

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame 0,5 ml tirpalo švirkštiklyje yra 250 mikrogramų alfa-2b ropeginterferono skaičiuojant pagal baltymą, atitinkančio 500 mikrogramų/ml.

Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Kiekviename užpildytame 0,5 ml tirpalo švirkštiklyje yra 500 mikrogramų alfa-2b ropeginterferono skaičiuojant pagal baltymą, atitinkančio 1 000 mikrogramų/ml.

Stiprumas nurodo alfa-2b ropeginterferono alfa-2b interferono dalies kiekį neatsižvelgiant į pegiliaciją.

Alfa-2b ropeginterferonas yra alfa-2b interferono baltymo kovalentinis konjugatas, gaminamas *Escherichia coli* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu, su metoksipolietilenglikolio (mPEG) dalimi.

Šio vaistinio preparato stiprumo negalima lyginti su tos pačios terapinės klasės kitu pegiliuotu ar nepegiliuotu baltymu (žr. 5.1 skyrių).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 80 ml tūryje yra 10 mg/ml benzilo alkoholio ir 0,05 mg polisorbato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Besremi, kaip monoterapija, yra skirtas suaugusiesiems gydyti tikrąją policitemiją be simptominės splenomegalijos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas turi būti pradamas prižiūrint gydytojui, turinčiam minėtos ligos gydymo patirties.

Dozavimas

Titravimo fazė

Dozė titruojama individualiai. Rekomenduojama pradinė dozė yra 100 mikrogramų (arba 50 mikrogramų pacientams, kuriems taikomas kitoks citoredukcinis gydymas). Dozė turi būti pamažu didinama po 50 mikrogramų kas dvi savaites (tuo pačiu metu kitas citoredukcinis gydymas turi būti pamažu atitinkamai mažinamas), kol pasiekiamas hematologinių parametrų stabilizavimas (hematokritas $< 45\%$, trombocitų skaičius $< 400 \times 10^9/l$ ir leukocitų skaičius $< 10 \times 10^9/l$). Didžiausia rekomenduojama atskira dozė yra 500 mikrogramų. Ji suleidžiama kas dvi savaites. Gali reikėti flebotomijos kaip gelbstinčiojo gydymo, kad būtų normalizuotas padidėjęs kraujo klampumas.

Palaikomojo gydymo fazė

Dozė, kuria pasiekiamas hematologinių parametrų stabilizavimas, turi būti palaikoma dviejų savaitių skyrimo intervalu mažiausiai 1,5 metų. Po to dozė galima adaptuoti ir (arba) pailginti skyrimo intervalą iki keturių savaitių, priklausomai nuo to, kaip pacientui geriau.

Jeigu gydymo metu atsiranda nepageidaujamų reakcijų, skiriamą dozę reikia sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujami reiškiniai išnyks; be to, gydymą atnaujinti reikia mažesne doze, nei ta, kuri sukėlė nepageidaujamą reiškinį.

Pastebėjus hematologinių parametrų (hematokrito, trombocitų, leukocitų skaičiaus) padidėjimą, dozę ir (arba) dozavimo intervalą reikia adaptuoti individualiai.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Įrodyta, kad pacientams, kuriems yra kompensuota kepenų cirozė (t. y. A stadija pagal *Child-Pugh*), kiti pegiliuoti interferono alfa vaistiniai preparatai (pegiliuotas alfa-2a interferonas) yra saugūs.

Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, alfa-2b ropeginterferono dozės koreguoti nereikia.

Interferono alfa vartojimas nebuvo vertintas pacientams, kuriems yra dekompensuota kepenų cirozė (t. y. B arba C stadija pagal *Child-Pugh*) ir šiems pacientams yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, gydytiems alfa-2b ropeginterferonu, pastebėtas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas. Kai kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas progresuoja ir išlieka, dozę reikia mažinti. Jei, nepaisant dozės sumažinimo, kepenų fermentų aktyvumas ir toliau didėja ir yra kliniškai reikšmingas arba jei yra akivaizdi kepenų funkcijos dekompensacija, gydymas turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kitų alfa interferono vaistinių preparatų (pegiliuoto alfa-2a interferono ir pegiliuoto alfa-2b interferono) farmakologinės savybės buvo vertintos pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas lengvas (GFG 60–89 ml/min) arba vidutinio sunkumo (GFG 30–59 ml/min), alfa-2b ropeginterferono dozės koreguoti nereikia. Rekomenduojama mažesnė pradinė 50 mikrogramų alfa-2b ropeginterferono dozė pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas sunkus (GFG 15–29 ml/min). Alfa-2b ropeginterferonas kontraindikuotinas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GFG < 15 ml/min) (žr. 4.3 skyrių).

Senyviems pacientams

Rekomenduojamos alfa-2b ropeginterferono dozės koreguoti nereikia, kai gydymas pradedamas senyviems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Nutukę arba mažo svorio pacientai

Alfa-2b ropeginterferono farmakokinetinės savybės nebuvo nustatytos nutukusiems ir per mažo svorio pacientams. Alfa-2b ropeginterferono dozės koregavimo šiems pacientams rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Besreimi saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirtas. Duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

Rasė

Atsižvelgiant į rasę dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).5.1 skyrių)).

Vartojimo metodas

Leisti po oda. Vaistinis preparatas skirtas ilgalaikiam gydymui ir jį gali suleisti gydytojas, slaugytojas, šeimos narys ar pacientas, išmokyti suleisti injekciją po oda užpildytu švirkštikliu. Reikia vadovautis pakuotės lapelyje nurodytomis vartojimo instrukcijomis.

Rekomenduojama injekcijos vieta yra pilvo oda aplink bambą, bet ne arčiau nei 5 cm nuo jos arba šlaunies. Neleiskite į vietą, kur oda yra sudirgusi, paraudusi, su mėlyne, apimta infekcijos ar surandėjusi. Švirkštikliu galima leisti reguliuojamo tūrio dozes intervalais nuo 50 iki 250 mikrogramų arba nuo 50 iki 500 mikrogramų.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Esanti skydliaukės liga, nebent ji kontroliuojama įprastu gydymu
- Esamas arba buvęs sunkus psichikos sutrikimas, ypač sunki depresija, suicidinės mintys ar mėginimas nusižudyti
- Sunki esama širdies ir kraujagyslių liga (t. y. nekontroliuojama hipertenzija, stazinis širdies nepakankamumas (≥ 2 NYHA klasė), sunkus širdies ritmo sutrikimas, sunki vainikinių arterijų stenozė, nestabili krūtinės angina) ar neseniai patirtas insultas ar miokardo infarktas
- Esama ar buvusi autoimuninė liga
- Transplantato recipientams taikoma imunosupresija
- Derinys su telbivudinu (žr. 4.5 skyrių)
- Dekompensuota kepenų cirozė (B arba C stadija pagal *Child-Pugh*)
- Galutinės stadijos inkstų liga (GFG < 15 ml/min)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Dozės titravimo fazė

Dėl rekomenduojamo alfa-2b ropeginterferono dozavimo titravimo fazės (žr. 4.2 skyrių) pailgėja laikas, kol pasiekiami individuali optimali dozė, palyginti su hidroksikarbamidu. Klinikinio tikrosios policitemijos tyrimo metu vidutinė individuali alfa-2b ropeginterferono titravimo fazė pasibaigė po maždaug 3,7 mėnesio, o hidroksikarbamido – po maždaug 2,6 mėnesio gydymo. Taigi pacientams, kuriems reikia greičiau sumažinti padidėjusį kraujo ląstelių skaičių, siekiant išvengti trombozės ir kraujavimo, galima teikti pirmenybę gydymui kitais vaistiniais preparatais (pvz., hidroksikarbamidu).

Veiksmingumas mažinant pagrindinės ligos sukeltą širdies ir kraujagyslių reiškinių bei tromboembolijos riziką titravimo fazėje gali būti ne visiškai pasiektas. Pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač titravimo fazėje; reikia reguliariai atlikti bendrą kraujo tyrimą, įskaitant hematokrito ir leukocitų

bei trombocitų skaičiaus nustatymą, net ir parinkus optimalią individualią vaistinio preparato dozę. Gali prireikti flebotomijos, kaip papildomos procedūros, skirtos normalizuoti kraujo klampumą.

Endokrininė sistema

Prieš gydymą alfa-2b ropeginterferonu visas esamas skydliaukės ligas reikia gydyti ir kontroliuoti įprastiniu gydymu (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kuriems gydymo alfa-2b ropeginterferonu metu atsiranda skydliaukės funkcijos sutrikimo simptomų, reikia ištirti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį. Jeigu TSH lygį galima sureguliuoti normos ribose, gydymą galima tęsti.

Kitų interferono alfa vaistinių preparatų vartojusiems pacientams buvo pastebėtas cukrinis diabetas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, sergantiems šia liga, kurios negalima veiksmingai kontroliuoti vaistiniais preparatais, gydymo alfa-2b ropeginterferonu pradėti negalima. Pacientams, kurie gydymo metu susirgo šia liga ir jos negalima kontroliuoti vaistiniais preparatais, gydymą alfa-2b ropeginterferonu reikia nutraukti.

Centrinė nervų sistema (CNS)

Kai kuriems pacientams, klinikinio vystymo programos metu gydytiems alfa-2b ropeginterferonu, atsirado poveikis CNS, ypač depresija (žr. 4.8 skyrių). Kitų interferono alfa vaistinių preparatų vartojusiems pacientams buvo pastebėtas kitoks poveikis CNS, įskaitant suicidines mintis, mėginimą nusižudyti, agresiją, bipolinį sutrikimą, maniją ir sumišimą. Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsirado psichikos sutrikimų simptomų ir gydymą taikantis gydytojas turi apsvarstyti gydymą vaistais, jeigu tokių simptomų atsiranda. Jeigu psichikos sutrikimai pablogėja, gydymą alfa-2b ropeginterferonu rekomenduojama nutraukti. Alfa-2b ropeginterferono negalima skirti pacientams, kuriems yra arba buvo sunkių psichikos sutrikimų, ypač sunki depresija, suicidinių minčių ar mėginimų nusižudyti (žr. 4.3 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Širdies reiškiniai, įskaitant kardiomiopatiją, miokardo infarktą, prieširdžių virpėjimą ir išeminius vainikinių arterijų sutrikimus, buvo susiję su gydymu alfa interferonu (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, sergančius ar sirgusius širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, gydymo alfa-2b ropeginterferonu metu reikia atidžiai stebėti. Šis vaistinis preparatas kontraindikuotinas pacientams, sergantiems sunkia širdies ir kraujagyslių sistemos liga, ar pacientams, kurie neseniai patyrė insultą ar miokardo infarktą (žr. 4.3 skyrių).

Kvėpavimo sistema

Kvėpavimo sutrikimai, pvz., plaučių infiltracija, pneumonitas, pneumonija ar plaučių arterinė hipertenzija, buvo retai pastebėti alfa-2b ropeginterferonu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, kuriems atsiranda kvėpavimo sistemos simptomų, reikia atidžiai stebėti ir prireikus nutraukti gydymą alfa-2b ropeginterferonu.

Regėjimo sistema

Sunkūs akių sutrikimai, pvz., retinopatija, kraujavimas į tinklainę, tinklainės eksudatas, tinklainės atšoka ir tinklainės arterijos ar venos užsikimšimas, kas gali sukelti aklumą, buvo retai stebėti interferonu alfa gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia atlikti akių tyrimą prieš gydymą alfa-2b ropeginterferonu ir gydymo metu, ypač pacientams, sergantiems su retinopatija susijusiomis ligomis, pvz., cukriniu diabetu ar hipertenzija. Pacientui pasiskundus suprastėjusia rega ar regos netekimu, arba pasiskundus kitais akių simptomais, reikia nedelsiant atlikti akių tyrimą. Reikia apsvarstyti nutraukti gydymą alfa-2b ropeginterferonu pacientams, kuriems atsiranda naujų akių sutrikimų arba pablogėja esami.

Ūminis padidėjęs jautrumas

Sunkios ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchų spazmas, anafilaksija) buvo retai pastebėtos vartojant kitų interferono alfa vaistinių preparatų. Taip įvykus, gydymą alfa-2b ropeginterferonu būtina nutraukti ir nedelsiant pradėti atitinkamą gydymą. Trumpalaikis išbėrimas nereiškia būtinybės nutraukti gydymą.

Kepenų funkcija

Gydymas alfa interferonu siejamas su hepatotoksiniu poveikiu, pasireiškiančiu galimai reikšmingu kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu. Hepatito C virusu užsikrėtusius pacientus gydant kitais alfa interferono vaistiniais preparatais, buvo nustatytas kepenų nepakankamumas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, gydytiems alfa-2b ropeginterferonu, buvo nustatytas ALT (≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą), AST (≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos normą), GGT (≥ 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą) ir bilirubino (> 2 kartus viršijantis viršutinę normos ribą) padidėjimas. Šie padidėjimai dažniausiai buvo laikini ir pasireiškė pirmaisiais gydymo metais. Kepenų funkcijos sutrikimai buvo pastebėti pacientams po ilgalaikio gydymo alfa-2b ropeginterferonu (žr. 4.8 skyrių). Kepenų fermentus ir kepenų funkciją reikia reguliariai kontroliuoti pacientams, kuriems ilgą laiką tarpą taikomas gydymas alfa-2b ropeginterferonu. Jei, nepaisant dozės sumažinimo, kepenų fermentų aktyvumas ir toliau didėja ir yra kliniškai reikšmingas, gydymas alfa-2b ropeginterferonu turi būti nutrauktas. Pacientams, kuriems gydymo metu atsiranda kepenų funkcijos dekomensavimo požymių, gydymas alfa-2b ropeginterferonu turi būti nutrauktas. Alfa-2b ropeginterferonas kontraindikuotinas pacientams, kuriems yra dekomensuota kepenų cirozė (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų funkcija

Nepriklausomai nuo pradinės dozės ar inkstų funkcijos sutrikimo laipsnio, pacientus reikia stebėti. Jeigu inkstų funkcija suprastėja gydymo metu, gydymas alfa-2b ropeginterferonu turi būti nutrauktas. Alfa-2b ropeginterferonas kontraindikuotinas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (žr. 4.3 skyrių).

Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurie gali įtakoti dantų iškritimą, buvo pastebėti vartojant kitų alfa interferono vaistinių preparatų (žr. 4.8 skyrių). Be to, burnos išsausėjimas gali pasižymėti žalingu poveikiu dantis ir burnos gleivinei ilgalaikio gydymo alfa-2b ropeginterferonu metu. Pacientai savo dantis turi kruopščiai valyti du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis.

Odos sutrikimai

Alfa-2b ropeginterferono vartojimas susijęs su odos sutrikimais (niežėjimu, alopecija, išbėrimu, eritema, psoriaze, odos sausme, dermatitu, akne, hiperkeratoze, hiperhidroze). Atsiradus ar pablogėjus odos sutrikimams, turi būti numatytas gydymo sustabdymas.

Pagalbinės medžiagos

Besremi sudėtyje yra benzilo alkoholio.

Dėl susikaupimo ir toksinio poveikio rizikos (metabolinės acidozės) dideli kiekiai turi būti vartojami atsargiai ir tik tuo atveju, jeigu būtina, ypač asmenims, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas.

Besremi sudėtyje yra polisorbato 80.

