri starfsemi).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Besremi er notað:

- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm.
- ef þú ert með sykursýki eða háan blóðþrýsting – lækinn getur beðið þig að fara í augnskoðun.
- ef þú ert með lifrарvandamál – blóðþróf verða tekin reglulega til þess að athuga lifrарstarfsemi ef þú ert á langtímameðferð með Besremi.

- ef þú ert með nýrnavandamál.
- ef þú ert með psoriasis eða önnur húðvandamál því þau geta versnað meðan á meðferð með Besremi stendur.

Þegar meðferð með Besremi er hafin skaltu ræða við lækinn:

- ef einkenni þunglyndis koma fram (eins og dapurleikatilfinning, hryggð og sjálfsvígshugsanir).
- ef þú færð einkenni verulegra ofnæmisviðbragða (t.d. öndunarerfiðleika, hvæsandi öndun eða ofsakláða) meðan á notkun Besremi stendur – ef það gerist þarftu tafarlaust að leita læknishjálp.
- ef þú færð kvefeinkenni eða aðra öndunarfærasýkingu (t.d. öndunarerfiðleika, hósta og brjóstverk).
- ef breytingar á sjón koma fram – þá þarftu að láta lækinn vita og fá tafarlausa augnskoðun. Veruleg augnvandamál geta komið fram meðan á meðferð með Besremi stendur. Yfirleitt athugar lækinn sjónina áður en meðferð hefst. Ef þú ert með heilsufarsvandamál sem geta valdið augnvandamálum t.d. sykursýki eða háan blóðþrýsting á lækinn einnig að athuga sjónina meðan á meðferðinni stendur. Ef sjónin versnar getur verið að lækinn ákveði að stöðva meðferðina.

Tann- og tannholdsvandamál sem geta valdið tannlosi geta komið fram með interferon lyfjum. Auk þess getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og slímhúð í munni við langvarandi meðferð með Besremi. Þú skalt burstu tennur vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun.

Það tekur dálítinn tíma að ákvarða ákjósanlegan skammt fyrir þig af Besremi. Lækinn mun ákveða hvort nauðsynlegt sé að meðhöndla þig með öðru lyfi til þess að draga snemma úr fjölda blóðfrumna svo koma megir í veg fyrir blóðtappa og blæðingu.

Börn og unglingar

Ekki gefa börnum og unglungum lyfið þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Besremi hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Besremi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má nota Besremi ef telbivudín er notað (til meðferðar á lifrabólgu B) þar sem samsetning þessara lyfja eykur hættu á úttaugakvilla (dofi, náladofi eða brunatilfinning í hand- og fótleggjum). Láttu lækinn vita ef þú færð meðferð með telbivudíni.

Láttu lækinn sérstaklega vita ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- theophyllín (lyf notað við öndunarfærasjúkdómum t.d. astma)
- metadon (lyf notað við verkjum eða óþíóíðfíkn)
- vortioxetín eða risperidón (lyf notuð við geðsjúkdómum)
- krabbameinslyf eins og þau sem stöðva eða hægja á vexti blóðmyndandi frumna í beinmerg (t.d. hýdroxýkarbamíð)
- lyf sem hafa áhrif á miðtaugakerfið til að draga úr verkjum, svefnlyf eða lyf með róandi verkun (t.d. morfín, midazolam)

Meðganga og brjóstagiðf

Við meðgöngu, brjóstagiðf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Áhrif Besremi á meðgöngu eru ekki þekkt. Notkun Besremi er ekki ráðlögð á meðgöngu. Ef þú ert kona á barneignaraldri ræðir lækinn við þig ef þú þarft að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Besremi stendur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Besremi berist í brjóstamjólk. Læknirinn hjálpar þér með að ákveða hvort þú þurfir að hætta brjóstagjöf þegar lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Þú skalt hvorki aka né nota vélar ef þú finnur fyrir sundli, syfju eða ringlun meðan á notkun Besremi stendur.

Besremi inniheldur bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur 5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi:

- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

Það er vegna þess að mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

Besremi inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,025 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 0,5 ml. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

Besremi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Besremi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn ákveður skammtinn sérstaklega fyrir þig og sjúkdóminn sem þú ert með. Venjulegur upphafsskammtur af Besremi er 100 míkrog á 2 vikna fresti. Læknirinn eykur síðan skammtinn í þrepum og getur breytt skammtinum meðan á meðferðinni stendur.

Læknirinn minnkar upphafsskammtinn í 50 míkrog ef þú ert með veruleg nýrnavandamál.

Lyfið er til notkunar undir húð sem þýðir að það er gefið með inndælingu í vef undir húð. Ekki á að gefa lyfið þar sem erting, roði, mar, sýking eða örmyndun eru í húð.

Ef þú sérð um inndælinguna færðu nákvæmar leiðbeiningar um undirbúning og lyfjagjöf.

Til þess að koma í veg fyrir smitsjúkdóma á aldrei að deila Besremi áfylltum penna með öðrum jafnvel þótt skipt hafi verið um nál.

Nákvæmar upplýsingar um undirbúning og lyfjagjöf Besremi eru í notkunarleiðbeiningunum. Lestu þær áður en þú byrjar að nota Besremi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Láttu lækinn tafarlaust vita.

Ef gleymist að nota Besremi

Þá á að gefa skammtinn strax og munað er eftir því. Ef meira en 2 dagar eru frá því að skammturinn gleymdist á þó að sleppa honum og gefa næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef eitthvað er óljóst skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef hætt er að nota Besremi

Ekki hætta að nota Besremi án þess að ræða við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú tekur eftir einhverri eftirfarandi alvarlegu aukaverkun meðan á meðferð með Besremi stendur:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytinga á hjartslætti (þegar hjartslátturinn er hraður og ójafn)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- sjálfsvígstílaun, sjálfsvígshugsanir
- sjónmissir sem getur verið vegna blæðingar inn á sjónu (sjóna er ljósnæmt lag í auganu) eða stafar af fituupsöfnun í eða undir sjónu

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- sjóntap sem getur stafað af skemmd í sjónu (svo sem stíflu í æðum augans) eða sjóntaug

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- blinda
- öndunarerfiðleikar þ.m.t. mæði, hósti, brjóstverkur sem getur verið vegna lungnaíferðar, lungnabólga, lungnaslagæðaháþrýstingur (hár blóðþrýstingur í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna) og lungnatrefjun (lungnasjúkdómur með örmyndun í lungnavef)

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- sjónulos (getur valdið augnavandamálum m.a. breytingum á sjón)

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun ákveðinnar tegundar hvítra blóðfrumna (hvít blóðkorn) og blóðstorkufrumna (blóðflögur)
- lið- eða vöðvaverkur
- flensulík einkenni, þreytutilfinning
- blóðpróf: Aukning ensíms sem kallað er gamma-glútamýltransferasi

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sýking í öndunarvegi, nefrennsli eða nefstífla, sveppasýkingar, flensa
- fækkun eða minnkun rauðra blóðfrumna
- aukin eða minnkuð virkni skjaldkirtils, aukning skjaldkirtilsörvandi hormóns, bólga í skjaldkirtli
- aukin þriglýseríð (tegund fitu) í blóði, minnkuð matarlyst
- árásargjörn hegðun, þunglyndi, kvíði, erfiðleikar við að sofna og geta sofið, breytingar á geðslagi, líkamlegt þrekleysi eða áhugaleysi
- höfuðverkur, sundl, minnkað snertiskyn, syfja, náladofi
- augnþurrkur
- skemmd í háræðum (mjög smáar æðar)
- öndunarerfiðleikar
- niðurgangur, ógleði, kviðverkur eða magaóþægindi, hægðatregða, munnþurrkur
- lifrarraskanir, aukning ákveðinna lifrarensíma (kemur fram í blóðprófum)
- kláði, hárlos, útbrot, rauð húð, psoriasis, þurr og flögnuð húð, þrymlabólur, þykkun ysta lags húðarinnar, aukin svitamyndun