Kiekviename šio vaistinio preparato 0,5 ml tūryje yra 0,025 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Besremi ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Manoma, kad baltymų katabolizmo fermentai dalyvauja alfa-2b ropeginterferono metabolizme. Pernašos baltymų dalyvavimas alfa-2b ropeginterferono absorbcijoje, pasiskirstyme ir eliminacijoje nežinomas. Žinoma, kad alfa interferonas daro įtaką citochromo P450 (CYP) CYP1A2 ir CYP2D6 izofermentų aktyvumui.

Su alfa-2b ropeginterferonu sąveikos tyrimų neatlikta.

Kitų pegiliuotų alfa interferono vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Pegiliuotą alfa-2a interferoną skiriant kartu su telbivudinu hepatitu B sergantiems pacientams padidėja periferinės neuropatijos atsiradimo rizika. Gydytas telbivudino ir alfa-2b ropeginterferono deriniu kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

180 mikrogramų pegiliuoto alfa-2a ropeginterferono skiriant kartą per savaitę 4 savaites sveikiems tiriamiesiems vyrams nebuvo jokio poveikio mefenitoino, dapsono, debrizokvino ir tolbutamido farmakologinėms savybėms, kas reiškia, kad pegiliuotas alfa-2a interferonas neturi poveikio *in vivo* metaboliniam citochromo P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 ir 2D6 izofermentų aktyvumui. Tame pačiame tyrime buvo stebėtas teofilino (CYP1A2 substrato) AUC 25 % padidėjimas, kas reiškia, kad pegiliuotas alfa-2a interferonas yra CYP1A2 aktyvumo inhibitorius.

Pegiliuotą alfa-2b interferoną skiriant su tolbutamidu (CYP2C9 substratu), midazolamu (CYP3A4 substratu), dapsonu (N-acetiltransferazės substratu) nebuvo reikšmingos sąveikos ir vidutiniškai padidėjo kofeino (CYP1A2 substrato) ir dezipramino (CYP2D6 substrato) ekspozicija.

Todėl reikia būti atsargiems, kai alfa-2b ropeginterferono skiriama kartu su CYP1A2 substratais, ypač tais, kurių gydomųjų dozių diapazonas yra mažas, pavyzdžiui, teofilinu ar metadonu. Taip pat atsargiai rekomenduojama vartoti CYP2D6 substratų (pvz., vortioksetino, risperidono) kartu su alfa-2b ropeginterferonu. Alfa-2b ropeginterferonas gali slopinti CYP1A2 ir CYP2D6 ir taip padidinti šių vaistinių preparatų koncentraciją kraujyje.

Neturėtų reikėti koreguoti alfa-2b ropeginterferono dozės, kai jo skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9/19, CYP3A4 arba N-acetiltransferazė.

Reikia būti atsargiems, kai alfa-2b ropeginterferono skiriama kartu su kitomis galimai mielosupresinėmis / chemoterapinėmis medžiagomis.

Narkotikų, migdomųjų ar raminamųjų vaistinių preparatų būtina skirti atsargiai, kai jų vartojama kartu su alfa-2b ropeginterferonu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys gydymo alfa-2b ropeginterferonu metu turi naudoti veiksmingą kontracepciją, nebent kitaip aptarta su gydytoju.

Nėštumas

Duomenų apie alfa interferono vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Kadangi alfa-2b ropeginterferonas gali pasižymėti tokiu pačiu poveikiu, Besremi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar alfa-2b ropeginterferonas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Besremi.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie gydymo alfa-2b ropeginterferonu poveikį moterų ar vyrų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Besremi gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientai, kurie gydymo Besremi metu patiria galvos svaigimą, mieguistumą ar haliucinacijų (žr. 4.8 skyrių), turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra leukopenija (20,2 %), trombocitopenija (18,5 %), artralgija (13,5 %), nuovargis (12,4 %), padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas (11,2 %), į gripą panašus negalavimas (11,2 %), mialgija (10,7 %), anemija (9,6 %), padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (8,4 %), neutropenija (7,9 %), karščiavimas (7,9 %), padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (7,3 %), niežėjimas (6,8 %), galūnių skausmas (6,7 %), alopecija (6,7 %), galvos skausmas (6,2 %), viduriavimas (5,7 %), , injekcijos vietos reakcijos (5,6 %), drebulys (5,1 %) ir galvos svaigimas (5,1 %).

Sunkios nepageidaujamos reakcijos yra depresija (1,1 %), prieširdžių virpėjimas (1,1 %) ūminio streso sutrikimas (0,6 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikiniuose tyrimuose su 178 tikrąja policitemija sergančiais suaugusiais pacientais buvo registruotos šios su gydymu alfa-2b ropeginterferonu susiję nepageidaujamos reakcijos. Nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemų klasę ir dažnį (labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas $< 1/10\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	<i>dažnas</i>	kvėpavimo takų infekcija, gripas, rinitas, grybelinė odos infekcija
	<i>nedažnas</i>	burnos pūslelinė, juostinė pūslelinė, burnos kandidozė, sinusitas, stemplės kandidozė, vulvovaginalinė grybelinė infekcija, miežis, onichomikozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<i>labai dažnas</i>	leukopenija, trombocitopenija
	<i>dažnas</i>	pancitopenija, neutropenija, anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>nedažnas</i>	sarkoidozė
	<i>labai reti</i>	idiopatinė ar trombozinė trombocitopeninė purpura [#]
	<i>dažnis nežinomas</i>	Vogt-Koyanagi-Harada liga [#] , ūminės padidėjusio jautrumo reakcijos ^{***}
Endokrininiai sutrikimai	<i>dažnas</i>	hipotirozė, hipertirozė, tiroiditas
	<i>nedažnas</i>	Bazedovo liga, cukrinis diabetas [#]

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>dažnas</i>	hipertrigliceridemija, sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	<i>dažnas</i>	depresija, agresija [#] , nemiga, nerimas, pakitusi nuotaika, nuotaikos svyravimai, nuotaikos sutrikimai
	<i>nedažnas</i>	mėginimas nusižudyti [#] , suicidinės mintys [#] , sumišimo būseną [#] , ūminio streso sutrikimas, haliucinacijos, emocinis išsekimas, nervingumas, naktiniai košmarai, dirglumas
	<i>retas</i>	bipolinis sutrikimas [#] , manija [#]
Nervų sistemos sutrikimai	<i>dažnas</i>	galvos skausmas, galvos svaigimas, hipoestezija, mieguistumas, parestezija
	<i>nedažnas</i>	polineuropatija, periferinė motorinė neuropatija, radikulopatija, migrena, protinis sutrikimas, drebulys, aura
Akių sutrikimai	<i>dažnas</i>	akių sausumas
	<i>nedažnas</i>	tinklainės kraujavimas [#] , tinklainės eksudatas [#] , regėjimo sutrikimas, sumažėjęs regėjimo aštrumas, suprastėjęs regėjimas, diskomfortas akyse, vokų egzema
	<i>retas</i>	retinopatija [#] , optinė neuropatija [#] , tinklainės arterijos okliuzija [#] , tinklainės venos okliuzija [#]
	<i>labai retas</i>	aklumas [#]
	<i>dažnis nežinomas</i>	tinklainės atšoka [#]
Ausų ir labirintų sutrikimai	<i>nedažnas</i>	kurtumas, spengimas ausyse, vertigo
Širdies sutrikimai	<i>dažnas</i>	prieširdžių virpėjimas
	<i>nedažnas</i>	miokardo infarktas [#] , atrioventrikulinė blokada, intrakardinis trombas, aortos vožtuvo nepakankamumas, širdies ir kraujagyslių sutrikimas
	<i>retas</i>	kardiomiopatija [#] , krūtinės angina [#]
	<i>labai retas</i>	miokardo išemija [#]
Kraujagyslių sutrikimai	<i>dažnas</i>	mikroangiopatija
	<i>nedažnas</i>	Raynaud fenomenas, hipertenzija, hematoma, staigus paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<i>dažnas</i>	dusulys
	<i>nedažnas</i>	pneumonitas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės dirginimas
	<i>labai retas</i>	plaučių infiltracija [#]
	<i>dažnis nežinomas</i>	plaučių fibrozė [#] , pneumonija [#] , plautinė hipertenzija ^{#*}
Virškinimo trakto sutrikimai	<i>dažnas</i>	viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas, burnos išsausėjimas
	<i>nedažnas</i>	gastritas, pilvo sienelės sutrikimas, dujų susikaupimas, dažnas tuštinimasis, odinofagija, kraujavimas iš dantenų
	<i>dažnis nežinomas</i>	dantų sutrikimai [#] , periodonto liga [#]
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<i>labai dažnas</i>	padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas
	<i>dažnas</i>	kepenų sutrikimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, kraujo šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas
	<i>nedažnas</i>	hepatotoksiškumas, toksinis hepatitas, hepatomegalija, neūminė porfirija

	<i>retas</i>	kepenų nepakankamumas [#]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<i>dažnas</i>	niežėjimas, alopecija, išbėrimas, eritema, psoriazė, kseroderma, į aknę panašus dermatitas, hiperkeratozė, hiperhidrozė, sausa oda
	<i>nedažnas</i>	padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, odos lupimasis, nagų distrofija
	<i>dažnis nežinomas</i>	odos depigmentacija [#]
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<i>labai dažnas</i>	artralgija, mialgija
	<i>dažnas</i>	Sjogreno sindromas, artritas, galūnių skausmas, raumenų ir skeleto skausmas, kaulų skausmas, raumenų spazmai
	<i>nedažnas</i>	raumenų silpnumas, kaklo skausmas, kirkšnies skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<i>nedažnas</i>	hemoraginis cistitas, dizurija, vėrimas šlapintis, šlapimo susilaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	<i>nedažnas</i>	erekcijos sutrikimas, hematospermija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<i>labai dažnas</i>	į gripą panašus negalavimas, nuovargis
	<i>dažnas</i>	karščiavimas, injekcijos vietos reakcija, astenija, drebulys, bendros fizinės sveikatos pablogėjimas, injekcijos vietos paraudimas
	<i>nedažnas</i>	injekcijos vietos skausmas, injekcijos vietos niežėjimas, jautrumas keičiantis orams
	<i>dažnis nežinomas</i>	liežuvio hiperpigmentacija [#]
Tyrimai	<i>dažnas</i>	teigiami antitiroidiniai antikūnai, padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje, padidėjusi kūno temperatūra, teigiami antinukleariniai antikūnai, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs svoris
	<i>nedažnas</i>	padidėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, teigiama Kumbso reakcija

[#]Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos gydymo kitais alfa interferono vaistiniais preparatais metu.

*interferono vaistinių preparatų klasės etiketė, žr. toliau apie plautinę hipertenziją.

**pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchų spazmas arba anafilaksija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (įskaitant pacientų skaičių, pasireiškimo dažnį, sunkumo laipsnį, būtinybę koreguoti dozę ir išeitis), pastebėtos alfa-2b ropeginterferono klinikinio panaudojimo programos metu, apibendrintos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos gydymo alfa-2b ropeginterferonu metu.

NR > 10 % PT	N (%) (n = 178)	IR	≥ 3 intensyvu mo laipsnis pagal CTCAE N (%)	Sumažint a dozė N (%)	Pristabdyt as vaistinio preparato vartojimas N (%)	Nutraukt as vaistinio preparato vartojimas N (%)	Pasveiko N (%)
Leukopenija	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	24 (66,7)	7 (19,4)	n.r.	35 (97,2)
Trombocitopenija	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	13 (39,4)	3 (9,1)	1 (3,0)	30 (90,9)
Artralgija	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	5 (20,8)	5 (20,8)	1 (4,2)	22 (91,7)
Nuovargis	22 (12,4)	6,6	n.r.	4 (18,2)	1 (4,5)	1 (4,5)	21 (95,5)

Padidėjęs gamaglutamilttransfe razės aktyvumas	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	9 (45,0)	5 (25,0)	n.r.	17 (85,0)
I gripą panašus negalavimas	20 (11,2)	4,9	n.r.	4 (20,0)	3 (15,0)	n.r.	19 (95,0)
Mialgija	19 (10,7)	3,5	n.r.	6 (31,6)	1 (5,3)	n.r.	17 (89,5)

Jokių nepageidaujamų reakcijų pagal CTCAE 5 laipsnį (mirtis) šiems pageidaujamiems terminams išvardyta nebuvo; vienas 4 laipsnio (gyvybei pavojingas invalidizuojantis) nepageidaujamas reiškinys buvo praneštas padidėjusiam gamaglutamilttransferazės aktyvumui. Santrumpos: CTCAE - bendrieji nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijai; n.r. – neregistruota; NR – nepageidaujama reakcija; PT – pageidaujamas terminas; IR – vidutinis nepageidaujamo poveikio pasireiškimo dažnis 100 pacientų per metus; n – pacientų skaičius.

N (%) – pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujami reiškiniai, skaičius ir procentas

Virškinimo trakto sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimai buvo pastebėti vartojant kitų alfa interferono vaistinių preparatų ir nustatyti 15,7 % pacientų, gydytų alfa-2b ropeginterferonu. Dažniausi šiuose tyrimuose pastebėti virškinimo trakto sutrikimai buvo viduriavimas (5,1 %; pasireiškimo dažnis: 2,8 [įvykio/100 pacientų per metus]) ir pykinimas (4,5 %; pasireiškimo dažnis: 1,2 [įvykio/100 pacientų per metus]).

CNS

Alfa-2b ropeginterferono klinikinio panaudojimo programos metu pasireiškė du sunkios depresijos atvejai (1,1 %; pasireiškimo dažnis: 0,4 įvykio/100 pacientų per metus). Pacientai visiškai pasveiko visam laikui nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Vienam pacientui pasireiškė sunkus ūminio streso sutrikimas (0,6 %; pasireiškimo dažnis: 0,2 įvykio/100 pacientų per metus), kuris buvo vidutinio intensyvumo ir visiškai išnyko sumažinus alfa-2b ropeginterferono dozę. Vartojant alfa interferono buvo pastebėtas poveikis CNS, įskaitant mėginimą nusižudyti, suicidines mintis, bipolinį sutrikimą, maniją ir sumišimą (žr. 4.4 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistema

Gydymo alfa-2b ropeginterferonu metu dviems pacientams pasireiškė trys prieširdžių virpėjimo atvejai (1,1 %; pasireiškimo dažnis: 0,3 įvykio/100 pacientų per metus), kurių intensyvumo laipsnis buvo nuo 1 iki 3. Gydymas alfa-2b ropeginterferonu buvo tęsiamas ir pacientai gavo atitinkamus vaistinius preparatus šiems reiškiniams gydyti. Dvejais atvejais pacientai pasveiko, vienas atvejis tebesitęsė vertinimo metu.

Kvėpavimo sistema

Gydant alfa interferonu buvo registruoti plautinės hipertenzijos (PH) atvejų, ypač pacientams, kurie yra PH rizikos veiksnių (tokių, kaip portinė hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Reiškiniai buvo registruoti įvairiais laiko momentais, paprastai per kelis mėnesius pradėjus gydymą alfa interferonu.

Regėjimo sistema

Gydant alfa interferonu buvo registruota sunkių akių sutrikimų, pvz., retinopatija, kraujavimas į tinklainę, tinklainės eksudatai, tinklainės atšoka ir tinklainės arterijos ar venos okliuzija (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų programos metu buvo registruotas vienas alfa-2b ropeginterferono netyčinio perdozavimo atvejis. Pacientas gavo 10 kartų didesnę pradinę dozę, nei rekomenduojama, ir jam atsirado į gripą panašių simptomų, trukusių tris paras, kurie buvo įvertinti kaip nesunkūs. Pacientas visiškai pasveiko paskyrus paracetamolį ir laikinai nutraukus gydymą alfa-2b ropeginterferonu.

Vaistiniam preparatui priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą ir prireikus taikyti simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonai, ATC kodas – L03AB15

Alfa-2b ropeginterferonas yra rekombinantinis alfa-2b interferonas, konjuguotas su dviejų šakų mPEG 1 molio polimero/1 molio baltymo pakeitimo laipsniu. Vidutinė molekulinė masė yra apie 60 kDa, kur PEG dalis sudaro apie 40 kDa.

Veikimo mechanizmas

Alfa interferonas priklauso I tipo interferonų klasei, kurie pasižymi ląsteliniu poveikiu prisijungiant prie transmembraninių receptorių, vadinamų alfa interferono receptoriais (IFNAR). Prisijungus IFNAR prasideda signalinė kaskada aktyvinant kinazes, ypač Janus 1 kinazę (JAK1) ir tirozino 2 kinazę (TYK2) bei signalų keitiklį ir transkripcijos baltymų aktyvatorių (STAT). STAT baltymų translokacija branduolyje kontroliuoja skirtingas genų ekspresijos programas ir pasižymi įvairiais efektais ląstelėje. Įrodyta, kad alfa interferonas slopina hemopoezinių ir kaulų čiulpų fibroblastų progenitorinių ląstelių proliferaciją ir antagonizuoja augimo faktorių ir kitų citokinų, kurie daro įtaką mielofibrozę vystymuisi, veikimą. Šie veiksmas gali būti alfa interferono poveikio dalis tikrosios policitemijos atveju.

Be to, buvo įrodyta, kad alfa interferonas gali sumažinti mutavusių *JAK2V617F* alelių kiekį tikrąja policitemija sergantiems pacientams (*JAK2* kinazės V617F taškinė mutacija yra tikrosios policitemijos požymis ir aptinkama apie 95 % pacientų).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atvirame, atsitiktinių imčių III fazės tyrime (PROUD-PV) vertintas alfa-2b ropeginterferono veiksmingumas ir saugumas, lyginant su hidroksikarbamidu 254 suaugusiesiems, sergantiems tikrąja policitemija (randomizavimas 1:1). Pacientai buvo stratifikuoti pagal ankstesnį hidroksikarbamido vartojimą, amžių atrankos metu (≤ 60 arba > 60 metų) ir tromboembolinių rizikinių buvimą praeityje. Tyrimo populiacijos charakteristikos pateiktos 2 lentelėje.

2 lentelė. Pacientų charakteristikos atrankos metu PROUD-PV tyrime.

	Gydymo alfa-2b ropeginterferonu grupė (n = 127)	Kontrolinio gydymo grupė (n = 127)
Amžius Metai*	58,5±10,81	57,9±13,10
Lytis Moterys n (%) Vyrai n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Rasė Baltoji n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
TP trukmė (mėnesiai)*	12,6±24,70	15,7±25,65
<i>JAK2V617F</i> aleliai (%)*	41,9±23,49	42,8±24,14
Hematologiniai parametrai Hematokritas (%)* Trombocitai (10 ⁹ /l)* Leukocitai (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

Splenomegalijos buvimas		
Nėra n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Yra n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

*reikšmės yra vidurkis $\pm$ SD.

Negydyti (n = 160) ar gydyti (n = 94) hidroksikarbamidu pacientai buvo randomizuoti gauti alfa-2b ropeginterferoną arba hidroksikarbamidą. Dozė buvo pamažu didinama, priklausomai nuo ligos atsako ir toleravimo (alfa-2b ropeginterferono – nuo 50 iki 500 mikrogramų, skiriant po oda kas dvi savaites). Vidutinė dozė po 12 gydymo mėnesių buvo 382 ($\pm$ 141) mikrogramų alfa-2b ropeginterferono.

Ligos atsakas (apibrėžiamas kaip < 45 % hematokritas be flebotomijos [mažiausiai 3 mėnesiai po flebotomijos], trombocitų skaičius $< 400 \times 10^9/l$ ir leukocitų skaičius $< 10 \times 10^9/l$ po 12 mėnesių gydymo) buvo 43,1 % [53/123 pacientų] alfa-2b ropeginterferono grupėje po 12 mėnesių gydymo.

Atviras, IIIb fazės tęstinis tyrimas (CONTINUATION-PV), į kurį įtrauktas 169 suaugęs pacientas, sergantis tikrąja policitemija, kuris anksčiau baigė PROUD-PV tyrimą, skirtas įvertinti alfa-2b ropeginterferono ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą. Devyniasdešimt penki pacientai toliau vartojo alfa-2b ropeginterferoną (nuo 50 iki 500 mikrogramų, skiriant po oda kas dvi, tris ar keturias savaites). Vidutinės dozės po 36 ir 72 mėnesių gydymo (12 mėnesių trukmės gydymas PROUD-PV tyrime ir 24 ir 60 mėnesių trukmės gydymo pratęsimas) buvo atitinkamai 363 ($\pm$ 149) mikrogramų ir 356 ($\pm$ 144) mikrogramų alfa-2b ropeginterferono.

Atsakas į gydymą alfa-2b ropeginterferonu pateikiamas 3 ir 4 lentelėse. Po 72 mėnesių gydymo, ligos atsakas apibrėžiamas kaip visiškas hematologinis atsakas buvo tik 54,5 %, o 39,8 % pacientų pasireiškė visiškas hematologinis atsakas, pagerėjęs ligai.

Pacientams nustatytas statistškai reikšmingas *JAK2V617F* alelių dalies (16,6 %) ir *JAK2V617F* alelių pokyčio nuo pradinio lygio (-25,4 %) skirtumas.

3 lentelė. Ligos atsakas po 12 ir 72 mėnesių gydymo alfa-2b ropeginterferonu.

Ligos atsakas	Pacientai, kurie buvo gydomi alfa-2b ropeginterferonu			
	Atsakiusiųjų* N (%)			
	12 mėnesių	24 mėnesius ¹	36 mėnesius ²	72 mėnesius ³
Visiškas hematologinis atsakas ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Visiškas hematologinis atsakas ^a ir ligos naštos sumažėjimas ^b	44 46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* 12-ąjį, 24-ąjį, 36-ąjį ir 72-ąjį mėnesius atitinkamai 0, 7, 12 ir 25 pacientai įvertinti kaip nereagavę į gydymą, nes pasitraukė iš tyrimo dėl įvairių priežasčių

^a apibūdinama kaip < 45 % hematokritas be flebotomijos (mažiausiai 3 mėnesiai po paskutinės flebotomijos), trombocitų skaičius $< 400 \times 10^9/l$ ir leukocitų skaičius $< 10 \times 10^9/l$; pasitraukę iš tyrimo pacientai vertinti kaip nereagavę į gydymą

^b apibūdinama kaip su liga susiję požymiai (kliniškai reikšminga splenomegalija) ir simptomai (mikrovaskuliniai sutrikimai, niežėjimas, galvos skausmas); pasitraukę iš tyrimo pacientai vertinti kaip nereagavę į gydymą.

¹ 12 mėnesių gydymo trukmė PROUD-PV tyrime ir 12 mėnesių gydymo trukmė tęstiniame tyrime

² 12 mėnesių gydymo trukmė PROUD-PV tyrime ir 24 mėnesių gydymo trukmė tęstiniame tyrime

³ 12 mėnesių gydymo trukmė PROUD-PV tyrime ir 60 mėnesių gydymo trukmė tęstiniame tyrime

Mutavusių *JAK2V617F* alelių vidurkis nuolat mažėjo per 6 metus trukusį gydymą alfa-2b ropeginterferonu, nuo 42,8 % pradiniam etape (prieš gydymą tyrime PROUD-PV) iki 15,5 % po 72 mėnesių.

4 lentelė. JAK2V617F mutavusių alelių absoliuti dalis [%] ir pokytis nuo pradinio lygio CONTINUATION-PV išplėstiniam tyrimui.

Tyrimo mėnuo	n	Vidurkis (±SD)	Pokytis nuo pradinio lygio
Pradinis lygis	94	42,8 (±23,40)	-
12 mėnesių	92	30,1 (±23,03)	-12,13 (±17,04)
24 mėnesiai ¹	73	18,5 (±17,09)	-24,59 (±22,07)
36 mėnesiai ²	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (±24,39)
72 mėnesiai ³	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (±27,29)

¹ 12 mėnesių trukmės gydymas Tyrimu PROUD-PV ir 12 mėnesių trukmės gydymas išplėstiniam tyrimui.

² 12 mėnesių trukmės gydymas Tyrimu PROUD-PV ir 24 mėnesių trukmės gydymas išplėstiniam tyrimui.

³ 12 mėnesių trukmės gydymas Tyrimu PROUD-PV ir 60 mėnesių trukmės gydymas išplėstiniam tyrimui.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Besremi tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant tikrąją policitemiją (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Alfa-2b ropeginterferono absorbcija pacientams palaiko didžiausią koncentraciją serume, kuri pasiekama po 3–6 dienų.

Absoliutus po oda leidžiamo alfa-2b ropeginterferono biologinis prieinamumas žmonėms netirtas. Todėl negalima atlikti galiojančių absoliutaus biologinio prieinamumo vertinimų. Remiantis tyrimais su beždžionėmis, jis yra apie 80 %, panašus į stebėtą su pegiliuotu alfa-2a interferonu.

Pasiskirstymas

Alfa-2b ropeginterferonas daugiausiai aptinkamas kraujotakoje ir ekstraląsteliniam skystyje, ką rodo 6,6–17 litrų pasiskirstymo tūris (V_d) nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, kai vaistinio preparato pacientams leidžiama po oda (dozės diapazonas 50–450 mikrogramų). Vidutinė C_{max} buvo nuo 2,4 ng/ml (esant 50–80 mikrogramų dozei) iki 49 ng/ml (esant 450 mikrogramų dozei), o AUC_{0-t} buvo nuo 28,5 ng *val/ml (esant 50–80 mikrogramų dozei) iki 552,6 ng *val/ml (esant 450 mikrogramų dozei) pacientams po kartotinių dozių suleidimo po oda. Sveikiems savanoriams pastebėtas atitinkamai 25 % ir 35 % AUC ir C_{max} kintamumas.

Pacientams, kurie vartojo alfa-2b ropeginterferoną kas 2 savaites (400–500 mikrogramų, PK 1 grupė) arba kas 4 savaites (100–500 [vidurkis 350] mikrogramų, PK 2 grupė), esant nusistovėjusiai koncentracijai, vidutinis V_{dss} buvo 10,7 L PK 1 grupėje ir 18,3 L PK 2 grupėje. PK 1 grupėje vidutinis $C_{max,ss}$ buvo 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ buvo 7504,0 ng*val/m ir C_{min} buvo 14,52 ng/ml. 2 PK grupėje vidutinis $C_{max,ss}$ buvo 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ buvo 6021,3 ng*val/ml, o C_{min} – 2,10 ng/ml.

Iš su žiurkėmis atliktų masės pusiausvyros, audinių pasiskirstymo ir viso kūno autoradiolūminografijos tyrimų buvo įrodyta, kad panašus alfa interferono vaistinis preparatas (pegiliuotas alfa-2a interferonas) pasiskirstė kepenyse, inkstuose ir kaulų čiulpuose, be to, jo labai didelė koncentracija buvo kraujyje.

Biotransformacija

Alfa-2a ropeginterferono metabolizmas nėra visiškai apibūdintas. Alfa-2b interferono priedas prie didelio molekulinio svorio (40 kDa) šakotos polietilenglikolio dalies laikomas pagrindine šalinimo skirtumų priežastimi, palyginus su nepegiliuotais interferonais. Tyrimai su žiurkėmis su panašiu alfa

interferono vaistiniu preparatu (pegiliuotu alfa-2a interferonu) parodė, kad jis pirmiausiai šalinamas metabolizmo kepenyse būdu. Manoma, kad toks pats šalinimo kelias yra ir alfa-2b ropeginterferono.

Žmonių farmakokinetiniai sąveikos tyrimai su pegiliuotu alfa-2a interferonu rodo vidutinį slopinantį poveikį substratams, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 ir CYP2D6 (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Alfa-2a ropeginterferono šalinimas nėra visiškai apibūdintas. Tyrimai su panašiu alfa interferono vaistiniu preparatu (pegiliuotu alfa-2a interferonu) parodė, kad inkstai yra pagrindinis radijo žymėtų metabolinių produktų šalinimo organas (tyrimai su žiurkėmis) ir kad pegiliuoto alfa-2a interferono sisteminis klirensas žmonėms yra apie 100 kartų mažesnis, palyginus su natūraliu, nepegiliuotu alfa-2a interferonu.

Leidžiant po oda kartotinėmis dozėmis (dozės intervalas 50–500 mikrogramų) alfa-2b ropeginterferono galutinis pusinio gyvavimo periodas pacientams yra apie 6 – 10 parų, o alfa-2b ropeginterferono klirensas yra 0,023–0,066 l/val.

Transporto baltymų dalyvavimas alfa-2b ropeginterferono absorbcijoje, pasiskirstyme ir eliminacijoje nežinomas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Farmakokinetikos tyrime su sveikais tiriamaisiais nuo 24 iki 270 mikrogramų dozės intervale alfa-2b ropeginterferono C_{max} didėjo proporciškai dozei. Buvo nustatytas didesnis, nei proporcinis ekspozicijos padidėjimas. Alfa-2b ropeginterferono kintamumas tarp tiriamųjų buvo 35 % (C_{max}) ir 25 % (AUC).

Sutrikusi kepenų funkcija

Panašios ekspozicijos ir farmakokinetikos savybės buvo nustatytos su kitu alfa interferono vaistiniu preparatu (pegiliuotu alfa-2a interferonu) pacientams, kuriems yra kepenų cirozė (A stadija pagal *Child-Pugh*) ir kuriems jos nėra. Farmakokinetika nebuvo vertinama pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas buvo sunkus.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinis ar sunkus, bei galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) sergantiems pacientams buvo vertintos tik pegiliuoto alfa interferono vaistinių preparatų farmakokinetinės savybės.

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinis ar sunkus ir kuriems buvo skiriama 180 mikrogramų pegiliuoto alfa-2a interferono dozė kartą per savaitę, buvo atitinkamai panaši ar 60 % didesnė vaisto ekspozicija plazmoje, palyginus su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali.

13 GSIL sergantiems pacientams, kuriems reikia hemodializės, skiriant 135 mikrogramus pegiliuoto alfa-2a interferono kartą per savaitę vaistinio preparato ekspozicija buvo 34 % mažesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija normali.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gavusiems vieną 1,0 mikrogramų/kg pegiliuoto alfa-2b interferono dozę nustatytas didesnis C_{max} , AUC ir pusinio gyvavimo periodo sąryšis su inkstų funkcijos sutrikimo laipsniu. Po kartotinių pegiliuoto alfa-2b interferono dozių (1,0 mikrogramų/kg po oda, skiriant kas savaitę keturias savaites) pegiliuoto alfa-2b interferono klirensas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai ar sunkiai, sumažėjo vidutiniškai atitinkamai 17 % ir 44 %, palyginus su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Remiantis vienos dozės duomenimis, pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kurie nėra hemodializuojami, ir dializuojamų pacientų klirensas buvo panašus.

Senyvi pacientai

Alfa-2b interferono vartojimo senyviems pacientams duomenys yra riboti. Remiantis PROUD-PV ir CONTINUATION-PV tyrimų vaisto ekspozicijos, farmakodinaminio atsako ir tolerancijos rezultatais, nemanoma, kad senyviems pacientams reikia koreguoti alfa-2b ropeginterferono dozę.