- röskun sem kölluð er Sjögrens heilkenni þar sem ónæmiskerfið ræðst á kirtla sem framleiða vökva (t.d. tára- og munnvatnskirtlar), liðbólga, verkur í hand- og fótleggjum, beinverkir, sinadráttur
- hiti, slappleiki, hrollur, almenn heilsufarsvandamál, erting eða roði á stungustað, þyngdartap
- blóðpróf: mótefni sem ónæmiskerfi líkamans framleiðir, aukning ensíms sem kallað er laktat dehydógenasi

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- herpessýking eða endursýking, bakteriusýkingar
- blóðflagnafjölgun
- sjálfsnæmisröskun í skjaldkirtli, sarklíki (svæði víða í líkamanum þar sem vefur er bólginn)
- sykursýki
- hræðslukast, ofskynjanir (sjá, heyra eða finna fyrir hlutum sem ekki eru raunverulegir), streita, taugaóstyrkur, áhugaleysi varðandi athafnasemi, martraðir, skapstyggð, ringlun
- skemmdir í taugakerfi, migreni, geðröskun (ástand sem felur í sér breytingar á hugsun, hugarástandi eða hegðun), sjón- eða skyntruflanir, skjálfti í höndum
- óþægindi í augun, exem á augnlokum
- heyrnarskerðing, suð fyrir eyrum, svimi
- hjartakvillar t.d. leiðnirof (truflun í rafvirkni hjartans), blóðtappar í blóðæðum hjartans, leki í ósæðarloku
- hár blóðþrýstingur, minnkað blóðflæði til ákveðinna hluta líkamans, margúll (blóðsöfnun undir húð), rauð húð
- bólga í lungnavef, hósti, blóðnasir, eymsli í hálsi
- bólga í maga, röskun í kviðvegg, loft í þörmum, meltingartruflanir, verkur þegar kyngt er, tannholdsblæðing
- bólga í lifur, lifrarskemmd, lifrarstækkun
- næmi fyrir sólarljósi, húðflögnun, naglaraskanir
- vöðvaslappleiki, hálsverkur, verkur í nára
- bólga í blöðru, sársaukafull þvaglát, aukin þvaglátsþörf, þvagteppa
- kynlífsvandamál
- verkur eða kláði á stungustað, næmi fyrir veðrabreytingum
- porfýría sem ekki er bráð (lifrartruflun þar sem efni sem kallast porfýrín safnast upp í húðinni og veldur staðbundnum húðskemmdum eins og roða, blöðrum, sárum eða óþægindum þegar viðkomandi er í sól)
- blóðpróf: Aukin þvagsýra, mótefni sem ónæmiskerfi líkamans framleiðir gegn rauðum blóðfrumum

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- geðhvarfasýki (geðröskun með þunglyndis- og geðhæðarlotum), oflæti (óhemjumikill spenningur eða óeðlilegur eldmóður)
- hjartavöðvakvilli (sjúkdómur sem hefur áhrif á hjartavöðva), hjartaöng (verulegur brjóstverkur vegna þrengsla í hjartaæðum)
- lifrabilun

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri (aukning marbletta, blæðing, fækkun blóðflagna, blóðleysi og óhemjumikill slappleiki)
- blóðþurrð í hjartavöðva (minnkað blóðflæði til hjarta)