Nutukę arba mažo svorio pacientai

Alfa-2b ropeginterferono farmakokinetinės savybės nebuvo nustatytos nutukusiems ir per mažo svorio pacientams.

Rasė

Remiantis turimų farmakokinetikos duomenų analize, apimančia europidų, japonų ir kinų tiriamųjų duomenis, rasė kliniškai reikšmingo poveikio alfa-2b ropeginterferono farmakokinetikai neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Su alfa-2b ropeginterferonu reprodukcijos ir vystymosi tyrimų nebuvo atlikta. Įrodyta, kad alfa interferonas sukelia abortą primatams ir tikėtina, kad alfa-2b interferonas sukelia panašų poveikį. Poveikis vaisingumui nebuvo vertintas.

Nežinoma, ar vaistinio preparato veiklioji medžiaga išsiskiria į eksperimentinių gyvūnų patelių ar moters pieną (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Bevandenis natrio acetatas
Ledinė acto rūgštis
Benzilo alkoholis
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

3 metai.

Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

3 metai.

Pavartojus pirmą kartą

Užpildytą švirkštiklį galima laikyti daugiausiai 30 dienų šaldytuve (2 °C – 8 °C), kai laikoma su uždėtu švirkštiklio dangteliu ir išorinėje pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Užpildytą švirkštiklį per šias 30 dienų galima naudoti iki dviejų kartų. Vaistinį preparatą, likusį užpildytame švirkštiklyje po antrojo pavartojimo ir (arba) po 30 dienų, reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Užpildytas švirkštiklis pagamintas iš balto polipropileno su pilku stumiamuoju mygtuku ir etiketėje pilkai pažymėtu stiprumu „250 µg/0,5 ml“. Juo suleidžiamos nuo 50 mikrogramų iki 250 mikrogramų dozės. Kiekvienas spragtelėjimas ir kiekvienas taškas dozės langelyje reiškia 5 mikrogramus.

Kiekvienas papildomas spragtelėjimas ir taškas yra papildomai pažymėti mikrogramų skaičiumi (pvz., padalos po 10 mikrogramų).

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje tiekiamas 2 dydžių pakuotėse:

- pakuotės su 1 užpildytą švirkštikliu ir 2 injekcinėmis adatomis;
- pakuotės su 3 užpildytais švirkštikliais ir 6 injekcinėmis adatomis.

Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Užpildytas švirkštiklis pagamintas iš balto polipropileno su mėlynu stumiamuoju mygtuku ir etiketėje mėlynai pažymėtu stiprumu „500 µg/0,5 ml“. Juo suleidžiamos 50 mikrogramų, 100 mikrogramų, 150 mikrogramų, 200 mikrogramų, 250 mikrogramų, 300 mikrogramų, 350 mikrogramų, 400 mikrogramų, 450 mikrogramų ir 500 mikrogramų dozės.

Kiekvienoje Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekciniu tirpalu užpildyto švirkštiklio pakuotėje yra:

- 1 užpildytas švirkštiklis ir 2 injekcinės adatos.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra užtaisas (1 tipo bespalvis stiklas) su pilku stūmokliu (brombutilo guma) ir flanšinis dangtelis (aliuminis) su kamščiu (brombutilo guma). Užtaisas užplombuotas švirkštiklyje. Kiekviename užtaise yra 0,5 ml tirpalo.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš naudojimą užpildytą švirkštiklį reikia iki 15 minučių palikti aplinkos temperatūroje (15 °C – 25 °C).

Kadangi Besremi yra tirpalas, prieš vartojimą jo resuspenduoti nereikia. Prieš vartojimą tirpalą patikrinkite. Jį galima vartoti tik jeigu tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas, be matomų dalelių.

Užpildyto švirkštiklio etiketę reikia visuomet patikrinti prieš injekciją, kad būtų išvengta klaidų tarp Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinio tirpalo ir Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekcinio tirpalo. 250 mikrogramų/0,5 ml užpildyto švirkštiklio paspaudimo mygtukas yra pilkas. 500 mikrogramų/0,5 ml užpildyto švirkštiklio paspaudimo mygtukas yra mėlynas.

Prieš kiekvieną injekciją ant užpildyto švirkštiklio reikia uždėti naują, sterilią adatą, kuri tiekama su užpildytu švirkštikliu. Adatas iš karto panaudojus reikia išmesti.

Jeigu užpildytas švirkštiklis naudojamas pirmą kartą, jis injekcijai paruošiamas sukant dozės rankenėlę, kol dozavimo langelyje pasirodys „lašo“ piktograma. Užpildytą švirkštiklį laikydami į viršų nukreipta adata jį švelniai patapšnokite pirštais, kad oro burbuliukai pakiltų iki adatos. Tada spauskite mygtuką, kol dozavimo langelyje bus rodoma „0“. Tai gali reikėti pakartoti iki šešių kartų. Kai adatos gale pasirodo lašelis, užpildytas švirkštiklis ir adata veikia tinkamai.

Dozę galima pasirinkti sukant dozės rankenėlę. Jeigu konkrečios dozės negalima nustatyti, švirkštiklyje gali būti likęs nepakankamas vaistinio preparato kiekis ir reikia naudoti naują švirkštiklį.

Adatą reikia įdurti į odą. Reikia iki galo paspausti mygtuką ir laikyti nuspaudus mažiausiai 10 sekundžių prieš ištraukiant adatą.

Siekiant išvengti galimo ligos perdavimo ar kitokio užteršimo, Besremi užpildytą švirkštiklį reikia naudoti griežtai tik vienam pacientui, net jeigu pakeičiama adata. Užpildyto švirkštiklio negalima naudoti daugiau nei du kartus ir po 30 dienų po pirmojo panaudojimo jį reikia išmesti, nepaisant užpildytame švirkšte likusio vaistinio preparato.

Tuščių švirkštiklių niekada negalima naudoti pakartotinai ir juos reikia tinkamai išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. vasario 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gruodžio 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųj) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

PharmaEssentia Corp.

3F, No. 28, Keya West Road

Daya District

428 Taichung

TAIVANAS

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Austrija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
alfa-2b ropeginterferonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame 0,5 ml tirpalo švirkštiklyje yra 250 mikrogramų alfa-2b ropeginterferono
skaičiuojant pagal baltymą, atitinkančio 500 mikrogramų/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, bevandenio natrio acetato, ledinės acto rūgšties,
injekcinio vandens ir benzilo alkoholio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

1 užpildytas švirkštiklis + 2 injekcinės adatos
3 užpildyti švirkštikliai + 6 injekcinės adatos
0,5 ml tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinkamumo laikas po pirmo panaudojimo: galima laikyti daugiausiai 30 dienų šaldytuve (2 °C –
8 °C), kai laikoma su uždėtu švirkštiklio dangteliu išorinėje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas
nuo šviesos.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Besremi 250 µg/0,5 ml injekcija
alfa-2b ropeginterferonas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
alfa-2b ropeginterferonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame 0,5 ml tirpalo švirkštiklyje yra 500 mikrogramų alfa-2b ropeginterferono
skaičiuojant pagal baltymą, atitinkančio 1 000 mikrogramų/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrio chlorido, polisorbato 80, bevandenio natrio acetato, ledinės acto rūgšties,
injekcinio vandens ir benzilo alkoholio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
1 užpildytas švirkštiklis + 2 injekcinės adatos
0,5 ml tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Tinkamumo laikas po pirmo panaudojimo: galima laikyti daugiausiai 30 dienų šaldytuve (2 °C –
8 °C), kai laikoma su uždėtu švirkštiklio dangteliu išorinėje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas
nuo šviesos.

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1352/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Besremi 500 µg/0,5 ml injekcija
alfa-2b ropeginterferonas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Besremi 250 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje alfa-2b ropeginterferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Besremi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Besremi
3. Kaip vartoti Besremi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Besremi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Besremi ir kam jis vartojamas

Besremi sudėtyje yra veikliosios medžiagos alfa-2b ropeginterferono, kuris priklauso vaistų, vadinamų interferonais, klasei. Interferonus gamina žmogaus imuninė sistema, kad blokuotų vėžinių ląstelių augimą.

Besremi, kaip monoterapija, vartojamas gydyti suaugusiųjų tikrąją policitemiją. Tikroji policitemija yra vėžio rūšis, kai kaulų čiulpai gamina per daug raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų (ląstelės, kurios padeda kraujui sukrešėti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Besremi

Besremi vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija alfa-2b ropeginterferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate vaistais nekontroliuojama skydliaukės liga;
- jeigu yra arba buvo sunkių psichikos sutrikimų (tokių, kaip depresija, mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti);
- jeigu neseniai buvo sunkių širdies problemų (pvz., patyrėte širdies smūgį ar insultą);
- jeigu sergate ar sirgote autoimunine liga (pvz., reumatoidiniu artritu, psoriaze ar uždegimine žarnyno liga);
- jeigu Jums atlikta organų transplantacija ir vartojate vaistų imuninei sistemai slopinti;
- jeigu vartojate telbivudino (vaisto B hepatito infekcijai gydyti);
- jeigu sergate progresavusia nekontroliuojama kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga (Jūsų inkstai dirba mažiau nei 15 % savo įprasto pajėgumo).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Besremi:

- jeigu sergate skydliaukės liga;
- jeigu sergate diabetu ar aukštu kraujospūdžiu – Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti akių tyrimą;

- jeigu turite kepenų problemų – turėsite reguliariai atlikti kraujo tyrimus patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys, jeigu Jums ilgą laiką bus taikomas gydymas Besremi;
- jeigu turite inkstų problemų;
- jeigu sergate psoriaze ar turite kitų odos problemų, nes jos gali pablogėti gydymo Besremi metu.

Jeigu pradėjote gydymą Besremi, pasitarkite su gydytoju:

- jeigu Jums atsirado depresijos simptomų (pvz., liūdnumo jausmas, prislėgta nuotaika ir mintys apie savižudybę);
- jeigu vartojant Besremi Jums atsirado sunkios alerginės reakcijos požymių (pvz., dusulys, švokštimas arba dilgėlinė) – jeigu Jums tai nutiko, nedelsiant kreipkitės į gydymo įstaigą;
- jeigu Jums atsirado peršalimo ar kitos kvėpavimo sistemos infekcijos požymių (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas ar skausmas krūtinėje);
- jeigu pasikeitė Jūsų rega – turite pasakyti gydytojui ir Jums nedelsiant turi būti atliktas akių tyrimas. Gydymo Besremi metu gali iškilti sunkių akių problemų. Jūsų gydytojas paprastai patikrins Jūsų regėjimą prieš pradedant gydymą. Jeigu yra sveikatos problemų, kurios gali sukelti akių problemas, pvz., sergate diabetu ar aukštu kraujospūdžiu, Jūsų gydytojas taip pat turėtų patikrinti Jūsų regėjimą gydymo metu. Jeigu Jūsų regėjimas pablogėtų, Jūsų gydytojas gali nuspręsti gydymą nutraukti.

Vartojant interferono taip pat gali atsirasti dantų ir dantenų sutrikimų, dėl kurių galima netekti dantų. Be to, burnos išsausėjimas gali pažeisti dantis ir burnos gleivinę ilgalaikio gydymo Besremi metu. Turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai juos tikrintis.

Prireiks laiko, kol bus pasiekta individuali optimali Besremi dozė. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia gydymo kitais vaistais, kurie kuo greičiau sumažintų kraujo ląstelių skaičių, kad išvengtumėte krešulių susidarymo ir kraujavimo.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto vaikams ir paaugliams neduokite, nes nėra informacijos apie Besremi vartojimą šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Besremi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Besremi nevartokite, jeigu vartojate telbivudino (gydyti B hepatitui), nes šių vaistų derinys gali padidinti periferinės neuropatijos (nutirpimo, dilgčiojimo ar deginimo jausmas rankose ir kojose) riziką. Pasakykite gydytojui, jeigu esate gydomas telbivudinu.

Ypač pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- teofilino (vaisto kvėpavimo sistemos ligoms, pvz., astmai, gydyti);
- metadono (vaisto skausmui ar priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- vorioksetino ar risperidono (vaistų psichikos sutrikimams gydyti);
- priešvėžinių vaistų, pvz., kurie stabdo ar slopina kraujo forminių ląstelių augimą kaulų čiulpuose (pvz., hidroksikarbamido);
- centrinėje nervų sistemoje veikiančių vaistų, malšinančių skausmą, padedančių užmigti ar sukeliančių raminamąjį poveikį (pvz., morfino, midazolamo).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Besremi poveikis nėštumo metu nežinomas. Besremi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, Jūsų gydytojas su Jumis aptars, ar gydymo Besremi metu turėtumėte naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nežinoma, ar Besremi išsiskiria į motinos pieną. Jūsų gydytojas padės Jums nuspręsti, ar turite nustoti žindyti, kai vartojate šio vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu jaučiatės apsvaigęs, mieguistas ar sumišęs, kai vartojate Besremi.

Besremi sudėtyje yra benzilo alkoholio

Kiekviename šio vaisto 0,5 ml yra 5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas.

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku:

- jeigu esate nėščia ar žindote;
- jeigu sergate kepenų ar inkstų liga.

Tai yra dėl to, kad Jūsų organizme gali susikaupti didelis kiekis benzilo alkoholio, kuris gali sukelti šalutinį poveikį (vadinamą „metaboline acidoze“).

Besremi sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 0,5 ml tūryje yra 0,025 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Besremi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto ml yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Besremi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų gydytojas Jūsų ligai nustatys individualią dozę. Įprasta pradinė Besremi dozė yra 100 mikrogramų kas 2 savaites. Jūsų gydytojas tada didins Jūsų dozę pamažu ir gydymo metu gali Jūsų dozę pakoreguoti.

Jūsų gydytojas sumažins Jūsų pradinę dozę iki 50 mikrogramų, jeigu turite sunkių inkstų problemų.

Šis vaistas leidžiamas po oda, tai reiškia, kad jis leidžiamas į audinius po Jūsų oda. Jo negalima leisti į kūno vietą, kur oda yra sudirgusi, paraudusi, su mėlyne, apimta infekcijos ar surandėjusi.

Jeigu vaistą leidžiatės patys, gausite aiškias instrukcijas, kaip pasiruošti ir susileisti.

Kad išvengtumėte infekcinės ligos perdavimo, niekuomet su niekuo neturėtumėte dalintis Besremi užpildyto švirkštiklio, net kai adata yra pakeista.

Išsami informacija, kaip paruošti ir suleisti Besremi, pateikta vartojimo instrukcijose.

Perskaitykite jas prieš pradėdami vartoti Besremi.

Ką daryti pavartojus per didelę Besremi dozę?

Kuo greičiau pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Besremi

Dozę turėtumėte susileisti, kai tik prisimenate. Tačiau jeigu po praleistos dozės praėjo daugiau nei 2 dienos, dozės neleiskite ir susileiskite kitą dozę atėjus jos laikui. Negalima leisti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Besremi

Nenustokite vartoti Besremi prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu gydymo Besremi metu pasireiškė bet kuris sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- širdies susitraukimų pokyčiai (kai širdis plaka labai dažnai ar neritmiškai).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- mėginimas nusižudyti, mintys nusižudyti;
- regėjimo netekimas, kurį gali sukelti kraujavimas į tinklainę (tinklainė yra akies šviesai jautrus sluoksnis) arba riebalų susikaupimas po tinklaine.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- regėjimo praradimas, kurį gali sukelti tinklainės (pvz., akies kraujagyslių obstrukcija) arba regos nervo pažeidimas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- aklumas;
- kvėpavimo problemos, įskaitant dusulį, kosulį ir skausmą krūtinėje, kuriuos gali sukelti plaučių infiltracija, pneumonija (plaučių infekcija), plautinė hipertenzija (aukštas kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius) ir plaučių fibrozė (plaučių liga, kai plaučių audinyje susidaro randai).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- tinklainės atšoka (galite patirti akių problemų, įskaitant regos pasikeitimą).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių (vadinamų leukocitais) ir kraujo krešėjimo ląstelių (vadinamų trombocitais) skaičiaus sumažėjimas;
- sąnarių ar raumenų skausmas;
- į gripą panašūs simptomai, nuovargio jausmas;
- kraujo tyrimuose: fermento, vadinamo gamaglutamiltransferaze, aktyvumo padidėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kvėpavimo takų infekcija, sloga arba užgulta nosis, grybelinės infekcijos, gripas;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius arba dydis;
- padidėjęs ar sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis, skydliaukės uždegimas;
- trigliceridų (lipidų tipas) kiekio padidėjimas organizme, sumažėjęs apetitas;
- agresyvus elgesys, prislėgimo jausmas, nerimo jausmas, problemos užmigti ar miegoti, nuotikos pokyčiai, energijos nebuvimas ar motyvacijos trūkumas;
- galvos skausmas, svaigulys, sumažėjęs lietimui jausmas ar jutimas, mieguistumas, dilgčiojimo ir „adatėlių“ jausmas;
- akių sausumas;
- kapiliarų (labai smulkių kraujagyslių) pažeidimas organizme;
- kvėpavimo problemos;

- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ir diskomfortas pilve, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas;
- kepenų sutrikimas, padidėjęs kepenų fermentų kiekis (nustatoma kraujo tyrimais);
- niežėjimas, plaukų slinkimas, bėrimas, odos paraudimas, žvynelinė, sausa ir pleiskanojanti oda, aknė, odos viršutinio sluoksnio sustorėjimas, padidėjęs prakaitavimas;
- sutrikimas, vadinamas Sjogreno sindromu, kai organizmo imuninė sistema puola liaukas, kurios išskiria skysčius (pvz., ašarų ir seilių liaukas), artritas, rankų ir kojų skausmas, kaulų skausmas, skausmingas staigus raumenų susitraukimas;
- karščiavimas, silpnumas, drebulys, bendros sveikatos problemos, injekcijos vietos sudirginimas ar paraudimas, sumažėjęs kūno svoris;
- kraujo tyrimuose: antikūnai, kuriuos gamina organizmo imuninė sistema, padidėjęs fermento, vadinamo laktatdehidrogenaze, aktyvumas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- infekcija ar pakartotinė pūslelinė, bakterinė infekcija;
- padidėjęs trombocitų kiekis;
- autoimuniniai skydliaukės sutrikimai, sarkoidozė (uždegimo apimtų audinių sritys skirtingose organizmo vietose);
- diabetas;
- panikos priepuoliai, haliucinacijos (nebūtų dalykų matymas, girdėjimas ar jautimas), įtamos jausmas, nervingumas, susidomėjimo veikla trūkumas, košmarai, dirglumas, sumišimas;
- nervų sistemos pažeidimas, migrena, psichikos sutrikimai (sveikatos sutrikimas, apimantis mąstymo, emocijų ar elgesio pokyčius), regėjimo ar jutimų sutrikimai, rankų drebulys;
- akių diskomfortas, akių vokų egzema;
- klausos netekimas, skambėjimas ausyse (tinitus), galvos svaigimo jausmas (vertigo);
- širdies sutrikimai, pvz., širdies blokada (širdies elektrinio aktyvumo sutrikimas), kraujo krešuliai širdies kraujagyslėse, aortos vožtuvo nesandarumas;
- aukštas kraujospūdis, sumažėjęs kraujo tiekimas į tam tikras organizmo dalis, hematoma (kraujo susikaupimas po oda), karščio pylimas;
- plaučių audinio uždegimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės skausmas;
- skrandžio uždegimas, sutrikimai pilvo sienoje, dujos žarnyne, nevirškinimas, skausmas ryjant, kraujavimas iš dantų;
- kepenų uždegimas, kepenų pažeidimas, padidėję kepenys;
- jautrumas saulės šviesai, odos lupimasis, nagų sutrikimai;
- raumenų silpnumas, sprando skausmas, kirkšnių skausmas;
- šlapimo pūslės uždegimas, skausmas šlapinantis, padidėjęs poreikis šlapintis, negalėjimas pasišlapinti;
- lytinės problemos;
- skausmas arba niežėjimas injekcijos vietoje, jautrumas keičiantis orams;
- neūminė porfirija (kepenų sutrikimas, kai odoje kaupiasi medžiagos, vadinamos porfirinais, kurios veikiant saulei sukelia lokalų odos pažeidimą, pvz., bėrimą, pūsles, opas ar diskomfortą);
- kraujo tyrimuose: padidėjęs šlapimo rūgšties, organizmo imuninės sistemos gaminamų antikūnų prieš raudonąsias kraujo ląsteles kiekis.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- bipolinis sutrikimas (nuotaikos sutrikimas su liūdnumo ir sujaudinimo epizodais), manija (išskirtinis susijaudinimas ar nepagrįstas entuziazmas);
- kardiomiopatija (liga, pažeidžianti širdies raumenį), krūtinės angina (stiprus krūtinės skausmas dėl užsikimšusių širdies kraujagyslių);
- kepenų nepakankamumas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- idiopatinė ar trombozinė trombocitopeninė purpura (padaugėja mėlynių, kraujavimo, sumažėja trombocitų kiekis, mažakraujystė ir stiprus silpnumas);
- miokardo išemija (sumažėjusi kraujotaka į širdies raumenį).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Vogt-Koyanagi-Harada liga (reta liga, kai prarandamas regėjimas, klausa ir odos pigmentacija), sunki alerginė reakcija;
- odos išblukimas;
- periodonto (dantenu) ir dantų sutrikimai, liežuvio spalvos pasikeitimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Besremi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštitklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarytą užpildytą švirkštitklį galima laikyti daugiausiai 30 dienų šaldytuve (2 °C – 8 °C), kai jis laikomas su uždėtu švirkštitkliaus dangteliu ir išorinėje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šio vaisto nevartokite, jeigu pastebėjote, kad užpildytas švirkštitklis atrodo pažeistas, tirpalas yra drumstas, su dalelėmis ar dribsniais arba yra ne bespalvis ar ne gelsvos spalvos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Besremi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra alfa-2b ropeginterferonas.
Kiekviename užpildytame 0,5 ml tirpalo švirkštitklyje yra 250 mikrogramų alfa-2b ropeginterferono skaičiuojant pagal baltymą, atitinkančio 500 mikrogramų/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, polisorbato 80, benzilo alkoholis, bevandenis natrio acetatas, ledinė acto rūgštis ir injekcinis vanduo. Apie benzilo alkoholį, polisorbato 80 ir natrių žr. 2 skyrių „Besremi sudėtyje yra benzilo alkoholio“, „Besremi sudėtyje yra polisorbato 80“ ir „Besremi sudėtyje yra natrio“.

Besremi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Besremi tiekiamas tirpalo injekcijoms (injekcija) forma užpildytame švirkštitklyje. Kiekviename užpildytame švirkštitklyje yra 0,5 ml tirpalo. Jis tiekiamas pakuotėse po:

- 1 užpildytą švirkštitklį ir 2 injekcines adatas (tipas: „mylife AutoProtect PRO“ 29G × 8 mm);
- 3 užpildytus švirkštitklius ir 6 injekcines adatas (tipas: „mylife AutoProtect PRO“ 29G × 8 mm).

Registruotojas ir gamintojas

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

Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 (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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Vartojimo instrukcijos

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti Besremi 250 mikrogramų užpildytą švirkštinį. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų gydytojas ar vaistininkas Jums parodys, kaip naudoti švirkštinį.

Besremi 250 mikrogramų užpildytą švirkštinį galima naudoti nuo 50 iki 250 mikrogramų dozėmis. Tą patį švirkštinį galima naudoti du kartus, jeigu dviejų dozių suma ne didesnė kaip 250 mikrogramų. Jūsų gydytojas Jums pasakys, kokios dozės Jums reikia. Įsidėmėkite savo injekcijos datas ir dozes, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Jeigu Jums reikia didesnės nei 250 mikrogramų dozės, Jums reikia dviejų Besremi 250 mikrogramų užpildytų švirkštinių. Kiekvienam iš dviejų švirkštinių turite naudoti skirtingą injekcijos vietą. Jūsų gydytojas ar vaistininkas paaiškins, kaip naudoti du švirkštinius.

Švirkštinius laikykite išorinėje dėžutėje šaldytuve.

Švirkštinį iš šaldytuvo išimkite 15 minučių prieš injekciją ir palikite, kad įšiltų iki kambario temperatūros.

Raskite ramią ir gerai apšviestą vietą injekcijai.

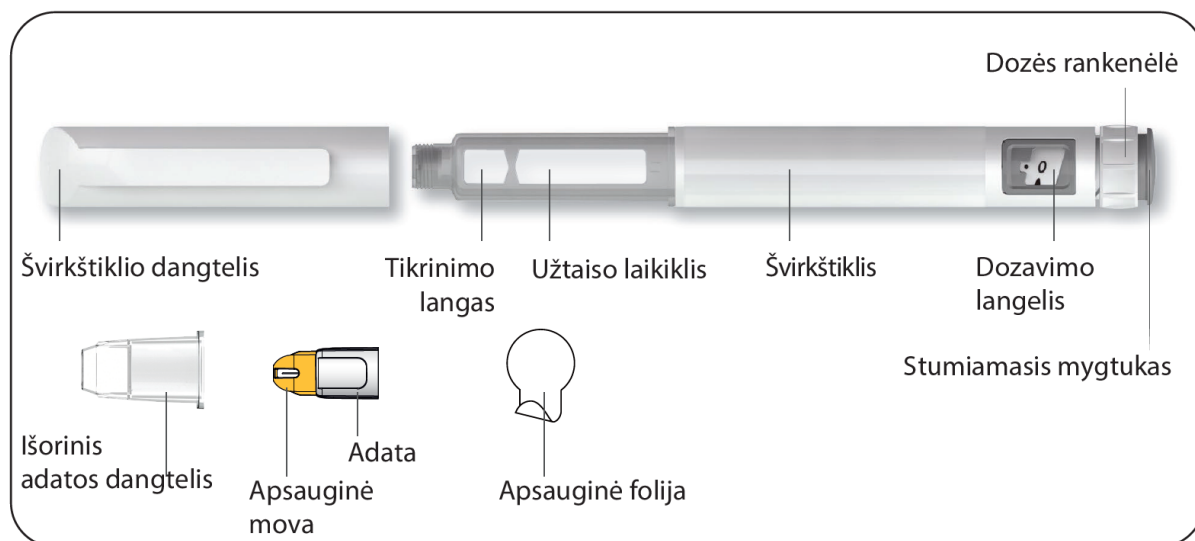
Injekcijai Jums reikės šių reikmenų:

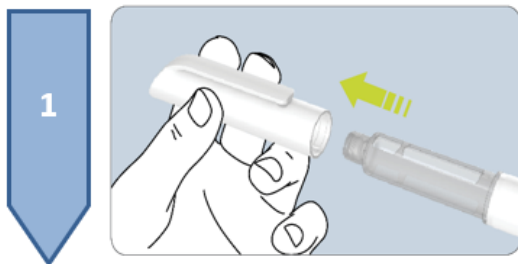
- Besremi užpildyto švirkštinio;
- adatos (tipas: „mylife AutoProtect PRO“ 29G × 8 mm);
- alkoholiu suvilgyto tampono (netiekama);
- neprivaloma: pleistro (netiekama).

Besremi užpildytas švirkštinis tiekiamas su dviem ar šešiomis adatomis (priklausomai nuo pakuotės dydžio). Injekcijai visada naudokite naują adatą.

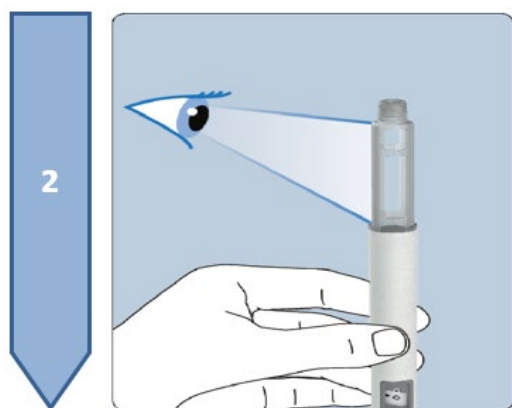
Švirkštinio nenaudokite, jeigu jis atrodo pažeistas. Jeigu bet kuriuo metu naudodami švirkštinį pajaučiate, kad jį sugadinote (pvz., numetę ar naudodami per daug jėgos), švirkštinio daugiau nenaudokite. Pasiimkite naują švirkštinį ir pradėkite iš naujo.

Besremi 250 mikrogramų užpildyto švirkštinio aprašymas

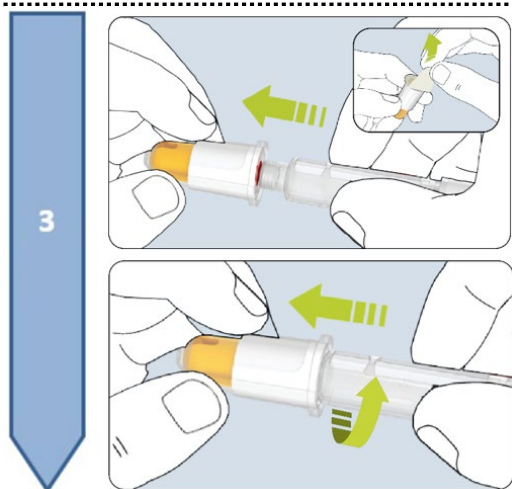




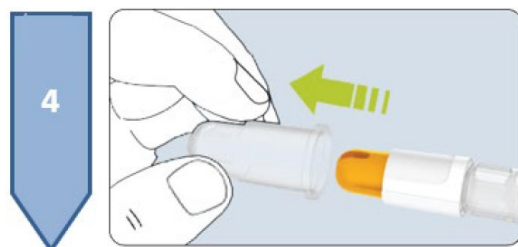
- Prieš naudodami Besremi nusiplaukite rankas.
- Patikrinkite, ar nesibaigęs vaisto tinkamumo laikas.
- Nuo švirkštiklio nuimkite dangtelį.



- Per langelį užtaiso laikiklio šonuose patikrinkite tirpalą.
- Švirkštiklio nenaudokite, jeigu tirpalas yra drumstas, yra su dalelėmis ar dribsniais arba yra ne bespalvis ar ne gelsvos spalvos.

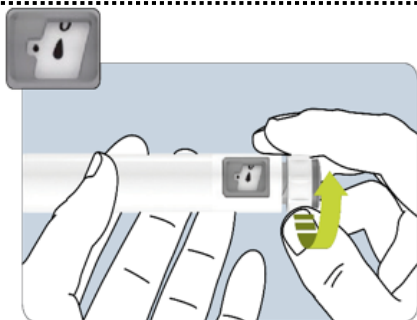


- Paimkite naują adatą ir nuimkite apsauginę foliją.
- Švirkštiklį uždėkite tiesiai ir centre ant adatos, kad išvengtumėte sulinkimo.
- Įsitikinkite, ar adata tvirtai uždėta.