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Vogt-Koyanagi-Harada sjúkdómur (mjög sjaldgæfar sjúkdómur sem getur valdið sjón- og heyrnarmissi og litarbreytingum í húð), veruleg ofnæmisviðbrögð
- mislitun húðar
- tannholds- og tannvandamál, litarbreyting á tungu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Besremi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta pennann í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Eftir að umbúðir eru rofnar má geyma áfyllta pennann að hámarki í 30 daga í kæli (2°C - 8°C) með hettuna á og í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef áfyllti penninn virðist hafa orðið fyrir skemmdum, lausnin skýjuð, inniheldur agnir eða flygsur eða er ekki litlaus eða gulleit.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Besremi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ropeginterferon alfa-2b.
Hver áfylltur penni með 0,5 ml af lausn inniheldur 500 míkróg ropeginterferon alfa-2b mælt sem prótein, sem jafngildir 1.000 míkróg/ml.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, pólýsorbit 80, bensýlalkóhól, vatnsfrítt natríumasetat, ísedik, og vatn fyrir stungulyf. Fyrir bensýlalkóhól, pólýsorbit 80 og natríum sjá kafla 2 „Besremi inniheldur bensýlalkóhól“, Besremi inniheldur pólýsorbit 80“ og „Besremi inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti Besremi og pakkningastærðir

Besremi er stungulyf, lausn (stungulyf) í áfylltum lyfjapenna. Hver áfylltur penni inniheldur 0,5 ml af lausn. Það er fæanlegt í pakkningum með:

- 1 áfylltum penna og 2 inndælingarnálum (gerð: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Notkunarleiðbeiningar

Lesið fylgiseðilinn vandlega áður en Besremi 500 míkróg áfylltur penni er notaður. Ef frekari spurningar vakna má leita til læknisins eða lyfjafræðings.

Læknirinn eða lyfjafræðingur sýna þér hvernig á að nota pennann.

Besremi 500 míkróg áfylltan penna er hægt að nota til inndælingar 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 og 500 míkróg skammta. Nota má sama pennann tvisvar, svo lengi sem summa tveggja skammta fer ekki yfir 500 míkróg. Læknirinn segir þér hvaða skammt þú þarft. Þú skalt skrifa niður inndælingardagsetningar og stærð skammts eins og læknirinn hefur gefið fyrirmæli um.

Geymið pennann í öskjunni í kæli.

Takið pennann úr kæli 15 mínútum fyrir inndælingu og látið hann ná stofuhita.

Gefið inndælinguna á kyrrlátum stað með góðri lýsingu.

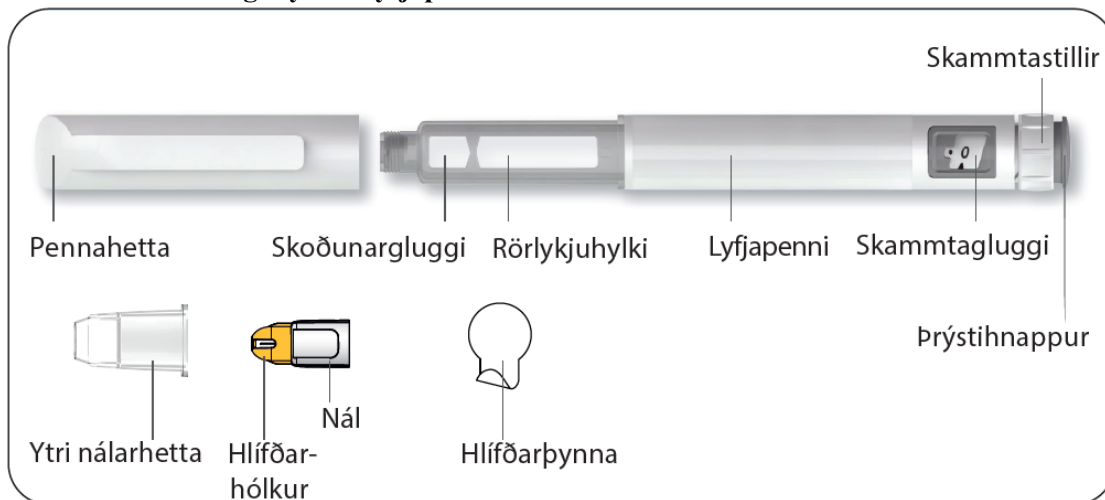
Eftirfarandi þarf að vera tiltækt fyrir inndælinguna:

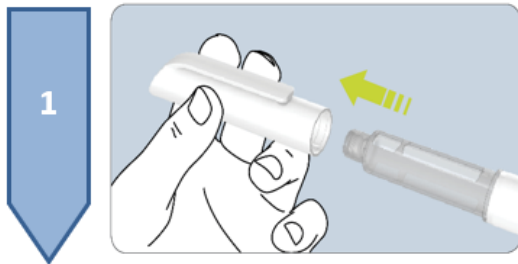
- Besremi áfylltur penni
- Nál (gerð: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- Sprittþurrka (ekki meðfylgjandi)
- Valfrjálst: Plástur (ekki meðfylgjandi)

Tvær nálar fylgja Besremi áfylltum penna. Notið nýja nál fyrir hverja inndælingu.

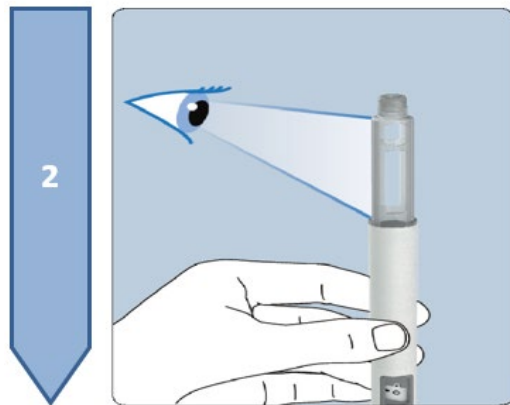
Ekki nota pennann ef hann virðist hafa orðið fyrir skemmdum. Ef þú heldur að penninn hafi orðið fyrir skemmdum við notkun (t.d. ef hann hefur dottið eða afli beitt við notkun hans) þá skaltu ekki halda áfram að nota hann. Notaðu nýjan penna og byrjaðu upp á nýtt.

Besremi 500 míkróg áfylltur lyfjapenni

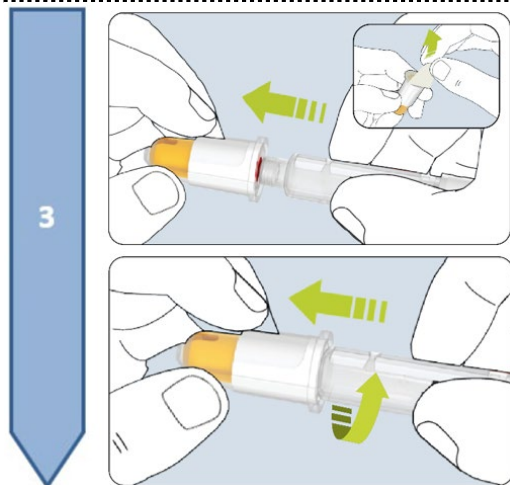




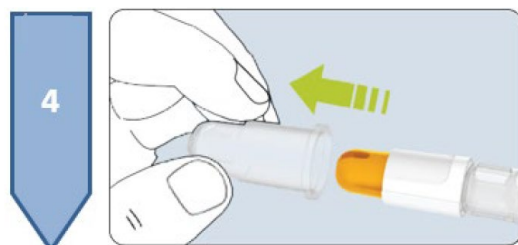
- Þvoið hendurnar áður en Besremi er notað.
- Gangið úr skugga um að lyfið sé ekki komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- Takið hettuna af pennanum.



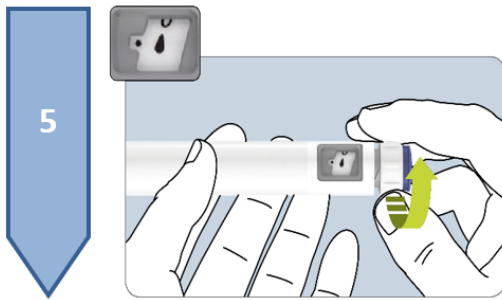
- Skoðið lausnina í skoðunargluggunum á hliðum rörlykjuhylkisins.
- Ekki nota pennann ef lausnin er skýjuð, inniheldur agnir eða flygsur eða er ekki litlaus eða gulleit.



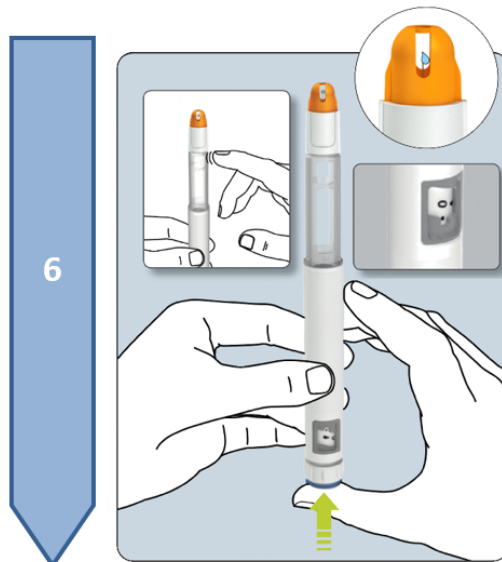
- Takið nýja nál og fjarlægið hlífðarþynnuna.
- Setjið pennann beint og miðlægt á nálina svo hún beyglist ekki eða bogni.
- Gangið úr skugga um að hún sé vel föst.



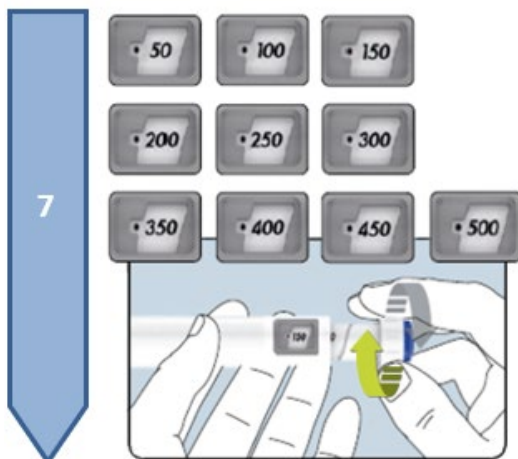
- Takið ytri nálarhettuna af nálinni.
- Ekki setja ytri nálarhettuna aftur á fyrr en eftir inndælinguna. Ekki snerta nálaroddinn.
- Ef Besremi 500 míkroág áfyllti penninn hefur verið notaður einu sinni áður, á að fara beint skref 7.
- Ef verið er að nota pennann í fyrsta skipti, á að halda áfram með undirbúning pennans í skrefi 5.



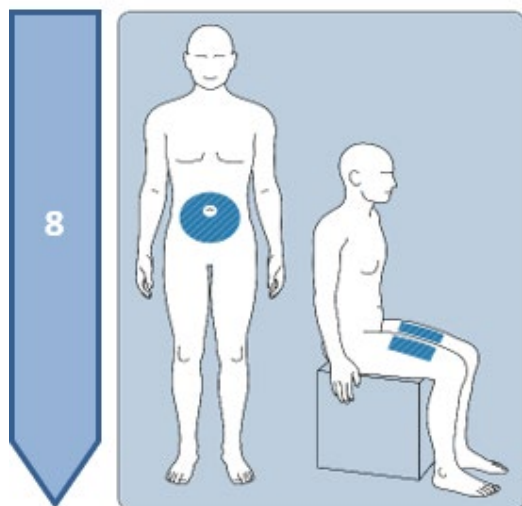
- Ef verið er að nota pennann í fyrsta skipti á að undirbúa pennann fyrir inndælinguna með því að snúa skammtastillingunum þangað til mynd af dropa og punktur koma í ljós í glugganum. Myndin af dropanum á að nema við punktinn í skammtaglugganum.