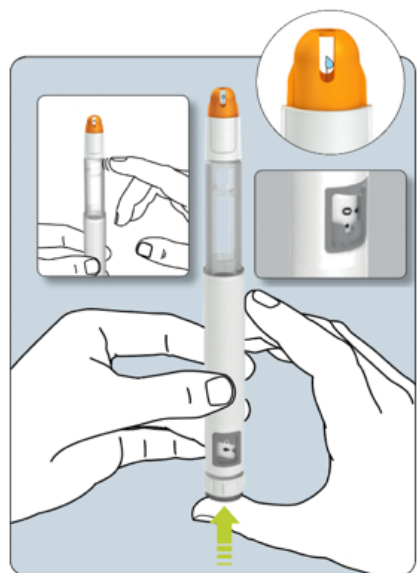
- Nuo adatos nuimkite išorinį adatos dangtelį.
- Išorinio adatos dangtelio neuždėkite atgal ant adatos kol nesuleisite vaisto. Niekomet nelieskite adatos galiuko.
- Jeigu savo Besremi 250 mikrogramų užpildytą švirkštiklį naudojote anksčiau ir naudojate antrą kartą, pereikite tiesiai prie 7 veiksmo.
- Jeigu švirkštiklį naudojate pirmą kartą, pereikite prie švirkštiklio paruošimo 5 veiksmo.

5



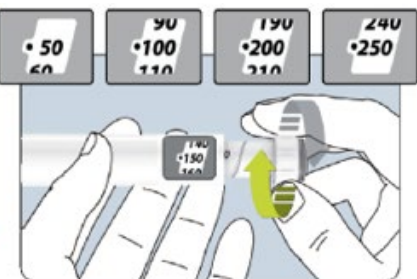
- Jeigu šį švirkštiklį naudojate pirmą kartą, švirkštiklį paruoškite injekcijai sukdami dozės rankenėlę, kol pamatysite „lašo“ piktogramą ir tašką langelyje. „Lašo“ piktograma turi būti sulygiuota su tašku dozavimo langelyje.

6



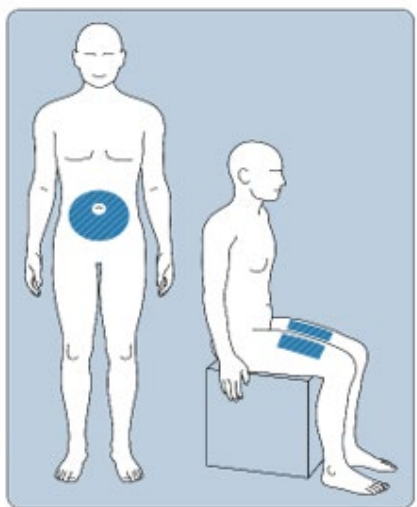
- Švirkštiklį laikykite adata į viršų, o dozavimo langelį atsukite į save.
- Nenukreipkite į savo veidą ar kieno nors kito veidą.
- Švelniai patapšnokite švirkštiklį (užtaiso laikiklį) ir leiskite oro burbuliukams pakilti į užtaiso laikiklio viršų.
- Spauskite mygtuką nykščiu kol žymė „0“ dozavimo langelyje susilygiuos su tašku.
- Langelyje matysite besikeičiančią „lašo“ piktogramą ir „0“ ženklą ir mygtukui judant girdėsite švelnų spragtelėjimą.
- Pažiūrėję per mažą plyšelį adatos oranžinės apsauginės movos viršuje, turėtumėte pamatyti skysčio lašelį, besisunkiantį iš adatos smaigalio.
- Jeigu adatos gale nematote lašelio, pakartokite 5 ir 6 veiksmus iki šešių kartų, kol pasirodys lašas.
- Jeigu lašo nematote po septinto karto, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

7

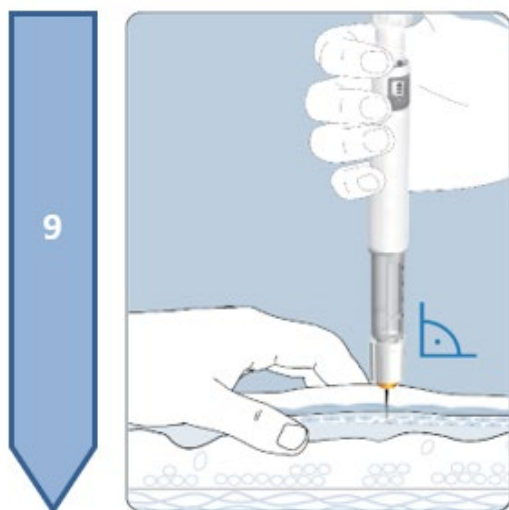


- Sukdami dozės rankenėlę kol matysite paskirtą dozę nustatykite Jūsų gydytojo nustatytą dozę. Pasirinkta dozė turi sutapti su tašku dozavimo langelyje. Jeigu reikia, sukdami dozės rankenėlę aukštyn ir žemyn pakoreguokite dozę.
- Jeigu sukdami dozės rankenėlę negalite pasiekti reikiamos dozės, Jūsų švirkštiklyje gali būti likę nepakankamai vaisto. Daugiau nenaudokite jėgos. Vietoje to, paimkite naują švirkštiklį.

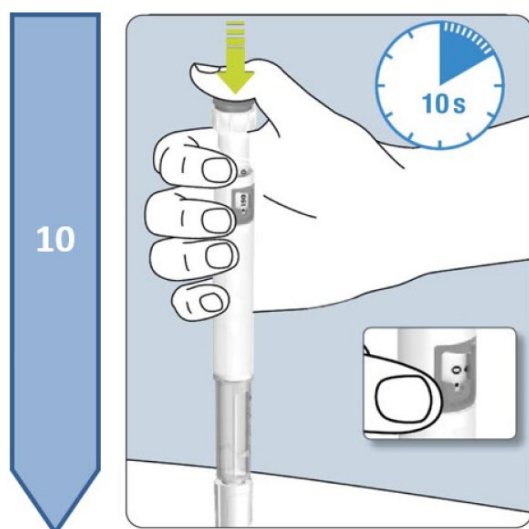
8



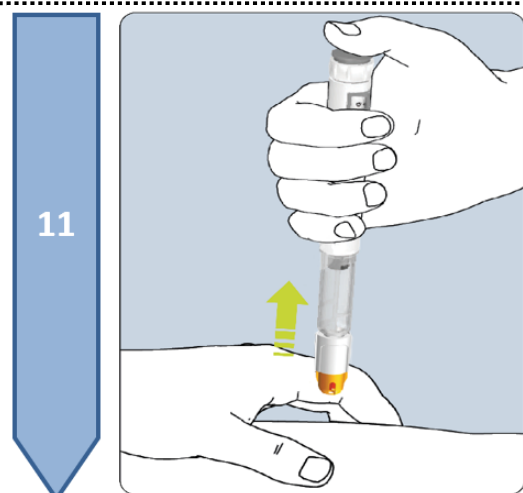
- Prieš injekciją alkoholiu suvilgytu tamponu dezinfekuokite odą injekcijos vietoje.
- Prieš suleidami vaistą, leiskite odai išdžiūti.
- Vaistą turite suleisti po oda. Jūsų gydytojas Jums pasakys, kur turite jį suleisti.
- Galimos injekcijos vietos yra pilvas (daugiau nei penki centimetrai nuo bambos) arba šlaunis.
- Jeigu Jums reikia dviejų švirkštiklių, kiekvienam švirkštikliui naudokite skirtingą injekcijos vietą (pvz., pilvo dešinę ir kairę pusę arba dešinę ir kairę šlaunį).
- Jokiu būdu neleiskite į sudirgusią, paraudusią, su mėlynėmis, apimtą infekcijos ar randuotą odą.



- Švirkštiklį laikykite taip, kad injekcijos metu matytųsi dozavimo langelis ir etiketė.
- Nykščiu ir smiliumi suimkite odos raukšlę.
- Įdurkite adatą 90 laipsnių kampu, kol nebesimatys oranžinės apsauginės movos ant adatos.



- Iki galo nuspauskite mygtuką nykščiu kol žymė „0“ dozavimo langelyje susilygiuos su tašku.
- Kai injekcija baigta, pasigirs švelnaus spragtelėjimo garsas.
- Toliau spauskite stumiamąjį mygtuką, neištraukdami adatos iš odos.
- Lėtai suskaičiuokite iki 10. Injekcijos metu nekelkite ir nejudinkite švirkštiklio.
- Ištraukę adatą anksčiau, galite matyti, kaip iš jos smaigalio sunkiasi skysčio srovelė. Jeigu taip yra, suleista ne visa dozė.

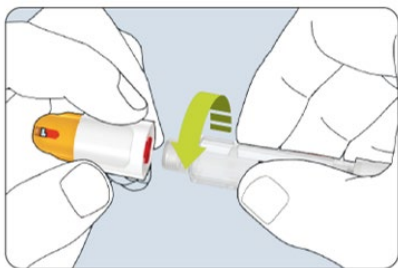


- Adatą atsargiai ištraukite iš odos, traukdami tiesiai aukštyn.
- Injekcijos vieta turi būti švari, kol maža injekcijos žaizda užsitrauks. Jeigu reikia, užklijuokite pleistrą.

Pastaba:

- Oranžinė apsauginė mova fiksuojama automatiškai ir dabar matomas raudonas fiksavimo indikatorius uždengia adatą, kad jus apsaugotų. Jeigu taip neįvyksta, apie tai pasiteiraukite savo gydytojo ar vaistininko.
- Ištraukus adatą, mažas skysčio lašelis gali likti ant odos. Tai yra normalu ir nereiškia, kad buvo suleista per maža dozė.

12

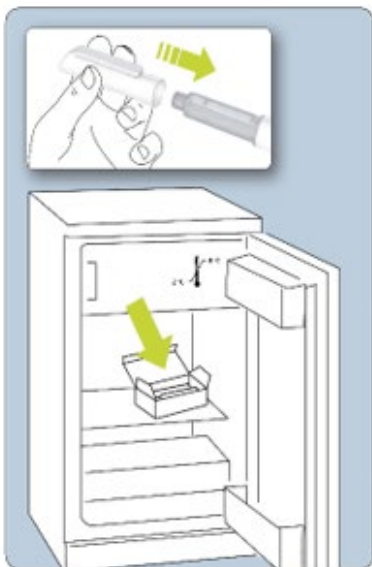


- Pasukite švirkštą prieš laikrodžio rodyklę ir tinkamai išmeskite adatą.

Pastaba:

- Atsukus adatą, kaip papildoma apsaugos priemonė adatos apatinę dalį uždengia kitas raudonas blokavimo indikatorius.

13



Pastaba: saugiai užmaukite dangtelį atgal ant švirkštiklio.

Švirkštiklio pakartotinas naudojimas:

- Jūsų gydytojas Jums pasakys, ar švirkštiklį galite naudoti antrai injekcijai. Tokiu atveju švirkštiklį įdėkite į išorinę dėžutę ir iki kito panaudojimo laikykite šaldytuve. Švirkštiklio nenaudokite po 30 dienų.

Švirkštiklio ir adatos tvarkymas:

- Panaudotą švirkštiklį ir adatą išmeskite pagal vietos taisykles ar kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Besremi 500 mikrogramų/0,5 ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje alfa-2b ropeginterferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Besremi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Besremi
3. Kaip vartoti Besremi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Besremi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Besremi ir kam jis vartojamas

Besremi sudėtyje yra veikliosios medžiagos alfa-2b ropeginterferono, kuris priklauso vaistų, vadinamų interferonais, klasei. Interferonus gamina žmogaus imuninė sistema, kad blokuotų vėžinių ląstelių augimą.

Besremi, kaip monoterapija, vartojamas gydyti suaugusiųjų tikrąją policitemiją. Tikroji policitemija yra vėžio rūšis, kai kaulų čiulpai gamina per daug raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų (ląstelės, kurios padeda kraujui sukrešėti).

2. Kas žinotina prieš vartojant Besremi

Besremi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija alfa-2b ropeginterferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate vaistais nekontroliuojama skydliaukės liga;
- jeigu yra arba buvo sunkių psichikos sutrikimų (tokių, kaip depresija, mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti);
- jeigu neseniai buvo sunkių širdies problemų (pvz., patyrėte širdies smūgį ar insultą);
- jeigu sergate ar sirgote autoimunine liga (pvz., reumatoidiniu artritu, psoriaze ar uždegimine žarnyno liga);
- jeigu Jums atlikta organų transplantacija ir vartojate vaistų imuninei sistemai slopinti;
- jeigu vartojate telbivudino (vaisto B hepatito infekcijai gydyti);
- jeigu sergate progresavusia nekontroliuojama kepenų liga;
- jeigu sergate sunkia inkstų liga (Jūsų inkstai dirba mažiau nei 15 % savo įprasto pajėgumo).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Besremi:

- jeigu sergate skydliaukės liga;
- jeigu sergate diabetu ar aukštu kraujospūdžiu – Jūsų gydytojas gali paprašyti atlikti akių tyrimą;

- jeigu turite kepenų problemų – turėsite reguliariai atlikti kraujo tyrimus patikrinti, kaip veikia Jūsų kepenys, jeigu Jums ilgą laiką bus taikomas gydymas Besremi;
- jeigu turite inkstų problemų;
- jeigu sergate psoriaze ar turite kitų odos problemų, nes jos gali pablogėti gydymo Besremi metu.

Jeigu pradėjote gydymą Besremi, pasitarkite su gydytoju:

- jeigu Jums atsirado depresijos simptomų (pvz., liūdnumo jausmas, prislėgta nuotaika ir mintys apie savižudybę);
- jeigu vartojant Besremi Jums atsirado sunkios alerginės reakcijos požymių (pvz., dusulys, švokštimas arba dilgėlinė) – jeigu Jums tai nutiko, nedelsiant kreipkitės į gydymo įstaigą;
- jeigu Jums atsirado peršalimo ar kitos kvėpavimo sistemos infekcijos požymių (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas ar skausmas krūtinėje);
- jeigu pasikeitė Jūsų rega – turite pasakyti gydytojui ir Jums nedelsiant turi būti atliktas akių tyrimas. Gydymo Besremi metu gali iškilti sunkių akių problemų. Jūsų gydytojas paprastai patikrins Jūsų regėjimą prieš pradėdamas gydymą. Jeigu yra sveikatos problemų, kurios gali sukelti akių problemas, pvz., sergate diabetu ar aukštu kraujospūdžiu, Jūsų gydytojas taip pat turėtų patikrinti Jūsų regėjimą gydymo metu. Jeigu Jūsų regėjimas pablogėtų, Jūsų gydytojas gali nuspręsti gydymą nutraukti.

Vartojant interferono taip pat gali atsirasti dantų ir dantenų sutrikimų, dėl kurių galima netekti dantų. Be to, burnos išsausėjimas gali pažeisti dantis ir burnos gleivinę ilgalaikio gydymo Besremi metu. Turėtumėte kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai juos tikrintis.

Prireiks laiko, kol bus pasiekta individuali optimali Besremi dozė. Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia gydymo kitais vaistais, kurie kuo greičiau sumažintų kraujo ląstelių skaičių, kad išvengtumėte krešulių susidarymo ir kraujavimo.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto vaikams ir paaugliams neduokite, nes nėra informacijos apie Besremi vartojimą šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Besremi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Besremi nevartokite, jeigu vartojate telbivudino (gydyti B hepatitui), nes šių vaistų derinys gali padidinti periferinės neuropatijos (nutirpimo, dilgčiojimo ar deginimo jausmas rankose ir kojose) riziką. Pasakykite gydytojui, jeigu esate gydomas telbivudinu.

Ypač pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- teofilino (vaisto kvėpavimo sistemos ligoms, pvz., astmai, gydyti);
- metadono (vaisto skausmui ar priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- vorioksetino ar risperidono (vaistų psichikos sutrikimams gydyti);
- priešvėžinių vaistų, pvz., kurie stabdo ar slopina kraujo forminių ląstelių augimą kaulų čiulpuose (pvz., hidroksikarbamido);
- centrinėje nervų sistemoje veikiančių vaistų, malšinančių skausmą, padedančių užmigti ar sukeliančių raminamąjį poveikį (pvz., morfino, midazolamo).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Besremi poveikis nėštumo metu nežinomas. Besremi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, Jūsų gydytojas su Jumis aptars, ar gydymo Besremi metu turėtumėte naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nežinoma, ar Besremi išsiskiria į motinos pieną. Jūsų gydytojas padės Jums nuspręsti, ar turite nustoti žindyti, kai vartojate šio vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu jaučiatės apsvaigęs, mieguistas ar sumišęs, kai vartojate Besremi.

Besremi sudėtyje yra benzilo alkoholio

Kiekviename šio vaisto 0,5 ml yra 5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alergines reakcijas.

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku:

- jeigu esate nėščia ar žindote;
- jeigu sergate kepenų ar inkstų liga.

Tai yra dėl to, kad Jūsų organizme gali susikaupti didelis kiekis benzilo alkoholio, kuris gali sukelti šalutinį poveikį (vadinamą „metaboline acidoze“).

Besremi sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 0,5 ml tūryje yra 0,025 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

Besremi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto ml yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Besremi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų gydytojas Jūsų ligai nustatys individualią dozę. Įprasta pradinė Besremi dozė yra 100 mikrogramų kas 2 savaites. Jūsų gydytojas tada didins Jūsų dozę pamažu ir gydymo metu gali Jūsų dozę pakoreguoti.

Jūsų gydytojas sumažins Jūsų pradinę dozę iki 50 mikrogramų, jeigu turite sunkių inkstų problemų.

Šis vaistas leidžiamas po oda, tai reiškia, kad jis leidžiamas į audinius po Jūsų oda. Jo negalima leisti į kūno vietą, kur oda yra sudirgusi, paraudusi, su mėlyne, apimta infekcijos ar surandėjusi.

Jeigu vaistą leidžiatės patys, gausite aiškias instrukcijas, kaip pasiruošti ir susileisti.

Kad išvengtumėte infekcinės ligos perdavimo, niekuomet su niekuo neturėtumėte dalintis Besremi užpildyto švirkštiklio, net kai adata yra pakeista.

Išsami informacija, kaip paruošti ir suleisti Besremi, pateikta vartojimo instrukcijose.

Perskaitykite jas prieš pradėdami vartoti Besremi.

Ką daryti pavartojus per didelę Besremi dozę?

Kuo greičiau pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Besremi

Dozę turėtumėte susileisti, kai tik prisimenate. Tačiau jeigu po praleistos dozės praėjo daugiau nei 2 dienos, dozės neleiskite ir susileiskite kitą dozę atėjus jos laikui. Negalima leisti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Besremi

Nenustokite vartoti Besremi prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu gydymo Besremi metu pasireiškė bet kuris sunkus šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- širdies susitraukimų pokyčiai (kai širdis plaka labai dažnai ar neritmiškai).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- mėginimas nusižudyti, mintys nusižudyti;
- regėjimo netekimas, kurį gali sukelti kraujavimas į tinklainę (tinklainė yra akies šviesai jautrus sluoksnis) arba riebalų susikaupimas po tinklaine.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- regėjimo praradimas, kurį gali sukelti tinklainės (pvz., akies kraujagyslių obstrukcija) arba regos nervo pažeidimas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- aklumas;
- kvėpavimo problemos, įskaitant dusulį, kosulį ir skausmą krūtinėje, kuriuos gali sukelti plaučių infiltracija, pneumonija (plaučių infekcija), plautinė hipertenzija (aukštas kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius) ir plaučių fibrozė (plaučių liga, kai plaučių audinyje susidaro randai).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- tinklainės atšoka (galite patirti akių problemų, įskaitant regos pasikeitimą).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių (vadinamų leukocitais) ir kraujo krešėjimo ląstelių (vadinamų trombocitais) skaičiaus sumažėjimas;
- sąnarių ar raumenų skausmas;
- į gripą panašūs simptomai, nuovargio jausmas;
- kraujo tyrimuose: fermento, vadinamo gamaglutamiltransferaze, aktyvumo padidėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kvėpavimo takų infekcija, sloga arba užgulta nosis, grybelinės infekcijos;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius arba dydis;
- padidėjęs ar sumažėjęs skydliaukės aktyvumas, padidėjęs skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekis, skydliaukės uždegimas;
- trigliceridų (lipidų tipas) kiekio padidėjimas organizme, sumažėjęs apetitas;
- agresyvus elgesys, prislėgimo jausmas, nerimo jausmas, problemos užmigti ar miegoti, nuotikos pokyčiai, energijos nebuvimas ar motyvacijos trūkumas;
- galvos skausmas, svaigulys, sumažėjęs lietimui jausmas ar jutimas, mieguistumas, dilgčiojimo ir „adatelių“ jausmas;
- akių sausumas;
- kapiliarų (labai smulkių kraujagyslių) pažeidimas organizme;
- kvėpavimo problemos;

- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ir diskomfortas pilve, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas;
- kepenų sutrikimas, padidėjęs kepenų fermentų kiekis (nustatoma kraujo tyrimais);
- niežėjimas, plaukų slinkimas, bėrimas, odos paraudimas, žvynelinė, sausa ir pleiskanojanti oda, aknė, odos viršutinio sluoksnio sustorėjimas, padidėjęs prakaitavimas;
- sutrikimas, vadinamas Sjogreno sindromu, kai organizmo imuninė sistema puola liaukas, kurios išskiria skysčius (pvz., ašarų ir seilių liaukas), artritas, rankų ir kojų skausmas, kaulų skausmas, skausmingas staigus raumenų susitraukimas;
- karščiavimas, silpnumas, drebulys, bendros sveikatos problemos, injekcijos vietos sudirginimas ar paraudimas, sumažėjęs kūno svoris;
- kraujo tyrimuose: antikūnai, kuriuos gamina organizmo imuninė sistema, padidėjęs fermento, vadinamo laktatdehidrogenaze, aktyvumas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- infekcija ar pakartotinė pūslelinė, bakterinė infekcija;
- padidėjęs trombocitų kiekis;
- autoimuniniai skydliaukės sutrikimai, sarkoidozė (uždegimo apimtų audinių sritys skirtingose organizmo vietose);
- diabetas;
- panikos priepuoliai, haliucinacijos (nebūtų dalykų matymas, girdėjimas ar jautimas), įtampos jausmas, nervingumas, susidomėjimo veikla trūkumas, košmarai, dirglumas, sumišimas;
- nervų sistemos pažeidimas, migrena, psichikos sutrikimai (sveikatos sutrikimas, apimantis mąstymo, emocijų ar elgesio pokyčius), regėjimo ar jutimų sutrikimai, rankų drebulys;
- akių diskomfortas, akių vokų egzema;
- klausos netekimas, skambėjimas ausyse (tinitus), galvos svaigimo jausmas (vertigo);
- širdies sutrikimai, pvz., širdies blokada (širdies elektrinio aktyvumo sutrikimas), kraujo krešuliai širdies kraujagyslėse, aortos vožtuvo nesandarumas;
- aukštas kraujospūdis, sumažėjęs kraujo tiekimas į tam tikras organizmo dalis, hematoma (kraujo susikaupimas po oda), karščio pylimas;
- plaučių audinio uždegimas, kosulys, kraujavimas iš nosies, gerklės skausmas;
- skrandžio uždegimas, sutrikimai pilvo sienoje, dujos žarnyne, nevirškinimas, skausmas ryjant, kraujavimas iš dantų;
- kepenų uždegimas, kepenų pažeidimas, padidėję kepenys;
- jautrumas saulės šviesai, odos lupimasis, nagų sutrikimai;
- raumenų silpnumas, sprando skausmas, kirkšnių skausmas;
- šlapimo pūslės uždegimas, skausmas šlapinantis, padidėjęs poreikis šlapintis, negalėjimas pasišlapinti;
- lytinės problemos;
- skausmas arba niežėjimas injekcijos vietoje, jautrumas keičiantis orams;
- neūminė porfirija (kepenų sutrikimas, kai odoje kaupiasi medžiagos, vadinamos porfirinais, kurios veikiant saulei sukelia lokalų odos pažeidimą, pvz., bėrimą, pūsles, opas ar diskomfortą);
- kraujo tyrimuose: padidėjęs šlapimo rūgšties, organizmo imuninės sistemos gaminamų antikūnų prieš raudonąsias kraujo ląsteles kiekis.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- bipolinis sutrikimas (nuotaikos sutrikimas su liūdnumo ir sujaudinimo epizodais), manija (išskirtinis susijaudinimas ar nepagrįstas entuziazmas);
- kardiomiopatija (liga, pažeidžianti širdies raumenį), krūtinės angina (stiprus krūtinės skausmas dėl užsikimšusių širdies kraujagyslių);
- kepenų nepakankamumas.

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- idiopatinė ar trombozinė trombocitopeninė purpura (padaugėja mėlynių, kraujavimo, sumažėja trombocitų kiekis, mažakraujystė ir stiprus silpnumas);
- miokardo išemija (sumažėjusi kraujotaka į širdies raumenį).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Vogt-Koyanagi-Harada liga (reta liga, kai prarandamas regėjimas, klausa ir odos pigmentacija), sunki alerginė reakcija;
- odos išblukimas;
- periodonto (dantenu) ir dantų sutrikimai, liežuvio spalvos pasikeitimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Besremi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ arba „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidarytą užpildytą švirkštiklį galima laikyti daugiausiai 30 dienų šaldytuve (2 °C – 8 °C), kai jis laikomas su uždėtu švirkštiklio dangteliu ir išorinėje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šio vaisto nevartokite, jeigu pastebėjote, kad užpildytas švirkštiklis atrodo pažeistas, tirpalas yra drumstas, su dalelėmis ar dribsniais arba yra ne bespalvis ar ne gelsvos spalvos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Besremi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra alfa-2b ropeginterferonas.
Kiekviename užpildytame 0,5 ml tirpalo švirkštiklyje yra 500 mikrogramų alfa-2b ropeginterferono skaičiuojant pagal baltymą, atitinkančio 1 000 mikrogramų/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, polisorbato 80, benzilo alkoholis, bevandenis natrio acetatas, ledinė acto rūgštis ir injekcinis vanduo. Apie benzilo alkoholį, polisorbato 80 ir natrių žr. 2 skyrių „Besremi sudėtyje yra benzilo alkoholio“, „Besremi sudėtyje yra polisorbato 80“ ir „Besremi sudėtyje yra natrio“.

Besremi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Besremi tiekiamas tirpalo injekcijoms (injekcija) forma užpildytame švirkštiklyje. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 0,5 ml tirpalo. Jis tiekiamas pakuotėse po:

- 1 užpildytą švirkštiklį ir 2 injekcines adatas (tipas: „mylife AutoProtect PRO“ 29G × 8 mm).

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Vartojimo instrukcijos

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti Besremi 500 mikrogramų užpildytą švirkštitklį. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų gydytojas ar vaistininkas Jums parodys, kaip naudoti švirkštitklį.

Besremi 500 mikrogramų užpildytą švirkštitklį galima naudoti leisti 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ir 500 mikrogramų dozes. Tą patį švirkštitklį galima naudoti du kartus, jeigu dviejų dozių suma ne didesnė kaip 250 mikrogramų. Jūsų gydytojas Jums pasakys, kokios dozės Jums reikia. Įsidėmėkite savo injekcijos datas ir dozes, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Švirkštitklus laikykite išorinėje dėžutėje šaldytuve.

Švirkštitklį iš šaldytuvo išimkite 15 minučių prieš injekciją ir palikite, kad įšiltų iki kambario temperatūros.

Raskite ramią ir gerai apšviestą vietą injekcijai.

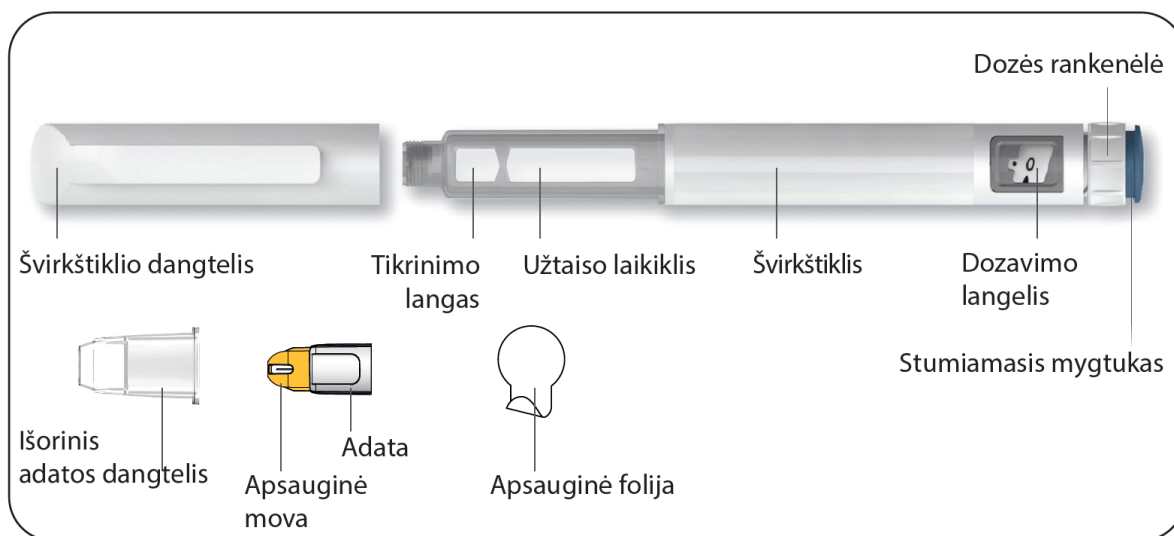
Injekcijai Jums reikės šių reikmenų:

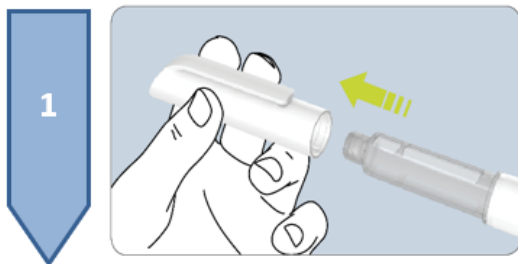
- Besremi užpildyto švirkštitkliaus;
- adatos (tipas: „mylife AutoProtect PRO“ 29G × 8 mm);
- alkoholiu suvilgyto tampono (netiekiamas);
- neprivalama: pleistro (netiekiamas).

Besremi užpildytas švirkštitklis tiekiamas su dviem ar šešiomis adatomis (priklausomai nuo pakuotės dydžio). Injekcijai visada naudokite naują adatą.