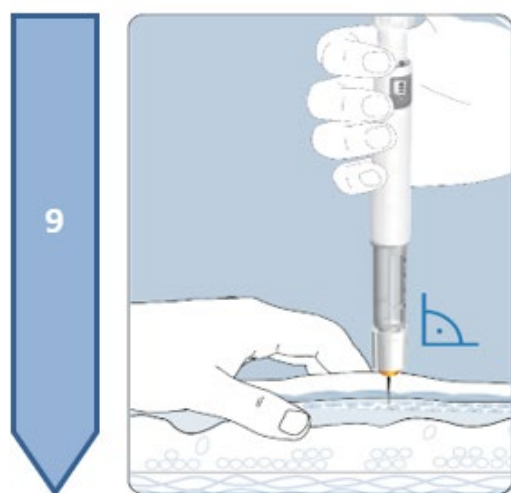
- Haldið pennanum þannig að nálin vísi upp og skammtaglugginn snúi að þér.
- Ekki beina henni í átt að andliti þínu eða annarra.
- Bankið létt með fingri á pennann (rörlykjuhylkið) þannig að loftbólur leiti efst í rörlykjuhylkið.
- Ýtið á þrýstihnappinn með þumlinum þangað til „0“ nemur við punktinn í skammtaglugganum.
- Skammtaglugginn breytist þannig að í stað myndar af dropa stendur „0“ og örlítill smellur heyrir þegar hnappurinn hreyfist.
- Ef lítið er í litla opið ofan á appelsínugula hlífðarhólki nálarinnar ætti að sjást dropi á nálaroddinum.
- Ef enginn dropi sést á nálaroddinum á að endurtaka skref 5 og 6 allt að sex sinnum þar til smá dropi kemur í ljós.
- Ef enginn dropi sést eftir sjöunda skiptið leitið þá ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.



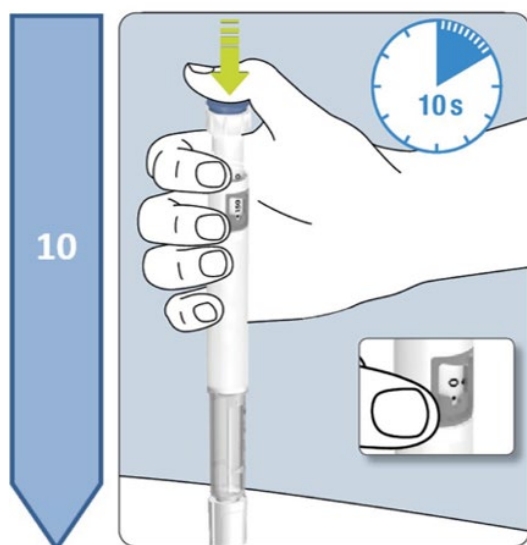
- Stillið á skammtinn sem á að nota, samkvæmt fyrirmælum læknisins, með því að snúa skammtastillingunum, þannig að ávísadur skammtur komi í ljós. Skammturinn á að nema við punktinn í skammtaglugganum. Ef á þarf að halda má leiðrétta skammtinn með því að snúa skammtastillingunum upp og niður.
- Ef ekki tekst að ná þeim skammti sem þarf með því að snúa skammtastillingunum getur verið að lyfið sé búið í pennanum. Ekki á að beita frekara afli. Notið nýjan penna í staðinn.



- Sóttþreinsið húðina á stungusvæðinu með sprittþurrku fyrir inndælinguna.
- Látið svæðið þorna áður en lyfinu er sprautað.
- Lyfið á að gefa með inndælingu undir húð. Læknirinn segir hvar eigi að gefa inndælinguna.
- Mögulegir inndælingarstaðir eru kviður (meira en fimm sm frá nafla) eða læri.
- Ef nauðsynlegt er að nota tvo penna á að nota mismunandi inndælingarstaði fyrir hvorn penna (t.d. hægra og vinstra megin í kvið eða hægra og vinstra læri).
- Ekki á að gefa lyfið þar sem erting, roði, mar, sýking eða örmyndun eru í húð.

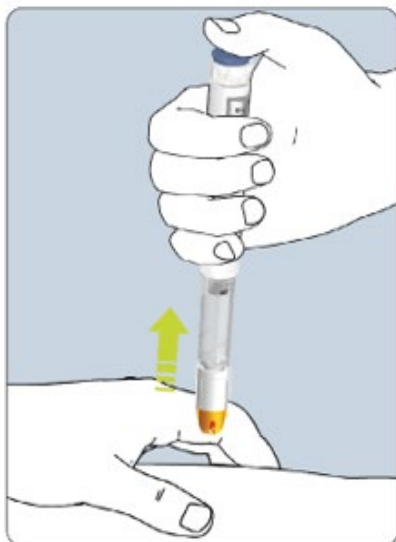


- Haldið pennanum þannig að skammtaglugginn og miðinn sjáist meðan á inndælingunni stendur.
- Haldið um húðfellingu milli þumals og vísifingurs.
- Stingið nálinni í með 90 gráðu horni þar til appelsínuguli hlífðarhólkurinn á nálinni sést ekki lengur.



- Ýtið þrýstihnappnum alveg niður þar til „0“ nemur við punktinn í skammtaglugganum.
- Örlitlu smellirnir heyrast ekki lengur þegar inndælingunni er lokið.
- Haldið þrýstihnappinum áfram niðri á meðan nálinni er haldið í húðinni.
- Teljið hægt niður frá 10. Ekki lyfta pennanum eða færa hann meðan á inndælingunni stendur.
- Ef nálin er fjarlægð fyrr gæti lausn streymt úr nálaroddinum. Ef það gerist hefur fullur skammtur ekki verið gefinn.

11

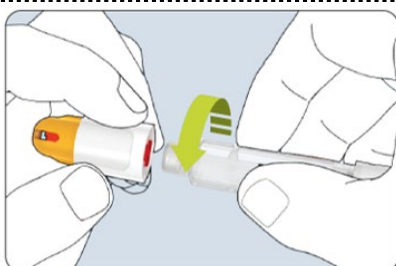


- Takið nálina varlega úr húðinni með því að lyfta henni beint upp.
- Haldið inndælingarstaðnum hreinum þar til stungustaðurinn hefur lokast. Setjið plástur ef þarf.

Athugið:

- Appelsínuguli hlífðarhólkurinn lokast sjálfkrafa og rauða nálarvörnin sem nú er sjáanleg hylur nálina. Ef það gerist ekki skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.
- Eftir að nálin er fjarlægð getur smá dropi verið til staðar á húðinni. Það er eðlilegt og þýðir ekki að of lítill skammtur hafi verið gefinn.

12

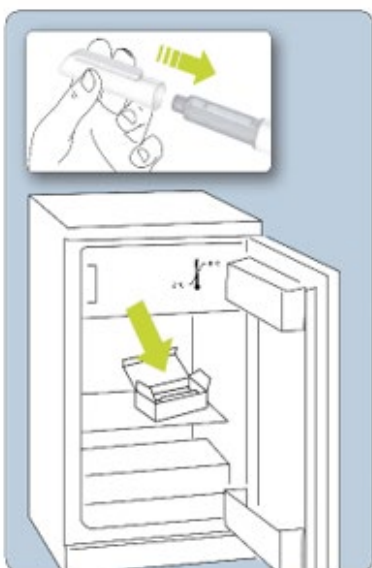


- Snúið pennanum réttisælis og fargið nálinni eins og við á.

Athugið:

- Þegar nálin hefur verið skrúfuð veitir önnur rauð nálarvörn neðst á nálinni aukið öryggi.

13



Athugið: Setjið hettuna tryggilega á pennann.

Endurnotkun pennans:

- Læknirinn lætur vita ef það má nota pennann aftur fyrir aðra inndælingu. Ef það á við á að setja pennann aftur í öskjuna og geyma í kæli fram að næstu notkun. Pennann á að nota innan 30 daga.

Förgun pennans og nálarinnar:

- Fargið pennanum og nálinni eftir notkun samkvæmt gildandi reglum eða fyrirmælum læknisins eða lyfjafræðings.