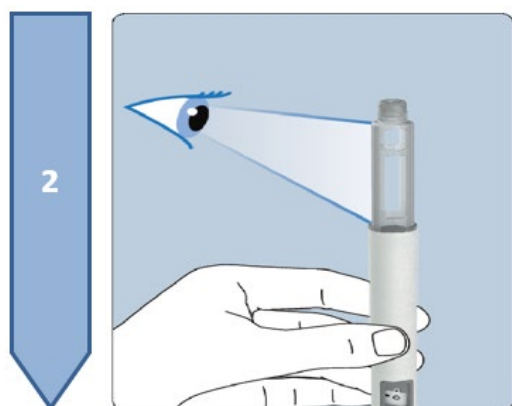
Švirkštitkliaus nenaudokite, jeigu jis atrodo pažeistas. Jeigu bet kuriuo metu naudodami švirkštitklį pajaučiate, kad jį sugadinote (pvz., numetę ar naudodami per daug jėgos), švirkštitkliaus daugiau nenaudokite. Pasiimkite naują švirkštitklį ir pradėkite iš naujo.

Besremi 500 mikrogramų užpildyto švirkštitkliaus aprašymas

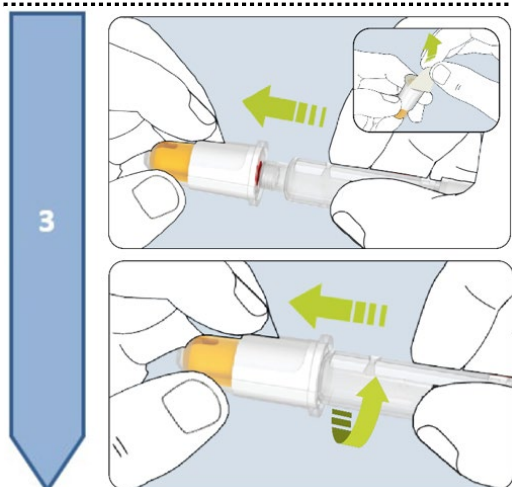




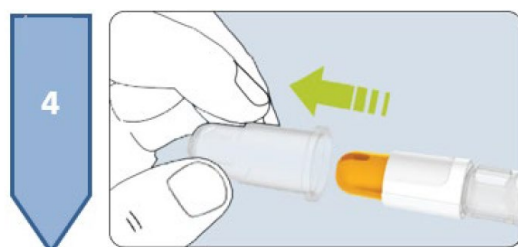
- Prieš naudodami Besremi nusiplaukite rankas.
- Patikrinkite, ar nesibaigęs vaisto tinkamumo laikas.
- Nuo švirkštiklio nuimkite dangtelį.



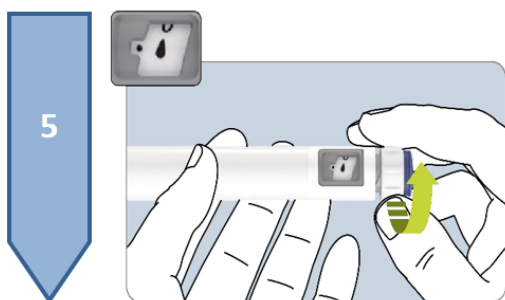
- Per langelį užtaiso laikiklio šonuose patikrinkite tirpalą.
- Švirkštiklio nenaudokite, jeigu tirpalas yra drumstas, yra su dalelėmis ar dribsniais arba yra ne bespalvis ar ne gelsvos spalvos.



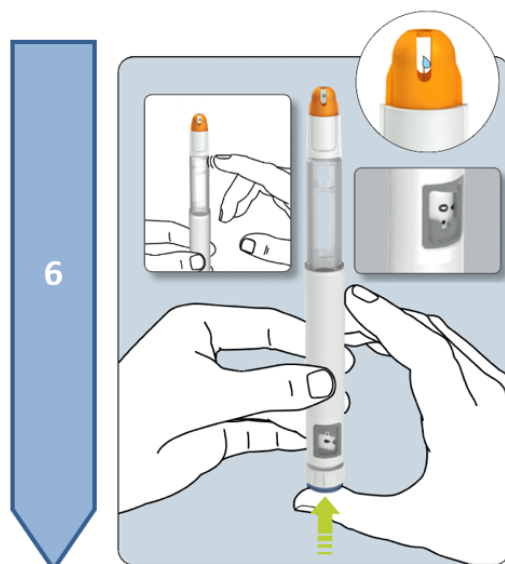
- Paimkite naują adatą ir nuimkite apsauginę foliją.
- Švirkštiklį uždėkite tiesiai ir centre ant adatos, kad išvengtumėte sulinkimo.
- Įsitikinkite, ar adata tvirtai uždėta.



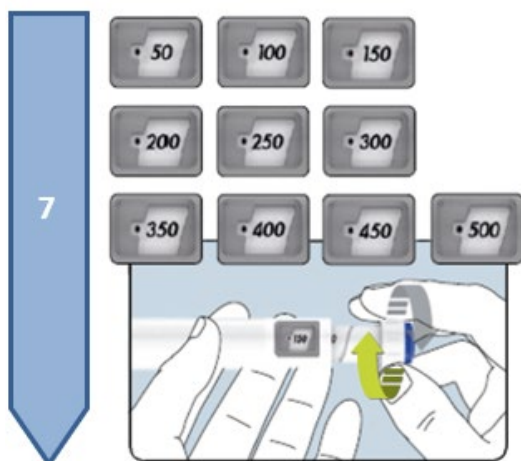
- Užsuktite adatą ant švirkštiklio, sukdami švirkštiklį pagal laikrodžio rodyklę ir lengvai spausdami, kol sustos.
- Nuo adatos nuimkite išorinį adatos dangtelį.
- Išorinio adatos dangtelio neuždėkite atgal ant adatos kol nesuleisite vaisto. Niekomet nelieskite adatos galiuko.
- Jeigu savo Besremi 500 mikrogramų užpildytą švirkštiklį naudojote anksčiau, pereikite tiesiai prie 7 veiksmo.
- Jeigu švirkštiklį naudojate pirmą kartą, pereikite prie švirkštiklio paruošimo 5 veiksmo.



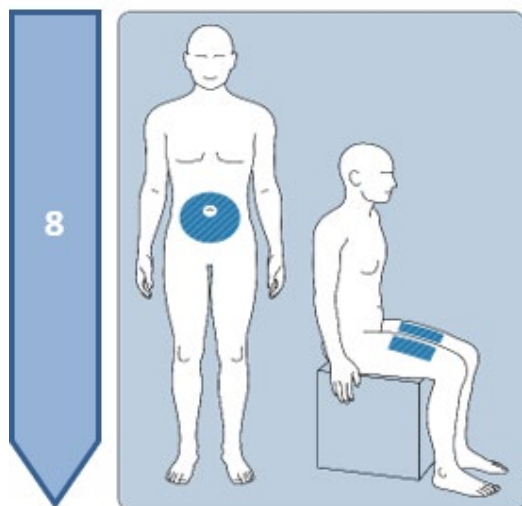
- Jeigu švirkštiklį naudojate pirmą kartą, švirkštiklį paruoškite injekcijai sukdami dozės rankenėlę, kol langelyje pamatysite „lašo“ piktogramą ir tašką langelyje. „Lašo“ piktograma turi būti sulygiuota su tašku dozavimo langelyje.



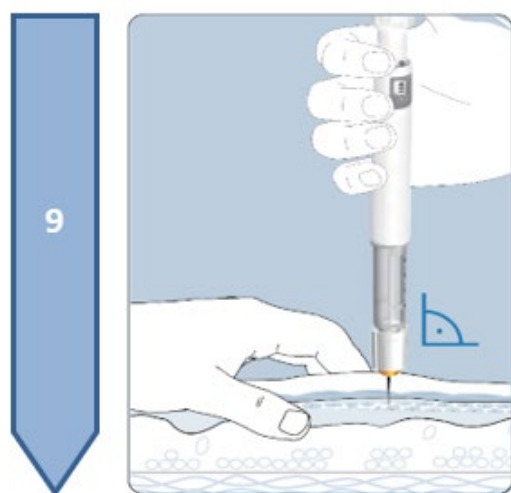
- Švirkštiklį laikykite adata į viršų, o dozavimo langelį atsukite į save.
- Nenukreipkite į savo veidą ar kieno nors kito veidą.
- Švelniai patapšnokite švirkštiklį (užtaiso laikiklį) ir leiskite oro burbuliukams pakilti į užtaiso laikiklio viršų.
- Spauskite mygtuką nykščiu kol žymė „0“ dozavimo langelyje susilygiuos su tašku.
- Langelyje matysite besikeičiančią „lašo“ piktogramą ir „0“ ženklą ir mygtukui judant girdėsite švelnų spragtelėjimą.
- Pažiūrėję per mažą plyšėlį adatos oranžinės apsauginės movos viršuje, turėtumėte pamatyti skysčio lašelį besisunkiantį iš adatos smaigalio.
- Jeigu adatos gale nematote lašelio, pakartokite 5 ir 6 veiksmus iki šešių kartų, kol pasirodys lašas.
- Jeigu lašo nematote po septinto karto, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.



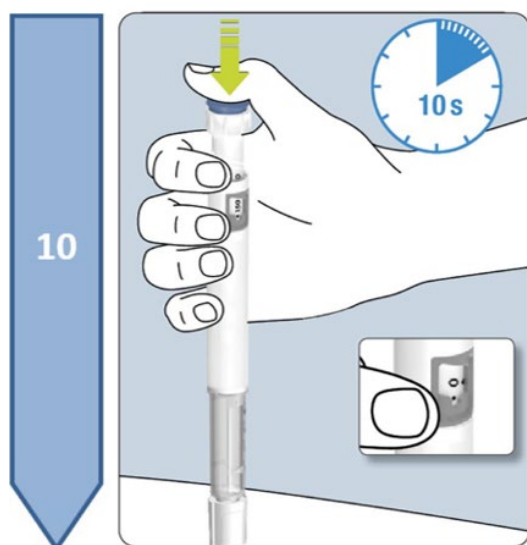
- Sukdami dozės rankenėlę, kol pamatysite paskirtą dozę, nustatykite Jūsų gydytojo nustatytą dozę. Pasirinkta dozė turi sutapti su tašku dozavimo langelyje. Jeigu reikia, sukdami dozės rankenėlę aukštyn ir žemyn pakoreguokite dozę.
- Jeigu sukdami dozės rankenėlę negalite pasiekti reikiamos dozės, Jūsų švirkštiklyje gali būti likę nepakankamai vaisto. Daugiau nenaudokite jėgos. Vietoje to, paimkite naują švirkštiklį.



- Prieš injekciją alkoholiu suvilgytu tamponu dezinfekuokite odą injekcijos vietoje.
- Prieš suleisdami vaistą leiskite odai išdžiūti.
- Vaistą turite suleisti po oda. Jūsų gydytojas Jums pasakys, kur turite jį suleisti.
- Galimos injekcijos vietos yra pilvas (daugiau nei penki centimetrai nuo bambos) arba šlaunis.
- Jeigu jums reikia dviejų švirkštiklių, kiekvienam švirkštikliui naudokite kitą vietą injekcijai (pvz., plavo dešinę ir kairę pusę arba dešinę ir kairę šlaunį).
- Jokių būdų neleiskite į sudirgusią, paraudusią, su mėlynėmis, apimtą infekcijos ar randuotą odą.

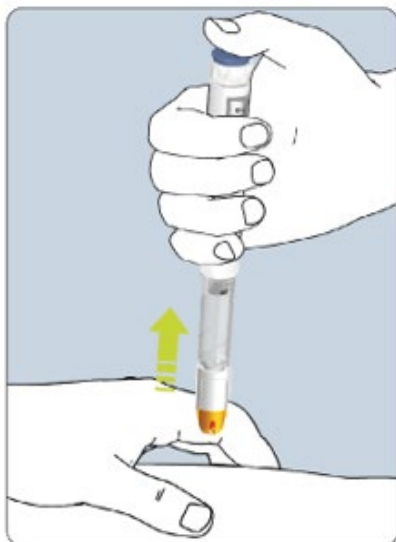


- Švirkštiklį laikykite taip, kad injekcijos metu matytųsi dozavimo langelis ir etiketė.
- Nykščiu ir smiliumi suimkite odos raukšlę.
- Įdurkite adatą 90 laipsnių kampu, kol nebesimatys oranžinės apsauginės movos ant adatos.



- Iki galo nuspauskite mygtuką nykščiu kol žymė „0“ dozavimo langelyje susilygiuos su tašku.
- Kai injekcija baigta, pasigirs švelnaus spragtelėjimo garsas.
- Toliau spauskite stumiamąjį mygtuką, neištraukdami adatos iš odos.
- Lėtai suskaičiuokite iki 10. Injekcijos metu nepakelkite ir nejudinkite švirkštiklio.
- Ištraukę adatą anksčiau, galite matyti, kaip iš jos smaigalio sunkiasi skysčio srovė. Jeigu taip yra, suleista ne visa dozė.

11

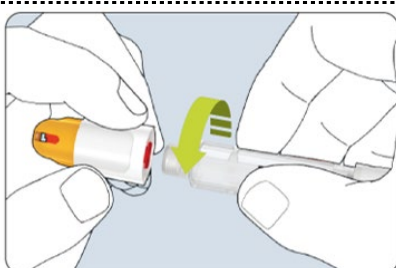


- Adatą atsargiai ištraukite iš odos, traukdami tiesiai aukštyn.
- Injekcijos vieta turi būti švari, kol maža injekcijos žaizda užsitrauks. Jeigu reikia, užkliuokite pleistrą.

Pastaba:

- Oranžinė apsauginė mova fiksuojama automatiškai ir dabar matomas raudonas fiksavimo indikatorius uždengia adatą, kad jus apsaugotų. Jeigu taip neįvyksta, apie tai pasiteiraukite savo gydytojo ar vaistininko.
- Ištraukus adatą, mažas skysčio lašelis gali likti ant odos. Tai yra normalu ir nereiškia, kad buvo suleista per maža dozė.

12

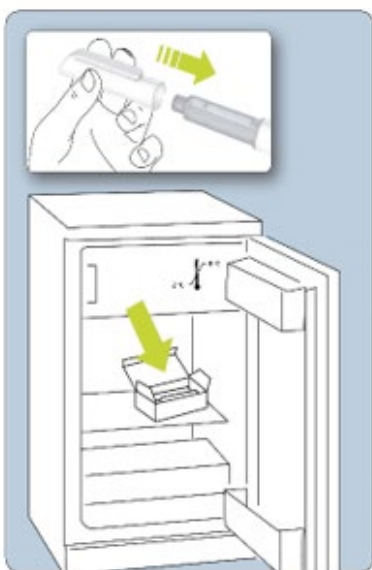


- Pasukite švirkštą prieš laikrodžio rodyklę ir tinkamai išmeskite adatą.

Pastaba:

- Atsukus adatą, kaip papildoma apsaugos priemonė adatos apatinę dalį uždengia kitas raudonas blokavimo indikatorius.

13



Pastaba: saugiai užmaukite dangtelį atgal ant švirkštiklio.

Švirkštiklio pakartotinas naudojimas:

- Jūsų gydytojas Jums pasakys, ar švirkštiklį galite naudoti antrai injekcijai. Tokiu atveju švirkštiklį įdėkite į išorinę dėžutę ir iki kito panaudojimo laikykite šaldytuve. Švirkštiklio nenaudokite po 30 dienų.

Švirkštiklio ir adatos tvarkymas:

- Panaudotą švirkštiklį ir adatą išmeskite pagal vietos taisykles ar kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas.