

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra 0,5 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē satur 250 mikrogramus ropeginterferonum alfa-2b, mērot pēc proteīnu pamatvielas, kas atbilst 500 mikrogramiem/ml.

Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Katra 0,5 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē satur 500 mikrogramus alfa-2b ropeginterferonum alfa-2b, mērot pēc proteīnu pamatvielas, kas atbilst 1000 mikrogramiem/ml.

Stiprums norāda alfa-2b interferona daļas daudzumu alfa-2b ropeginterferonā, neņemot vērā pegilēšanu.

Alfa-2b ropeginterferons ir proteīna alfa-2b interferona kovalents konjugāts, kas iegūts *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju ar metoksipolietilēnglikola (mPEG) daļu.

Šo zāļu iedarbību nedrīkst salīdzināt ar citu tās pašas terapeitiskās grupas pegilētu vai nepegilētu proteīnu iedarbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 10 mg benzilspirta katrā ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (injekcijām).

Dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Besremi ir paredzēts lietošanai monoterapijā pieaugušajiem, lai ārstētu īsto policitēmiju (*polycythaemia vera*) bez simptomātiskas splenomegālijas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze šīs slimības ārstēšanā.

Devas

Titrēšanas fāze

Deva tiek titrēta individuāli ar ieteicamo sākuma devu 100 mikrogrami (vai 50 mikrogrami pacientiem, kuri lieto kādu citu citoreduktīvu terapiju). Deva pakāpeniski jāpalielina par

50 mikrogramiem ik pēc divām nedēļām (cita citoreduktīva terapija atbilstoši paralēli pakāpeniski jāsamazina), līdz tiek panākta hematoloģisko rādītāju stabilizēšanās (hematokrīts <45%, trombocīti <400 x 10⁹/l un leukocīti <10 x 10⁹/l). Maksimālā ieteicamā vienas reizes deva ir 500 mikrogrami, ko injicē ik pēc divām nedēļām. Asins hiperviskozitātes novēršanai kā glābējterapija var būt nepieciešama flebotomija.

Uzturošā fāze

Devu, ar kuru sasniegta hematoloģisko rādītāju stabilizēšanās, jā saglabā vismaz 1,5 gadus ar ievadīšanas intervālu ik pēc divām nedēļām. Pēc tam devu var pielāgot un/vai ievadīšanas intervālu pagarināt līdz vienai reizei ik pēc četrām nedēļām, atkarībā no piemērotības pacientam.

Ja terapijas laikā rodas nevēlamas blakusparādības, ievadītā deva jāsamazina vai ārstēšana uz laiku jāpārtrauc, līdz nevēlamās blakusparādības izzūd. Pēc tam ārstēšana jāatsāk ar mazāku devu par to, kas izraisīja nevēlamās blakusparādības.

Ja novēro hematoloģisko rādītāju (hematokrīta, trombocītu, leukocītu) palielināšanos, devu un/vai devas lietošanas intervāls individuāli jāpielāgo.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar kompensētu cirozi (t.i., A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) pierādīts, ka citas pegilētu alfa interferonu saturošas zāles (pegilēts alfa-2a interferons) ir drošas. Pieaugušiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem alfa-2b ropeginterferona devas pielāgošana nav nepieciešama.

Alfa interferona lietošana nav vērtēta pacientiem ar dekompensētu cirozi (t.i., B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un šiem pacientiem ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot alfa-2b ropeginterferonu, pacientiem novērots paaugstināts aknu enzīmu līmenis. Ja novērota progresējoša un pastāvīga aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, nepieciešams samazināt devu. Ja pēc devas samazināšanas saglabājas progresējoša un klīniski nozīmīga aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās vai ir aknu mazspējas dekompensācijas pazīmes, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tika novērtēts citu alfa interferonu saturošu zāļu (pegilēta alfa-2a interferona un pegilēta alfa-2b interferona) farmakokinētiskais profils (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušiem pacientiem ar viegliem (GFĀ 60-89 ml/min) vai vidēji smagiem (GFĀ 30-59 ml/min) nieru darbības traucējumiem alfa-2b ropeginterferona devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem (GFĀ 15-29 ml/min) nieru darbības traucējumiem ieteicama samazināta 50 mikrogramu alfa-2b ropeginterferona sākuma deva. Alfa-2b ropeginterferons ir kontraindicēts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (GFĀ <15 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Uzsākot terapiju gados vecākiem pacientiem, alfa-2b ropeginterferona ieteicamās devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar aptaukošanos vai nepietiekamu ķermeņa masu

Alfa-2b ropeginterferona farmakokinētiskais profils nav noteikts pacientiem ar aptaukošanos vai nepietiekamu ķermeņa masu. Šiem pacientiem nevar sniegt ieteikumus par alfa-2b ropeginterferona devas pielāgošanu.

Pediātriskā populācija

Besremi drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai. Zāles ir paredzētas ilgstošai ārstēšanai, un tās var ievadīt ārsts, medmāsa, ģimenes loceklis vai pacients pēc tam, kad viņi ir apmācīti subkutānas injekcijas ievadīšanā ar pildspalvveida pilnšļirci. Jāievēro norādījumi par lietošanu, kas sniegti zāļu lietošanas instrukcijā.

Ieteicamā injekcijas vieta ir vēdera āda ap nabu, bet ne tuvāk par 5 cm no tās, vai augšstilbs. Neinjicēt vietā, kur āda ir kairināta, apsārtusi, ar zilumu, inficēta vai ar rētām. Pildspalvveida pilnšļirci var pielāgot, lai tā ievadītu devas ar 50 mikrogramu intervālu diapazonā no 50 līdz 250 mikrogramiem vai no 50 līdz 500 mikrogramiem.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Esoša vairogdziedzera slimība, ja vien to nevar kontrolēt ar tradicionālo ārstēšanu.
- Pašlaik vai iepriekš esoši smagi psihiski traucējumi, īpaši smaga depresija, pašnāvības domas vai pašnāvības mēģinājums.
- Smaga jau esoša sirds-asinsvadu slimība (t.i., nekontrolēta hipertensija, sastrēguma sirds mazspēja (\geq NYHA II klase), nopietna sirds aritmija, nozīmīga koronāro artēriju stenoze, nestabila stenokardija) vai nesens insults, vai miokarda infarkts.
- Pašlaik vai iepriekš esoša autoimūna slimība.
- Imūnsupresēti transplantāta saņēmēji.
- Lietošana kombinācijā ar telbivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Dekompensēta aknu ciroze (B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).
- Nieru slimība terminālā stadijā (GFĀ <15 ml/min).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Devas titrēšanas fāze

Alfa-2b ropeginterferona titrēšanas fāzē individuālās optimālās devas pielāgošana ieteicamās devas robežās (skatīt 4.2. apakšpunktu) norit ilgāk salīdzinājumā ar hidroksikarbamīda devas pielāgošanu. Klīniskā pētījumā pacientiem ar īsto policitēmiju individuālās devas titrēšanas fāze alfa-2b ropeginterferona lietošanas gadījumā beidzās pēc aptuveni 3,7 mēnešiem, bet hidroksikarbamīda terapijas grupā pēc aptuveni 2,6 mēnešiem. Šī iemesla dēļ pacientiem, kuriem nepieciešams iespējami agrāk panākt palielinātā asins šūnu skaita samazināšanu, ieteicams izvēlēties citas zāles (piemēram, hidroksikarbamīdu), lai novērstu trombozi un asiņošanu.

Titrēšanas fāzes laikā var rasties grūtības pilnībā izvērtēt zāļu efektivitāti ar pamatslimību saistītā sirds-asinsvadu sistēmas notikumu un trombembolijas riska mazināšanā. Pacienti ir rūpīgi jākontrolē, īpaši titrēšanas fāzes laikā; regulāri jāpārbauda pilna asins aina, ieskaitot hematokrīta līmeni, leikocītu un trombocītu skaitu, un tas jā dara arī pēc individuālās optimālās devas noteikšanas. Asins hiperviskozitātes novēršanai kā glābējterapija var būt nepieciešama flebotomija.

Endokrīnā sistēma

Pirms alfa-2b ropeginterferona terapijas uzsākšanas visas jau esošās vairogdziedzera slimības jāārstē un jākontrolē ar tradicionālu terapiju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem alfa-2b ropeginterferona terapijas laikā rodas simptomi, kas liecina par vairogdziedzera disfunkciju, jānovērtē

vairogdziedzera stimulējošā hormona (*thyroid stimulating hormone*, TSH) līmenis. Ja TSH līmeni var kontrolēt, panākot iekļaušanos normālā diapazonā, terapiju var turpināt.

Lietojot citas alfa interferonu saturošas zāles, novērots cukura diabēts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar šo slimību, nedrīkst uzsākt alfa-2b ropeginterferona terapiju, ja stāvokli nevar efektīvi kontrolēt ar zālēm. Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā rodas šī slimība un kuru stāvokli nevar kontrolēt ar zālēm, jāpārtrauc alfa-2b ropeginterferona terapija.

Centrālā nervu sistēma (CNS)

Dažiem pacientiem, kuri klīniskās izstrādes programmā tika ārstēti ar alfa-2b ropeginterferonu, novērota ietekme uz CNS, īpaši depresija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Cita ietekme uz CNS, tai skaitā pašnāvības domas, pašnāvības mēģinājums, agresija, bipolāri traucējumi, mānija un apjukums, novēroti, lietojot citas alfa interferonu saturošas zāles. Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas jebkādi psihisko traucējumu simptomi, un ārstējošajam ārstam jāapsver terapeitiska aprūpe, ja rodas šādi simptomi. Ja psihiskie simptomi pasliktinās, ieteicams pārtraukt alfa-2b ropeginterferona terapiju. Alfa-2b ropeginterferonu nedrīkst lietot pacienti ar pašlaik vai iepriekš esošiem smagiem psihiskiem traucējumiem, it īpaši smagu depresiju, pašnāvības domām vai pašnāvības mēģinājumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sirds-asinsvadu sistēma

Ar alfa interferona ārstēšanu saistīti nevēlami sirds-asinsvadu sistēmas notikumi, tajā skaitā kardiomiopātija, miokarda infarkts, priekškambaru fibrilācija un išēmiska koronāro artēriju slimība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Alfa-2b ropeginterferona terapijas laikā pacienti ar jau esošiem vai iepriekš bijušiem sirds-asinsvadu sistēmas traucējumiem ir rūpīgi jākontrolē. Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu jau esošu sirds-asinsvadu slimību vai pacientiem, kuriem nesen bijis insults vai miokarda infarkts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Elpošanas sistēma

Ar alfa interferonu ārstētiem pacientiem retos gadījumos novēroti elpošanas sistēmas traucējumi, piemēram, plaušu infiltrācija, pneimonīts, pneimonija vai pulmonālā arteriālā hipertensija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas elpošanas sistēmas simptomi, rūpīgi jākontrolē, un, ja nepieciešams, alfa-2b ropeginterferona terapija jāpārtrauc.

Redzes sistēma

Ar alfa interferonu ārstētiem pacientiem retos gadījumos novēroti smagi acu bojājumi, piemēram, retinopātija, asiņošana tīklenē, tīkles eksudāti, tīkles atslāņošanās un tīkles artērijas vai vēnas oklūzija, kas var izraisīt aklumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti pirms alfa-2b ropeginterferona terapijas uzsākšanas un tās laikā jāizmeklē acis, it īpaši pacientiem ar slimībām, kas saistītas ar retinopātijas risku, piemēram, cukura diabētu vai hipertensiju. Visiem pacientiem, kuri ziņo par redzes pasliktināšanos vai zudumu, vai par citiem acu simptomiem, nekavējoties jāizmeklē acis. Alfa-2b ropeginterferona lietošanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem rodas jauni acu bojājumi vai tie pasliktinās.

Akūta paaugstināta jutība

Lietojot citas alfa interferonu saturošas zāles, retos gadījumos novērotas nopietnas, akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas, anafilakse). Ja tās rodas, alfa-2b ropeginterferona terapija ir jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk atbilstoša medicīniskā terapija. Pārejošu izsitumu dēļ ārstēšana nav jāpārtrauc.

Aknu darbība

Ar alfa interferonu ārstētiem pacientiem novērota hepatotoksicitāte, kas var izpausties ar nozīmīgu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos. Lietojot citas alfa interferonu saturošas zāles, ziņots par aknu mazspēju ar C hepatīta vīrusu inficētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar alfa-2b ropeginterferonu, novērota ALAT (≥ 3 reizes virs normas augšējās robežas), ASAT (≥ 3 reizes virs normas augšējās robežas), GGT (≥ 3 reizes virs normas augšējās robežas) un bilirubīna (> 2 reizes virs normas augšējās robežas) līmeņa paaugstināšanās. Tā lielākoties bija pārejoša un notika pirmajā ārstēšanas gadā.

Pacientiem pēc ilgstošas alfa-2b ropeginterferona terapijas ziņots par aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem ilgstošu alfa-2b ropeginterferona terapiju, regulāri jākontrolē aknu enzīmi un aknu darbība. Ja arī pēc devas samazināšanas aknu enzīmu līmenis turpina paaugstināties un paaugstināšanās ir klīniski nozīmīga, ārstēšana ar alfa-2b ropeginterferonu ir jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā rodas pazīmes, kas liecina par aknu dekompensāciju, alfa-2b ropeginterferona lietošana jāpārtrauc. Alfa-2b ropeginterferons ir kontrindicēts pacientiem ar dekompensētu aknu cirozi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbība

Neatkarīgi no sākuma devas vai nieru darbības traucējumu pakāpes, pacienti ir jākontrolē. Ja ārstēšanas laikā pavājinās nieru darbība, alfa-2b ropeginterferona terapija jāpārtrauc. Alfa-2b ropeginterferons ir kontrindicēts pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zobu un periodontālie bojājumi

Lietojot citas alfa interferonu saturošas zāles, ziņots par zobu un periodontāliem bojājumiem, kas var izraisīt zobu zaudēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turklāt, saņemot ilgstošu ārstēšanu ar alfa-2b ropeginterferonu, sausums mutē var kaitīgi ietekmēt zobus un mutes gļotādu. Pacientiem rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāpārbauda zobi.

Ādas bojājumi

Alfa-2b ropeginterferona lietošana ir saistīta ar ādas bojājumiem (nieze, alopecija, izsitumi, eritēma, psoriāze, kseroderma, aknes tipa dermatīts, hiperkeratoze, hiperhidroze). Gadījumā, ja tiek novērota ādas bojājumu rašanās vai pasliktināšanās, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

Palīgvielas

Besremi satur benzilspirtu.

Liels zāļu tilpums jālieto ievērojot piesardzību un tikai tad, ja tas nepieciešams, it īpaši pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, jo pastāv uzkrāšanās un toksicitātes risks (metaboliskā acidoze).

Besremi satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, būtībā tas ir „nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tiek uzskatīts, ka alfa-2b ropeginterferona metabolismā ir iesaistīti proteīnu katabolisma enzīmi. Transporta proteīnu iesaistīšanās alfa-2b ropeginterferona uzsūkšanās, izkliedes un eliminācijas procesā nav zināma. Pierādīts, ka alfa interferons ietekmē citohroma P450 (CYP) izoenzīmu CYP1A2 un CYP2D6 aktivitāti.

Mijiedarbības pētījumi ar alfa-2b ropeginterferonu nav veikti.

Citu pegilētu alfa interferonu saturošu zāļu mijiedarbības pētījumi

Pegilēta alfa-2a interferona vienlaicīga lietošana ar telbivudīnu pacientiem ar B hepatītu paaugstināja perifērās neiropātijas attīstības risku. Telbivudīna un alfa-2b ropeginterferona kombinēta terapija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pegilēta alfa-2a interferona 180 mikrogramu lietošana vienu reizi nedēļā 4 nedēļas veseliem vīriešiem neliecināja par ietekmi uz mefenitoīna, dapsona, debrisoīna un tolbutamīda farmakokinētikas profiliem, kas liecina, ka pegilēts alfa-2a interferons neietekmē citohroma P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 un 2D6 izoenzīmu metabolisko aktivitāti *in vivo*. Šajā pašā pētījumā novēroja teofilīna (CYP1A2 substrāta) AUC palielināšanos par 25%, kas liecina, ka pegilēts alfa-2a interferons ir CYP1A2 aktivitātes inhibitors.

Pegilēta alfa-2b interferona vienlaicīga lietošana ar tolbutamīdu (CYP2C9 substrātu), midazolāmu (CYP3A4 substrātu), dapsonu (N-acetiltransferāzes substrātu) neuzrādīja nozīmīgu mijiedarbību un mēreni paaugstināja kofeīna (CYP1A2 substrāta) un desipramīna (CYP2D6 substrāta) koncentrāciju.

Tāpēc, lietojot alfa-2b ropeginterferonu vienlaicīgi ar CYP1A2 substrātiem, it īpaši tādiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, teofilīnu vai metadonu, jāievēro piesardzība. Tāpat ir ieteicams ievērot piesardzību, lietojot alfa-2b ropeginterferonu kopā ar CYP2D6 substrātiem (piemēram, vortioксеīnu, risperidonu). Alfa-2b ropeginterferons var inhibēt CYP1A2 un CYP2D6 aktivitāti un tādējādi var palielināt šo zāļu koncentrāciju asinīs.

Lietojojot alfa-2b ropeginterferonu vienlaicīgi ar zālēm, kas tiek metabolizētas ar CYP2C9/19, CYP3A4 vai N-acetiltransferāzi, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojojot alfa-2b ropeginterferonu kopā ar citiem potenciāli mielosupresīviem/ķīmijterapijas līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Lietojojot vienlaicīgi ar alfa-2b ropeginterferonu, narkotiskie, miega vai sedatīvie līdzekļi jālieto ievērojot piesardzību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar alfa-2b ropeginterferonu jālieto efektīva kontracepcijas metode, ja vien ārsts nav ieteicis citādi.

Grūtniecība

Dati par alfa interferona lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu.). Tā kā alfa-2b ropeginterferonam iespējama tāda pati iedarbība, Besremi nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alfa-2b ropeginterferons izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Besremi, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par alfa-2b ropeginterferona terapijas ietekmi uz sieviešu vai vīriešu fertilitāti nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Besremi maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuriem Besremi terapijas laikā rodas reibonis, miegainība vai halucinācijas (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir leikopēnija (20,2%), trombocitopēnija (18,5%), artralģija (13,5%), nogurums (12,4%), paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis (11,2%), gripai līdzīga slimība (11,2%), mialģija (10,7%), anēmija (9,6%), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (8,4%), neitropēnija (7,9%), drudzis (7,9%), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (7,3%), nieze (6,8%), sāpes ekstremitātēs (6,7%), alopecija (6,7%), galvassāpes (6,2%), caureja (5,7%), reakcijas injekcijas vietā (5,6%), drebuļi (5,1%) un reibonis (5,1%).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības ir depresija (1,1%), priekškambaru fibrilācija (1,1%) un akūta stresa reakcija (0,6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskajos pētījumos 178 īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) pacientiem, kuri lietoja alfa-2b ropeginterferonu, tika ziņots par šādām ar ārstēšanu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	<i>bieži</i>	elpceļu infekcija, gripa, rinīts, sēnīšu ādas infekcija
	<i>retāk</i>	herpes vīrusa infekcija mutes dobumā, <i>herpes zoster</i> , kandidoze mutes dobumā, sinusīts, barības vada kandidoze, vulvovagināla mikotiska infekcija, miežagrauds, onihomikoze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>ļoti bieži</i>	leikopēnija, trombocitopēnija
	<i>bieži</i>	pancitopēnija, neitropēnija, anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>retāk</i>	sarkoidoze
	<i>ļoti reti</i>	idiopātiska vai trombotiska trombocitopēniska purpura [#]
	<i>nav zināmi</i>	Fogta-Kojanagi-Haradas (<i>Vogt-Koyanagi-Harada</i>) slimība [#] , akūtas paaugstinātas jutības reakcijas ^{***}
Endokrīnās sistēmas traucējumi	<i>bieži</i>	hipotireoze, hipertireoze, tireoidīts
	<i>retāk</i>	Bazedova slimība, cukura diabēts [#]
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>bieži</i>	hipertrigliceridēmija, samazināta ēstgriba
Psihiskie traucējumi	<i>bieži</i>	depresija, agresivitāte [#] , bezmiegs, trauksme, garastāvokļa izmaiņas, garastāvokļa svārstības, garastāvokļa traucējumi
	<i>retāk</i>	pašnāvības mēģinājums [#] , pašnāvības domas [#] , apjukuma stāvoklis [#] , akūta stresa reakcija, halucinācijas, emocionāla nestabilitāte, nervozitāte, nakts murgi, aizkaitināmība
	<i>reti</i>	bipolārie traucējumi [#] , mānija [#]
Nervu sistēmas traucējumi	<i>bieži</i>	galvassāpes, reibonis, hipoestēzija, miegainība, parestēzija
	<i>retāk</i>	polineuropātija, perifēra motora neiropātija, radikulopātija, migrēna, garīgie traucējumi, trīce, aura
Acu bojājumi	<i>bieži</i>	sausa acs
	<i>retāk</i>	asiņošana tīklenē [#] , tīkles eksudāti [#] , redzes traucējumi, samazināts redzes asums, neskaidra redze, acu diskomforts, plakstiņu ekzēma
	<i>reti</i>	retinopātija [#] , optiskā neiropātija [#] , tīkles artērijas oklūzija [#] , tīkles vēnas oklūzija [#]

	<i>ļoti reti</i>	aklums [#]
	<i>nav zināmi</i>	tīklenes atslāņošanās [#]
Ausu un labirinta bojājumi	<i>retāk</i>	kurlums, troksnis ausīs, reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	<i>bieži</i>	priekškambaru fibrilācija
	<i>retāk</i>	miokarda infarkts [#] , atrioventrikulārā blokāde, intrakardiāls trombs, aortas vārstuļa nepietiekamība, sirds-asinsvadu sistēmas traucējumi
	<i>reti</i>	kardiomiopātija [#] , stenokardija [#]
	<i>ļoti reti</i>	miokarda išēmija [#]
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>bieži</i>	mikroangiopātija
	<i>retāk</i>	Reino (<i>Raynaud</i>) fenomēns, hipertensija, hematoma, pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	<i>bieži</i>	aizdusa
	<i>retāk</i>	pneimonīts, klepus, deguna asiņošana, rīkles kairinājums
	<i>ļoti reti</i>	plaušu infiltrācija [#]
	<i>nav zināmi</i>	plaušu fibroze [#] , pneimonija [#] , pulmonālā arteriālā hipertensija ^{**}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>bieži</i>	caureja, slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, sausums mutē
	<i>retāk</i>	gastrīts, vēdera sienas patoloģija, meteorisms, bieža vēdera izeja, odinofāģija, smaganu asiņošana
	<i>nav zināmi</i>	zobu bojājumi [#] , periodontālā slimība [#]
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<i>ļoti bieži</i>	paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis
	<i>bieži</i>	aknu darbības traucējumi, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
	<i>retāk</i>	hepatotoksicitāte, toksisks hepatīts, hepatomegālija, neakūta porfīrija
	<i>reti</i>	aknu mazspēja [#]
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>bieži</i>	nieze, alopecija, izsitumi, eritēma, psoriāze, kseroderma, aknes tipa dermatīts, hiperkeratoze, hiperhidroze, sausa āda
	<i>retāk</i>	fotosensibilizācijas reakcija, ādas lobīšanās, nagu distrofija
	<i>nav zināmi</i>	ādas depigmentācija [#]
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>ļoti bieži</i>	artralģija, mialģija
	<i>bieži</i>	Šēgrena (<i>Sjogren</i>) sindroms, artrīts, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes, sāpes kaulos, muskuļu spazmas
	<i>retāk</i>	muskuļu vājums, sāpes kaklā, sāpes cirksnī
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>retāk</i>	hemorāģisks cistīts, dizūrija, neatliekama vajadzība urinēt, urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<i>retāk</i>	erektilā disfunkcija, hematospermija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>ļoti bieži</i>	gripai līdzīga slimība, nogurums
	<i>bieži</i>	drudzis, reakcija injekcijas vietā, astēnija, drebuļi, vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās, eritēma injekcijas vietā
	<i>retāk</i>	sāpes injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, jutība pret laika pārmaiņām

	<i>nav zināmi:</i>	mēles hiperpigmentācija [#]
Izmeklējumi	<i>bieži</i>	pozitīvas antitireoīdo antivielu analīzes, paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs, paaugstināta ķermeņa temperatūra, pozitīvas anti-nukleāro antivielu analīzes, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa
	<i>retāk</i>	palielināts trombocītu skaits, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, pozitīvs Kumbsa tests

[#]Ziņots kā par nevēlamām blakusparādībām terapijas laikā ar citām alfa interferonu saturošām zālēm.

*Klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt tālāk par pulmonālo arteriālo hipertensiju.

**Piemēram, nātrene, angioneirotiskā tūska, bronhu spazmas vai anafilakse.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības (tostarp pacientu skaits, sastopamības rādītājs, smaguma pakāpe, devas pielāgošanas nepieciešamība un iznākums), par kurām ziņots alfa-2b ropeginterferona klīniskās izstrādes programmā, ir apkopotas 1. tabulā.

1. tabula. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības alfa-2b ropeginterferona terapijas laikā

NBP >10% IT	N (%) N=178	SB	CTCAE intensitātes pakāpe ≥3 N (%)	Samazināta deva N (%)	Zāļu lietošana uz laiku pārtraukta N (%)	Zāļu lietošana pilnīgi pārtraukta N (%)	Atveseļošanās N (%)
Leikopēnija	36 (20,2%)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.z.	8 (22,2)
Trombocitopēnija	33 (18,5%)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.z.	6 (18,2)
Artralģija	24 (13,5%)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Nogurums	22 (12,4%)	6,6	n.z.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis	20 (11,2%)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.z.	n.z.	4 (20,0)
Gripai līdzīga slimība	20 (11,2%)	4,9	n.z.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.z.	10 (50,0)
Mialģija	19 (10,7%)	3,5	n.z.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.z.	9 (47,4)

Saistībā ar šiem ieteicamajiem terminiem nav ziņots par 5. pakāpes (nāve) nevēlamām blakusparādībām saskaņā ar CTCAE klasifikāciju. Ir 1 ziņojums par 4. pakāpes (dzīvībai bīstamu vai invaliditāti izraisošu) blakusparādību saistībā ar paaugstinātu gammaglutamiltransferāzes līmeni.

Saisinājumi: CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) - vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji, n.z. - nav ziņots; NBP - nevēlama blakusparādība; IT - ieteicamais termins; SB - vidējais nevēlamo notikumu sastopamības rādītājs uz 100 pacientiem gadā; N - pacientu skaits.

N (%) – pacientu, kuriem novērota konkrētā blakusparādība, skaits un procentuālais īpatsvars.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Lietojot citas alfa interferonu saturošas zāles, ziņots par kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, un par tiem ziņots 15,7% pacientu, kuri saņēma alfa-2b ropeginterferona terapiju. Biežākie kuņģa-zarnu trakta traucējumi, par kuriem ziņots šajos pētījumos, bija caureja (5,1%; sastopamības rādītājs: 2,8

[notikumi/100 pacientiem gadā] un slikta dūša (4,5%; sastopamības rādītājs: 1,2 notikumi/100 pacientiem gadā).

CNS

Alfa-2b ropeginterferona klīniskās izstrādes programmas laikā radās divi smagas depresijas gadījumi (1,1%; sastopamības rādītājs: 0,4 notikumi/100 pacientiem gadā). Pacienti pilnībā atveseļojās pēc pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Viens pacients, kuram bija nopietna akūta stresa reakcija (0,6%; sastopamības rādītājs: 0,2 notikumi/100 pacientiem gadā) ar vidēji smagu intensitāti, pilnībā atveseļojās pēc alfa-2b ropeginterferona devas samazināšanas. Lietojot alfa interferonu, ziņots par ietekmi uz CNS, tai skaitā pašnāvības mēģinājumu, pašnāvības domām, agresivitāti, bipolāriem traucējumiem, māniju un apjukumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sirds-asinsvadu sistēma

Alfa-2b ropeginterferona terapijas laikā diviem pacientiem novēroti trīs priekškambaru fibrilācijas gadījumi (1,1%; sastopamības rādītājs: 0,3 notikumi/100 pacientiem gadā) ar 1. līdz 3. pakāpes intensitāti. Ārstēšana ar alfa-2b ropeginterferonu tika turpināta, un pacienti saņēma atbilstošas zāles šo gadījumu ārstēšanai. Divos gadījumos pacienti atveseļojās, bet vienā gadījumā priekškambaru fibrilācija saglabājās novērtēšanas brīdī.

Elpošanas sistēma

Lietojot alfa interferonu, ziņots par pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) gadījumiem, it īpaši pacientiem ar PAH riska faktoriem (piemēram, portālu hipertensiju, HIV infekciju, cirozi). Par gadījumiem tika ziņots dažādos laika punktos, parasti vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar alfa interferonu uzsākšanas.

Redzes sistēma

Lietojot alfa interferonu, ziņots par nopietniem acu bojājumiem, piemēram, retinopātiju, asiņošanu tīklenē, tīkles eksudātiem, tīkles atslāņošanu un tīkles artērijas vai vēnas oklūziju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot alfa-2b ropeginterferonu klīniskās pētījuma programmas laikā, ziņots par vienu nejašu pārdozēšanas gadījumu. Pacients saņēma 10 reizes lielāku sākuma devu, nekā ieteicams, un viņam attīstījās gripai līdzīgi simptomi, kas ilga trīs dienas un netika vērtēti kā nopietni. Pacients pilnībā atveseļojās pēc paracetamola lietošanas un īslaicīgas alfa-2b ropeginterferona terapijas pārtraukšanas. Zālēm nav pieejams antidots. Pārdozēšanas gadījumā ieteicama rūpīga pacienta kontrole un, ja nepieciešams, simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, interferoni, ATĶ kods: L03AB15

Alfa-2b ropeginterferons ir rekombinants alfa-2b interferons, kas konjugēts ar divu ķēžu mPEG ar aizvietošanas pakāpi 1 polimēra mols/proteīna mols. Vidējā molmasa ir aptuveni 60 kDa, no kuras PEG grupa veido aptuveni 40 kDa.

Darbības mehānisms

Alfa interferons pieder pie I tipa interferoniem, kuru iedarbība šūnās notiek, saistoties ar transmembrānu receptoru, ko sauc par alfa interferona receptoru (*interferon alfa receptor*, IFNAR). Saistīšanās ar IFNAR uzsāk lejupejošu signāla vadīšanas kaskādi, kas tiek panākta ar kināžu aktivizēšanu, īpaši Janus kināzi 1 (*Janus kinase 1*, JAK1) un tirozīnkināzi 2 (*tyrosine kinase 2*, TYK2), kā arī signāla pārveidotāju un transkripcijas aktivatoru (*signal transducer and activator of transcription*, STAT) proteīniem. STAT proteīnu translokācija kodolā kontrolē noteiktas gēnu ekspresijas programmas un rada dažādus šūnu efektus. Alfa interferonam pierādīta inhibējoša ietekme uz hematopoētisko un kaulu smadzeņu fibroblastu priekštečšūnu proliferāciju, un ir novērota antagonizējoša iedarbība uz augšanas faktoriem un citiem citokīniem, kam ir nozīme mielofibrozes attīstībā. Šī iedarbība varētu būt saistīta ar alfa interferona terapeitisko ietekmi uz īsto policitēmiju (*polycythaemia vera*).

Turklāt tika pierādīts, ka alfa interferons spēj samazināt mutētās *JAK2V617F* alēles slogu pacientiem ar īsto policitēmiju (*polycythaemia vera*) (*V617F* punktmutācija *JAK2* kināzē ir īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) raksturīga iezīme un ir sastopama aptuveni 95% pacientu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Atklātā, randomizētā, III fāzes pētījumā (PROUD-PV) tika novērtēta alfa-2b ropeginterferona efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar hidroksikarbamīdu 254 pieaugušiem īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) pacientiem (randomizācija 1:1). Pacienti tika stratificēti pēc iepriekšējās hidroksikarbamīda lietošanas, vecuma skrīninga laikā (≤ 60 vai >60 gadi) un trombembolijas notikumiem anamnēzē. Pētījuma populācijas raksturlielumi ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Pacientu raksturlielumi PROUD-PV pētījuma skrīninga laikā

	Alfa-2b ropeginterferona terapijas grupa (n=127)	Kontroles terapijas grupa (n=127)
Vecums		
Gadi*	58,5±10,81	57,9±13,10
Dzimums		
Sievietes n (%)	68 (53,5)	67 (52,8)
Vīrieši n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)
Rase		
Eiropēdā n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
PV ilgums (mēneši)*	12,6±24,70	15,7±25,65
<i>JAK2V617F</i> alēles slogs (%)*	41,9±23,49	42,8±24,14
Hematoloģiskie parametri		
Hematokrīts (%)*	47,8±5,22	48,6±5,39
Trombocīti ($10^9/l$)*	537,7±273,08	516,8±254,43
Leikocīti ($10^9/l$)*	11,5±4,76	11,9±4,88
Splenomegālijas esamība		
Nē n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Jā n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

*vērtības ir vidējās aritmētiskās \pm SN.

Ar hidroksikarbamīdu iepriekš neārstēti (n=160) vai ar hidroksikarbamīdu ārstēti (n=94) pacienti tika randomizēti, lai saņemtu alfa-2b ropeginterferonu vai hidroksikarbamīdu. Deva tika pakāpeniski palielināta atkarībā no slimības atbildes reakcijas un zāļu panesamības (alfa-2b ropeginterferonam no 50 līdz 500 mikrogramiem, kas ievadīti subkutāni ik pēc divām nedēļām). Alfa-2b ropeginterferona vidējā deva pēc 12 ārstēšanas mēnešiem bija 382 (± 141) mikrogrami.

Slimības atbildes reakcija (kas definēta kā hematokrīts <45% bez flebotomijas (vismaz 3 mēnešus kopš pēdējās flebotomijas), trombocīti <400 x 10⁹/l un leikocīti <10 x 10⁹/l pēc 12 ārstēšanas mēnešiem) bija 43,1% [53/123 pacientiem] alfa-2b ropeginterferona grupā pēc 12 ārstēšanas mēnešiem.

Atklātā, IIIb fāzes pagarinājuma pētījumā (CONTINUATION-PV) tika iesaistīti 169 pieaugušie īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) pacienti, kuri iepriekš bija pabeiguši PROUD-PV pētījumu, lai novērtētu alfa-2b ropeginterferona ilgtermiņa efektivitāti un drošumu. Deviņdesmit pieci pacienti turpināja lietot alfa-2b ropeginterferonu (no 50 līdz 500 mikrogramiem, kas ievadīti subkutāni ik pēc divām, trīs vai četrām nedēļām). Vidējās devas pēc 36 un 72 ārstēšanas mēnešiem (12 mēnešu ilga ārstēšana PROUD-PV pētījumā un 24 un 60 mēnešu ilga ārstēšana pagarinājuma pētījumā) bija attiecīgi 363 (±149) mikrogrami un 356 (±144) mikrogrami alfa-2b ropeginterferona.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu ar alfa-2b ropeginterferonu ir norādīta 3. tabulā un 4. tabulā. Pēc 72 ārstēšanas mēnešiem slimības atbildes reakcija, kas bija definēta tikai kā pilnīga hematoloģiskā atbildes reakcija, bija 54,5%, un 39,8% pacientu parādījās pilnīga hematoloģiskā atbildes reakcija ar slimības sloga uzlabošanu.

Pacientiem bija statistiski nozīmīga *JAK2V617F* alēles sloga (16,6%) atšķirība un *JAK2V617F* alēles izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (-25,4%).

3. tabula. Slimības atbildes reakcija pēc 12 līdz 72 mēnešu ārstēšanas ar alfa-2b ropeginterferonu

Slimības atbildes reakcija	Pacienti pēc ārstēšanas ar alfa-2b ropeginterferonu			
	Pacienti ar atbildes reakciju uz ārstēšanu N (%)			
	12 mēneši	24 mēneši ¹	36 mēneši ²	72 mēneši ³
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija ^a un slimības sloga samazināšanās ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^a definēta kā hematokrīts <45% bez flebotomijas (vismaz 3 mēnešus kopš pēdējās flebotomijas), trombocīti <400 x 10⁹/l un leikocīti <10 x 10⁹/l.

^b definēta kā ar slimību saistītu pazīmju (klīniski nozīmīgas splenomegālijas) un ar slimību saistītu simptomu (mikrovaskulāro traucējumu, niezes, galvassāpju) uzlabošanās.

¹ 12 mēnešu ilga ārstēšana PROUD-PV pētījumā un 12 mēnešu ilga ārstēšana pagarinājuma pētījumā.

² 12 mēnešu ilga ārstēšana PROUD-PV pētījumā un 24 mēnešu ilga ārstēšana pagarinājuma pētījumā.

³ 12 mēnešu ilga ārstēšana PROUD-PV pētījumā un 60 mēnešu ilga ārstēšana pagarinājuma pētījumā.

JAK2V617F alēles vidējais slogs 6 gadu ārstēšanas ar alfa-2b ropeginterferonu laikā nepārtraukti samazinājās no 42,8% sākotnējā stāvoklī (pirms PROUD-PV pētījumā saņemtās ārstēšanas) līdz 15,5% pēc 72 mēnešiem.

4. tabula. *JAK2V617F* alēles sloga (%) absolūtās vērtības un izmaiņas no sākotnējā stāvokļa CONTINUATION-PV pagarinājuma pētījumā

Pētījuma mēnesis	n	Vidēji (±SN)	Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa
Sākotnējais stāvoklis	94	42,8 (±23,40)	-
M12	92	30,1 (±23,03)	-12,13 (±17,04)
M24 ¹	73	18,5 (±17,09)	-24,59 (±22,07)
M36 ²	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (±24,39)
M72 ³	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (±27,29)

¹ 12 mēnešu ilga ārstēšana PROUD-PV pētījumā un 12 mēnešu ilga ārstēšana pagarinājuma pētījumā.

² 12 mēnešu ilga ārstēšana PROUD-PV pētījumā un 24 mēnešu ilga ārstēšana pagarinājuma pētījumā.

³ 12 mēnešu ilga ārstēšana PROUD-PV pētījumā un 60 mēnešu ilga ārstēšana pagarinājuma pētījumā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Besremi visās pediatrikās populācijas apakšgrupās īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Alfa-2b ropeginterferona uzsūkšanās pacientiem notiek ilgstoši, sasniedzot maksimālo koncentrāciju serumā pēc 3 līdz 6 dienām.

Subkutāni ievadīta alfa-2b ropeginterferona absolūtā biopieejamība cilvēkiem netika pētīta. Tāpēc nebija iespējams ticami novērtēt absolūto biopieejamību. Pamatojoties uz datiem par pērtiķiem, tā ir apmēram 80% un līdzīga vērtībai, kas novērota pegilētam alfa-2a interferonam.

Izkliede

Alfa-2b ropeginterferons nonāk galvenokārt asinsritē un ekstracelulārajā šķidrumā, ko apliecina līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums (V_d) no 6,6 līdz 17 litriem pacientiem pēc subkutānas ievadīšanas (devu diapazons 50 – 450 mikrogrami). Vidējā C_{max} bija no 2,4 ng/ml (ar 50 – 80 mikrogramu devu) līdz 49 ng/ml (ar 450 mikrogramu devu) un AUC_{0-t} bija diapazonā no 28,5 ng*h/ml (ar 50 – 80 mikrogramu devu) līdz 552,6 ng*h/ml (ar 450 mikrogramu devu) pacientiem pēc subkutānas vairāku devu ievadīšanas. Veseliem brīvprātīgajiem AUC un C_{max} rādītāji starp indivīdiem svārstījās par 25% un 35%.

Pacientiem, kuri līdzsvara koncentrācijas stāvoklī saņēma alfa-2b ropeginterferonu ar 2 nedēļu intervālu (400 – 500 mikrogramus, 1. FK grupa) vai ar 4 nedēļu intervālu (100 - 500 [vidēji 350] mikrogramus, 2. FK grupa), vidējais V_{dss} 1. FK grupā bija 10,7 l un 2. FK grupā 18,3 l. 1. FK grupā vidējā $C_{max,ss}$ bija 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ bija 7504,0 ng*h/ml un C_{min} bija 14,52 ng/ml. 2. FK grupā vidējā $C_{max,ss}$ bija 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ bija 6021,3 ng*h/ml un C_{min} bija 2,10 ng/ml.

Vadoties pēc masas līdzsvara, izklijes audos un visa organisma autoradioluminogrāfijas pētījumiem, kas veikti ar žurkām, tika pierādīts, ka līdzīgas alfa interferonu saturošas zāles (pegilēts alfa-2a interferons) papildus augstai koncentrācijai asinīs izklijējas aknās, nierēs un kaulu smadzenēs.

Biotransformācija

Alfa-2b ropeginterferona metabolisms nav pilnībā raksturots. Alfa-2b interferona pievienošana sazarotai, augstas molmasas (40 kDa) polietilēnglikola grupai tiek uzskatīta par galveno iemeslu eliminācijas atšķirībām salīdzinājumā ar nepegilētiem interferoniem. Pētījumi ar žurkām ar līdzīgām alfa interferonu saturošām zālēm (pegilētu alfa-2a interferonu) liecināja par primāro eliminācijas ceļu caur aknu metabolismu. Tiek uzskatīts, ka alfa-2b ropeginterferonam ir tāds pats eliminācijas ceļš.

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi cilvēkiem ar pegilētu alfa-2a interferonu liecina par mērenu inhibējošu ietekmi uz substrātiem, kas tiek metabolizēti ar CYP1A2 un CYP2D6 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Alfa-2b ropeginterferona eliminācija nav pilnībā raksturota. Pētījumi ar līdzīgām alfa interferonu saturošām zālēm (pegilētu alfa-2a interferonu) liecināja, ka nieres ir galvenais orgāns radioaktīvi iezīmētu metabolisma produktu izvadīšanai (pētījums ar žurkām) un ka pegilēta alfa-2a interferona sistēmiskais klīrenss cilvēkiem ir aptuveni 100 reizes mazāks salīdzinājumā ar dabīgo, nepegilēto alfa-2a interferonu.

Pēc subkutānas vairāku devu ievadīšanas (devu diapazons 50 – 500 mikrogrami) alfa-2b ropeginterferona terminālais eliminācijas pusperiods pacientiem ir aptuveni no 6 līdz 10 dienām un alfa-2b ropeginterferona klīrenss ir no 0,023 līdz 0,066 l/h.

Transporta proteīnu iesaistīšanās alfa-2b ropeginterferona uzsūkšanās, izkļūdes un eliminācijas procesos nav zināma.

Linearitāte/nelinearitāte

Farmakokinētikas pētījumā veselām pētāmajām personām devu diapazonā no 24 līdz 270 mikrogramiem alfa-2b ropeginterferona C_{max} paaugstinājās proporcionāli devai. Tika novērota lielāka nekā proporcionāla koncentrācijas paaugstināšanās. Alfa-2b ropeginterferona mainība starp pētāmajām personām bija 35% (C_{max}) un 25% (AUC).

Aknu darbības traucējumi

Citām alfa interferonu saturošām zālēm (pegilēts alfa-2a interferons) tika ziņots par salīdzināmu iedarbību un farmakokinētisko profilu pacientiem ar cirozi (A grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un bez cirozes. Pacientiem ar palielinātu aknu darbības traucējumu smagumu farmakokinētika netika novērtēta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (*end stage renal disease*, ESRD) farmakokinētiskais profils ir novērtēts tikai citām pegilētām alfa interferonu saturošām zālēm.

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņēma 180 mikrogramus pegilēta alfa-2a interferona vienu reizi nedēļā, bija attiecīgi salīdzināma vai par 60% augstāka zāļu koncentrācija plazmā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Vērtējot 13 pacientus ar ESRD, kuriem bija nepieciešama hroniska hemodialīze, 135 mikrogramu pegilēta alfa-2a interferona lietošana vienu reizi nedēļā izraisīja par 34% zemāku zāļu koncentrāciju nekā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri saņēma vienreizēju 1,0 mikrogramu/kg pegilēta alfa-2b interferona devu, bija pastiprināta saistība starp C_{max} , AUC, eliminācijas pusperiodu un nieru darbības traucējumu pakāpi. Pēc vairākkārtējas pegilēta alfa-2b interferona devas lietošanas (1,0 mikrogrami/kg, kas subkutāni ievadīti katru nedēļu četras nedēļas) pegilēta alfa-2b interferona klīrenss samazinājās vidēji par 17% un 44% pacientiem ar attiecīgi vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pamatojoties uz datiem par vienreizēju devu, novēroja līdzīgas klīrensa vērtības pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri nesaņēma hemodialīzi, un pacientiem, kuri saņēma hemodialīzi.

Gados vecāki cilvēki

Par alfa-2b ropeginterferona lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir pieejami tikai ierobežoti farmakokinētiskie dati. Pamatojoties uz PROUD-PV un CONTINUATION-PV pētījumu rezultātiem par zāļu iedarbību, farmakodinamisko atbildes reakciju un panesamību, gados vecākiem cilvēkiem alfa-2b ropeginterferona devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu.

Pacienti ar aptaukošanos vai nepietiekamu ķermeņa masu

Alfa-2b ropeginterferona farmakokinētiskais profils nav noteikts pacientiem ar aptaukošanos vai nepietiekamu ķermeņa masu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktivitātes un attīstības pētījumi ar alfa-2b ropeginterferonu netika veikti. Alfa interferonam ir pierādīta abortus izraisoša iedarbība primātiem, un sagaidāms, ka alfa-2b ropeginterferonam ir līdzīga iedarbība. Ietekme uz fertilitāti netika novērtēta.

Nav zināms, vai zāļu aktīvā viela izdalās pētāmo dzīvnieku vai cilvēka pienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Nātrija acetāts, bezūdens
Etiķskābe, ledus
Benzilspirts
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

3 gadi

Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

3 gadi

Pēc pirmās lietošanas

Pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) ne ilgāk kā 30 dienas, ja tā tiek uzglabāta ar uzliktu pildspalvveida pilnšļirces vāciņu un uzglabāta ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pildspalvveida pilnšļirci šajās 30 dienās var izmantot līdz divām reizēm. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē pēc otrās lietošanas reizes un/vai pēc 30 dienām, ir jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasadēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pildspalvveida pilnšļirce ir izgatavota no balta polipropilēna ar pelēku spiedpogu un stiprumu "250 µg/0,5 ml", kas izcelts pelēkā krāsā uz etiķetes. Pildspalvveida pilnšļirce ievada 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg un 250 µg devas.

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir pieejams 2 lielumu iepakojumos:

- iepakojumos, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci un 2 injekciju adatas;
- iepakojumos, kas satur 3 pildspalvveida pilnšļirces un 6 injekciju adatas.

Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

Pildspalvveida pilnšļirce ir izgatavota no balta polipropilēna ar zilu spiedpogu un stiprumu "500 µg/0,5 ml", kas izcelts zilā krāsā uz etiķetes. Pildspalvveida pilnšļirce ievada 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg un 500 µg devas.

Katrs Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīduma injekcijām pildspalvveida pilnšļircē iepakojums satur:

- 1 pildspalvveida pilnšļirci un 2 injekciju adatas.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur kārtidžu (1. klases bezkrāsains stikls) ar pelēku virzuli (brombutilgumija) un vāciņu ar atlocītu maliņu (alumīnijs) ar aizbāzni (brombutilgumija). Kārtidžs atrodas slēgtā veidā pildspalvveida injektorā. Katrs kārtidžs satur 0,5 ml šķīduma.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas pildspalvveida pilnšļirce ne vairāk kā 15 minūšu laikā jāsasilda līdz istabas temperatūrai (15°C - 25°C).

Tā kā Besremi ir šķīdums, tas pirms lietošanas nav jāizšķīdina. Pirms lietošanas apskatiet šķīdumu. To var lietot tikai tad, ja šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, bez redzamām daļiņām.

Pirms katras injekcijas vienmēr jāpārbauda pildspalvveida pilnšļirces etiķete, lai izvairītos no zāļu ievadīšanas kļūdām, sajaucot Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdumu injekcijām ar Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīdumu injekcijām. Pildspalvveida pilnšļircei ar 250 mikrogrami/0,5 ml devu ir pelēka spiedpoga. Pildspalvveida pilnšļircei ar 500 mikrogrami/0,5 ml devu ir zila spiedpoga.

Pirms katras injekcijas pildspalvveida pilnšļircei rūpīgi jāpievieno jauna, sterila adata, kas ir komplektā ar pildspalvveida pilnšļirci. Adatas jāiznīcina uzreiz pēc lietošanas.

Ja pildspalvveida pilnšļirce tiek lietota pirmo reizi, pildspalvveida pilnšļirce jāgatavo injekcijai, pagriežot devas pogu, līdz redzama "piliena" ikona displeja lodziņā. Turot pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu, viegli ar pirkstu piesitiet pildspalvveida pilnšļircei, lai gaisa burbuļi paceltos pie adatas. Pēc tam nospiediet spiedpogu, līdz displeja lodziņā parādās "0". Šo darbību var atkārtot līdz sešām reizēm. Ja adatas galā parādās šķidrums, piliens, pildspalvveida pilnšļirce un adata darbojas pareizi.

Devu var iestatīt pa 50 mikrogramu vienībām, pagriežot devas pogu. Ja noteiktu devu nevar iestatīt, pildspalvveida pilnšļircē varētu būt nepietiekams zāļu daudzums un tad jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Adatu jāievada ādā. Spiedpoga jāiespiež pilnībā un pirms adatas izvilkšanas jātur nospiesta vismaz 10 sekundes.

Lai novērstu iespējamu slimības pārvešanu vai jebkāda veida piesārņošanu, Besremi pildspalvveida pilnšļirce jālieto vienmēr tikai vienam pacientam, pat ja adata nomainīta. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot vairāk kā divas reizes, un tā jāiznīcina 30 dienas pēc pirmās lietošanas neatkarīgi no tā, vai pildspalvveida pilnšļircē palikušas zāles.

Tukšu pildspalvveida pilnšļirci nekad nedrīkst izmantot atkārtoti, un tā jāiznīcina pareizi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 15. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese>

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ropeginterferonum alfa-2b

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,5 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļirce satur 250 mikrogramus alfa-2b ropeginterferona, mērot pēc proteīnu pamatvielas, kas atbilst 500 mikrogramiem/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, bezūdens nātrija acetātu, ledus etiķskābi, ūdeni injekcijām un benzilspirtu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

1 pildspalvveida pilnšļirce + 2 adatas injekcijām
3 pildspalvveida pilnšļirces + 6 adatas injekcijām
0,5 ml šķīdums

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās lietošanas: var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) ne ilgāk kā 30 dienas, ja pildspalvveida pilnšļirce tiek uzglabāta ar uzliktu pildspalvveida pilnšļirces vāciņu un uzglabāta ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Besremi 250 µg/0,5 ml injekcija
ropeginterferonum alfa-2b
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ropeginterferonum alfa-2b

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,5 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē satur 500 mikrogramus alfa-2b ropeginterferona, mērot pēc proteīnu pamatvielas, kas atbilst 1000 mikrogramiem/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu, polisorbātu 80, bezūdens nātrija acetātu, ledus etiķskābi, ūdeni injekcijām un benzilspirtu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
1 pildspalvveida pilnšļircē + 2 adatas injekcijām
0,5 ml šķīdums

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Derīguma termiņš pēc pirmās lietošanas: var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) ne ilgāk kā 30 dienas, ja pildspalvveida pilnšļircē tiek uzglabāta ar uzliktu pildspalvveida pilnšļirces vāciņu un uzglabāta ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1352/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Besremi 500 µg/0,5 ml injekcija
ropeginterferonum alfa-2b
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Besremi 250 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ropeginterferonum alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Besremi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Besremi lietošanas
3. Kā lietot Besremi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Besremi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Besremi un kādam nolūkam to lieto

Besremi satur aktīvo vielu alfa-2b ropeginterferonu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par interferoniem. Interferonus ražo Jūsu imūnā sistēma, lai bloķētu vēža šūnu augšanu.

Besremi lieto monoterapijā īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) ārstēšanai pieaugušajiem. Īstā policitēmija (*polycythaemia vera*) ir vēža veids, kas kaulu smadzenēs rada pārāk daudz sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm recēt).

2. Kas Jums jāzina pirms Besremi lietošanas

Nelietojiet Besremi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alfa-2b ropeginterferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas netiek kontrolēta ar zālēm;
- ja Jums ir vai ir bijuši smagi psihiski traucējumi (piemēram, depresija vai pašnāvības domas, vai ja mēģinājat sevi nogalināt);
- ja Jums nesen ir bijuši smagi sirds traucējumi (piemēram, sirdslēkme vai insults);
- ja Jums ir vai ir bijusi autoimūna slimība (piemēram, reimatoīdais artrīts, psoriāze vai iekaisīga zarnu slimība);
- ja Jums ir veikta orgānu transplantācija, un Jūs lietojat zāles, kas nomāc imūno sistēmu;
- ja Jūs lietojat telbivudīnu (zāles, ko lieto B hepatīta infekcijas ārstēšanai);
- ja Jums ir progresējoša, nekontrolēta aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība (nierēs darbojas mazāk par 15% no to normālās spējas).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Besremi lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vairogdziedzera slimība;
- ja Jums ir diabēts vai augsts asinsspiediens – ārsts var lūgt Jums izmeklēt acis;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi – ja Jūs saņemat ilgstošu Besremi terapiju, Jums regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu, kā darbojas Jūsu aknas;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;

- ja Jums ir psoriāze vai citi ādas bojājumi, jo ārstēšanas laikā ar Besremi tie var pasliktināties.

Pēc Besremi terapijas uzsākšanas, konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums rodas depresijas simptomi (piemēram, skumju, nomāktības sajūta un pašnāvības domas);
- ja Jums Besremi lietošanas laikā rodas smagas alergiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene) – ja tā notiek, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība;
- ja Jums rodas saaukstēšanās vai citi elpošanas sistēmas infekcijas simptomi (piemēram, apgrūtināta elpošana, klepus, drudzis un sāpes krūtīs);
- ja Jums rodas redzes izmaiņas – Jums tas ir jāpastāsta ārstam un nekavējoties jāizmeklē acis. Besremi terapijas laikā var rasties smagi acu bojājumi. Parasti pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jūsu redzi. Ja Jums ir veselības traucējumi, kas var izraisīt acu bojājumus, piemēram, diabēts vai augsts asinsspiediens, ārstam jāpārbauda Jūsu redze arī ārstēšanās laikā. Ja Jūsu redze pasliktinās, ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt ārstēšanu.

Lietojot interferonu saturošas zāles var rasties zobu un smaganu bojājumi, kas var izraisīt zobu zaudēšanu. Turklāt, saņemot ilgstošu ārstēšanu ar Besremi, sausums mutē var bojāt zobus un mutes gļotādu. Jums rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un regulāri jāpārbauda zobi.

Lai sasniegtu Besremi individuālo optimālo devu, būs nepieciešams zināms laiks. Ārsts izlems, vai ir nepieciešams ārstēt Jūs ar citām zālēm, lai ātri samazinātu asins šūnu skaitu un novērstu asins recekļu veidošanos un asiņošanu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, jo nav pieejama informācija par Besremi lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Besremi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Besremi, ja lietojat telbivudīnu (B hepatīta ārstēšanai), jo šo zāļu vienlaicīga lietošana paaugstina perifērās neiropātijas risku (nejūtīgums, tirpšana vai dedzinoša sajūta rokās un kājās). Pastāstiet ārstam, ja Jūs ārstē ar telbivudīnu.

Pastāstiet ārstam, it īpaši, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- teofilīns (zāles, ko lieto elpošanas sistēmas slimību, piemēram, astmas ārstēšanai);
- metadons (zāles, ko lieto sāpju vai opioīdu atkarības ārstēšanai);
- vortiooksetīns vai risperidons (zāles, ko lieto psihisku traucējumu ārstēšanai);
- pretvēža zāles, piemēram, tādas, kas pārtrauc vai palēnina asinis veidojošu šūnu augšanu kaulu smadzenēs (piemēram, hidroksikarbamīds);
- zāles, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, lai mazinātu sāpes, palīdzētu iemigt vai izraisītu nomierinošu efektu (piemēram, morfīns, midazolāms).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Besremi ietekme grūtniecības laikā nav zināma. Besremi lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, ārsts ar Jums pārrunās, vai ārstēšanās laikā ar Besremi jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Besremi izdalās mātes pienā. Ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai Jums jāpārtrauc barošana ar krūti šo zāļu lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja Besremi lietošanas laikā Jums ir reibonis, miegainība vai apjukums.

Besremi satur benzilspirtu

Šīs zāles satur 5 mg benzilspirta katrā 0,5 ml. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir aknu vai nieru slimība.

Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi)

Besremi satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Besremi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts noteiks devu individuāli Jūsu slimībai. Parastā Besremi sākuma deva ir 100 mikrogrami ik pēc 2 nedēļām. Pēc tam ārsts pakāpeniski palielinās devu, un ārstēšanas laikā devu var pielāgot.

Ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi, ārsts samazinās sākuma devu līdz 50 mikrogramiem.

Šīs zāles ir paredzētas subkutānai lietošanai, kas nozīmē, ka tās tiek injicētas audos zem ādas. Tās nedrīkst injicēt tādā ķermeņa vietā, kur āda ir kairināta, apsārtusi, ar zilumu, inficēta vai ar rētām. Ja Jūs injicēsiet šīs zāles pats, Jums tiks sniegti skaidri norādījumi par to sagatavošanu un injicēšanu. Lai novērstu infekcijas slimību nodošanu citiem cilvēkiem, Jūs nekad nedrīkstat lietot to pašu Besremi pildspalvveida pilnšļirci, ko jau lietojis kāds cits cilvēks, pat tad, ja adata tiek nomainīta.

Informācija par Besremi sagatavošanu un injicēšanu ir sniegta norādījumos par lietošanu. Izlasiet tos pirms sākat lietot Besremi.

Ja esat lietojis Besremi vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Besremi

Jums jāinjicē deva tiklīdz par to atceraties. Tomēr, ja ir pagājušas vairāk nekā 2 dienas, kopš esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet devu un injicējiet nākamo devu paredzētajā laikā. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Besremi

Nepārtrauciet Besremi lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Besremi terapijas laikā Jūs novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sirds ritma izmaiņas (kad sirds sitas ļoti ātri un nevienmērīgi);

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums, domas par sevis nogalināšanu;
- redzes zudums, ko, iespējams, var izraisīt asiņošana tīklenē (tīklene ir acs gaismas jutīgais slānis), vai tauku uzkrāšanās tīklenē vai zem tās.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- redzes zudums, ko, iespējams, var izraisīt tīkles bojājums (piemēram, asinsvadu nosprostošanās acī) vai redzes nerva bojājums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- aklums;
- elpošanas traucējumi, tai skaitā elpas trūkums, klepus un sāpes krūtīs, ko var izraisīt plaušu infiltrācija, pneimonija (plaušu infekcija), pulmonālā arteriālā hipertensija (augsts asinsspiediens asinsvados, kas nogādā asinis no sirds uz plaušām) un plaušu fibroze (plaušu slimība, kad plaušu audos veidojas rētas).

Blakusparādības ar biežumu - nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- tīkles atslāņošanās (Jums var rasties acu problēmas, tajā skaitā redzes izmaiņas).

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu veida (ko sauc par leukocītiem) un asins recēšanas šūnu (ko sauc par trombocītiem) skaita samazināšanās;
- locītavu vai muskuļu sāpes;
- gripai līdzīgi simptomi, noguruma sajūta;
- asins analīzēs: enzīma, ko sauc par gamma-glutamīltransferāzi, līmeņa paaugstināšanās.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- elpceļu infekcija, iesnas vai aizlikts deguns, sēnīšu infekcijas, gripa;
- sarkano asins šūnu skaita vai izmēra samazināšanās;
- vairogdziedzera aktivitātes palielināšanās vai samazināšanās, vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa paaugstināšanās, vairogdziedzera iekaisums;
- triglicerīdu (lipīdu veids) līmeņa paaugstināšanās asinīs, samazināta ēstgriba;
- agresīva uzvedība, depresijas sajūta, trauksmes sajūta, iemigšanas vai gulēšanas traucējumi, garastāvokļa izmaiņas, fiziskās enerģijas vai motivācijas trūkums;
- galvassāpes, reibonis, samazināta pieskāriena jūšana vai sajūta, miegainība, tirpšanas un durstīšanas sajūta;
- sausa acs;
- kapilāru (ļoti mazu asinsvadu) bojājumi organismā;
- elpošanas traucējumi;
- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā vai kuņģa traucējumi, aizcietējums, sausums mutē;
- aknu darbības traucējumi, noteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (kas parādās asins analīzēs);
- nieze, matu izkrišana, izsitumi, ādas apsārtums, psoriāze, sausa un zvīņaina āda, akne, ādas ārējā slāņa sabiezēšana, pastiprināta svīšana;
- traucējumi, ko sauc par Šēgrena sindromu, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk dziedzeriem, kas ražo šķidrumu (piemēram, asaru un siekalu dziedzeriem), artrīts, sāpes rokās un kājās, kaulu sāpes, sāpīga, pēkšņa muskuļu savilkšanās;
- drudzis, vājums, drebuļi, vispārēji veselības traucējumi, kairinājums vai apsārtums injekcijas vietā, ķermeņa masas samazināšanās;

- asins analīzēs: antivielu, ko rada organisma imūnā sistēma, rašanās; enzīma, ko sauc par laktāta dehidrogenāzi, līmeņa paaugstināšanās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- inficēšanās un atkārtota inficēšanās ar herpes vīrusa, baktēriju infekcijām;
- palielināts trombocītu skaits;
- autoimūni vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkoidoze (iekaisušu audu apgabali dažādās ķermeņa daļās);
- diabēts;
- panikas lēkme, halucinācijas (neesošu lietu redzēšana, dzirdēšana vai sajušana), stresa sajūta, nervozitāte, intereses trūkums par aktivitātēm, nakts murgi, aizkaitināmība, apjukums;
- nervu sistēmas bojājumi, migrēna, psihiskie traucējumi (veselības stāvoklis, kas ietver izmaiņas domāšanā, emocijās vai uzvedībā), redzes vai maņu traucējumi, trīcošas rokas;
- diskomforta sajūta acīs, plakstiņu ekzēma;
- dzirdes zudums, troksnis ausīs (tinnīts), griešanās sajūta (reibonis);
- sirds traucējumi, piemēram, sirds blokāde (sirds elektriskās aktivitātes traucējumi), asins recekļi sirds asinsvados, aortas vārstuļa sūce;
- augsts asinsspiediens, samazināta asins apgāde atsevišķām ķermeņa daļām, hematoma (asins uzkrāšanās zem ādas), pietvīkums;
- plaušu audu iekaisums, klepošana, deguna asiņošana, sāpes rīklē;
- kuņģa iekaisums, vēdera sienas traucējumi, gāzu uzkrāšanās zarnās, gremošanas traucējumi, sāpīga rīšana, smaganu asiņošana;
- aknu iekaisums, aknu bojājumi, palielinātas aknas;
- jutīgums pret saules gaismu, ādas lobīšanās, nagu bojājumi;
- muskuļu vājums, sāpes kaklā, sāpes cirksnī;
- urīnpūšļa iekaisums, sāpīga urinācija, pastiprināta nepieciešamība urinēt, nespēja urinēt;
- seksuāli traucējumi;
- sāpes vai nieze injekcijas vietā, jutība pret laika pārmaiņām;
- neakūta porfīrija (aknu darbības traucējumi, kad vielas, ko sauc par porfīrīniem, uzkrājas ādā un pēc saules iedarbības izraisa lokālus ādas bojājumus, piemēram, izsitumus, pūšļus, čūlas vai diskomfortu);
- asins analīzēs: urīnskābes līmeņa palielināšanās; antivielu, ko organisma imūnā sistēma veido pret sarkanajām asins šūnām, rašanās.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- bipolāri traucējumi (garastāvokļa traucējumi ar skumju un pozitīva satraukuma epizodēm), mānija (ārkārtīgs pozitīvs satraukums vai pārmērīgs entuziasms);
- kardiomiopātija (slimības, kas ietekmē sirds muskuli), stenokardija (stipras sāpes krūtīs sirds asinsvadu nosprostojuma dēļ);
- aknu mazspēja.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- idiopātiska vai trombotiska trombocitopēniska purpura (palielināta zilumu rašanās, asiņošana, samazināts trombocītu skaits, anēmija un ārkārtīgs vājums);
- miokarda išēmija (samazināta asins plūsma uz sirds muskuli).

Blakusparādības ar biežumu - nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Fogta-Kojanagi-Haradas (*Vogt-Koyanagi-Harada*) slimība (reta slimība, kas var izraisīt redzes, dzirdes zudumu un ādas pigmentāciju), smaga alerģiska reakcija;
- ādas krāsas izmaiņas;
- periodontāli (tādi, kas ietekmē smaganas) un zobu traucējumi, mēles krāsas izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par

blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V Pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Besremi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un ārējā iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atvēršanas pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) ne ilgāk kā 30 dienas, ja tā tiek glabāta ar uzliktu pildspalvveida pilnšļirces vāciņu un uzglabāta ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pildspalvveida pilnšļirce ir bojāta, šķīdums ir duļķains, tajā ir daļiņas vai pārslas vai tas ir krāsā, kas nav bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Besremi satur

- Aktīvā viela ir alfa-2b ropeginterferons.
Katra 0,5 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļirce satur 250 mikrogramus alfa-2b ropeginterferona, mērot pēc proteīnu pamatvielas, kas atbilst 500 mikrogramiem/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, benzilspirts, bezūdens nātrijs acetāts, ledus etiķskābe un ūdens injekcijām. Par benzilspirtu un nātriju skatīt 2. punktu “Besremi satur benzilspirtu” un “Besremi satur nātriju”.

Besremi ārējais izskats un iepakojums

Besremi ir šķīdums injekcijām (injekcijām) pildspalvveida pilnšļircē. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 0,5 ml šķīduma. Tas ir pieejams iepakojumos, kas satur:

- 1 pildspalvveida pilnšļirci un 2 injekciju adatas (veids: *mylife Clickfine* 8 mm)
- 3 pildspalvveida pilnšļirces un 6 injekciju adatas (veids: *mylife Clickfine* 8 mm).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas pamācība

Pirms Besremi 250 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirces lietošanas uzmanīgi izlasiet šo instrukciju. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts vai farmaceits parādīs, kā lietot pildspalvveida pilnšļirci.

Besremi 250 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirci var izmantot, lai injicētu 50, 100, 150, 200 un 250 mikrogramu devas. Lietojot devas līdz 100 mikrogramiem, to pašu pildspalvveida pilnšļirci var lietot divreiz. Ārsts Jums pateiks kāda deva Jums nepieciešama. Lūdzu, pierakstiet injicēšanas datumus un devas, kā norādījis ārsts.

Ja Jums ir nepieciešama vairāk nekā 250 mikrogramu deva, Jums ir vajadzīgas divas Besremi 250 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirces. Katrai no šīm divām pildspalvveida pilnšļircēm ir jālieto cita injekcijas vieta. Ārsts vai farmaceits izskaidros, kā lietot šīs divas pildspalvveida pilnšļirces.

Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā ledusskapī.

Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja 15 minūtes pirms injekcijas, lai ļautu tai sasniegt istabas temperatūru.

Lai veiktu injekciju, atrodiet klusu un labi apgaismotu vietu.

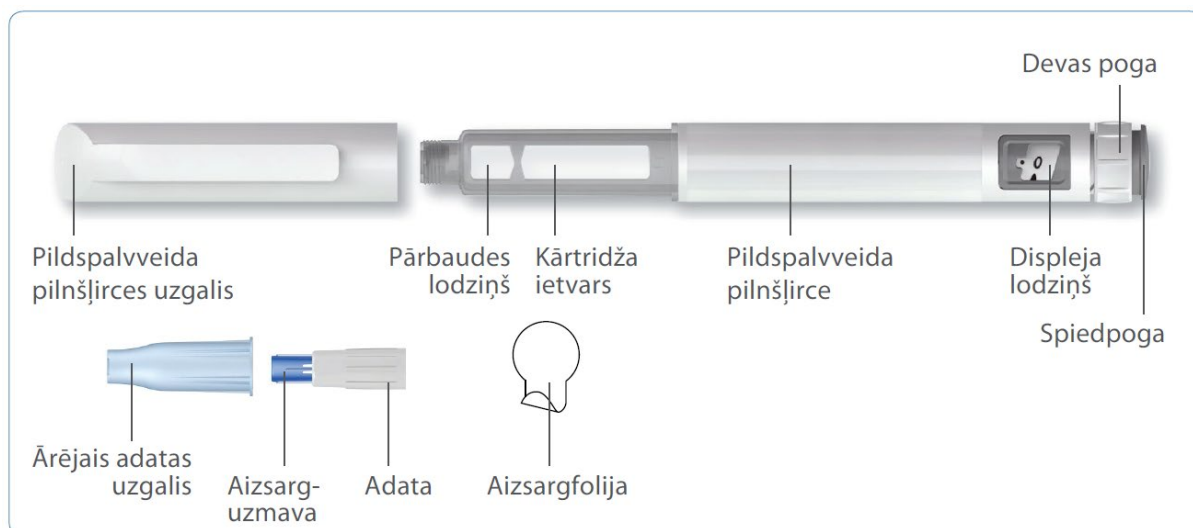
Injekcijai Jums būs nepieciešami šādi priekšmeti:

- Besremi pildspalvveida pilnšļirce;
- adata (veids: *mylife Clickfine* 8 mm);
- spirta salvēte (nav iekļauta);
- ieteicams: pašlīmējošs plāksteris (nav iekļauts).

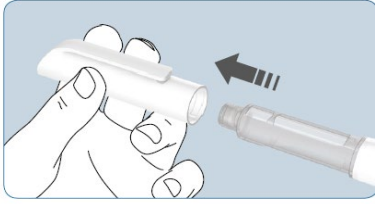
Besremi pildspalvveida pilnšļirce ir komplektā ar divām vai sešām adatām (atkarībā no iepakojuma lieluma). Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu adatu.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā šķiet bojāta. Ja jebkurā pildspalvveida pilnšļirces izmantošanas brīdī Jums liekas, ka Jūs varētu būt to sabojājis (piemēram, to nometot vai izmantojot pārmērīgu spēku), neturpiniet pildspalvveida pilnšļirces lietošanu. Paņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci un sāciet no jauna.

Besremi 250 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirces apraksts

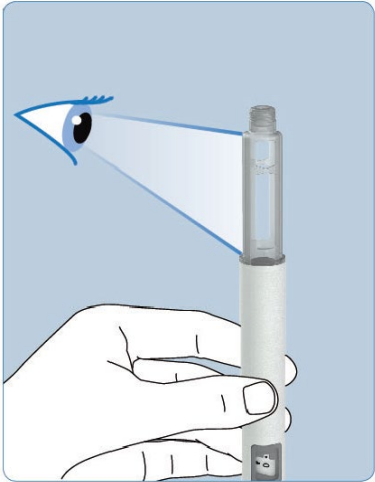


1



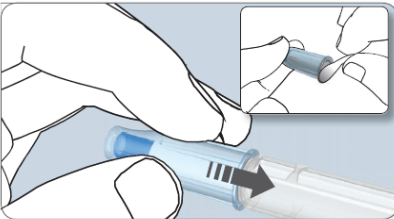
- Pirms Besremi lietošanas nomazgājiet rokas.
- Pārbaudiet, vai produktam nav beidzies derīguma termiņš.
- Noņemiet vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces.

2



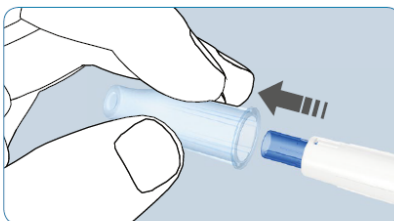
- Pārbaudiet šķīdumu caur pārbaudes lodziņu kārtreizā ietvara malās.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķīdums ir duļķains, tajā ir daļiņas vai pārslas vai tas ir krāsā, kas nav bezkrāsaina vai gaiši dzeltena.

3



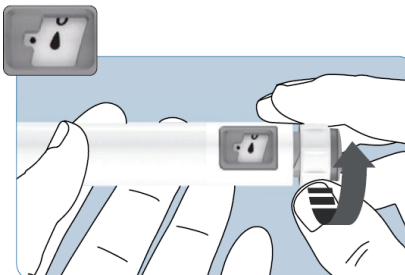
- Paņemiet jaunu adatu un noņemiet aizsargfoliju.
- Taisni uzlieciet adatu ar ārējo adatas uzgali uz pildspalvveida pilnšļirces centra, lai nepieļautu tās ieliekšanos vai salocīšanos.
- Pārliecinieties, ka tā ir stingri piestiprināta.

4



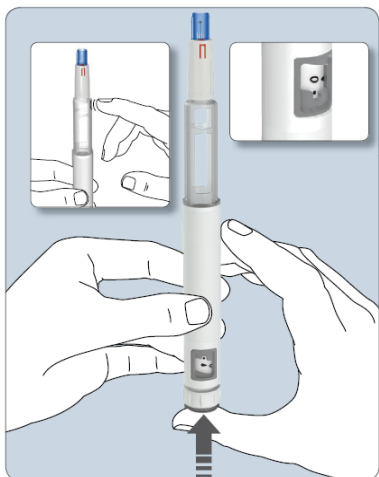
- Noņemiet ārējo adatas uzgali no adatas.
- Uzlieciet ārējo adatas uzgali atpakaļ uz adatas tikai pēc tam, kad esat injicējis zāles. Nevienā brīdī nepieskarieties adatas galam.
- Ja Jūs jau vienreiz esat lietojis Besremi 250 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirci un lietojat to otrreiz, uzreiz turpiniet ar 7. soli.
- Ja Jūs lietojat šo pildspalvveida pilnšļirci pirmo reizi, turpiniet ar pildspalvveida pilnšļirces sagatavošanu, kas aprakstīta 5. solī.

5



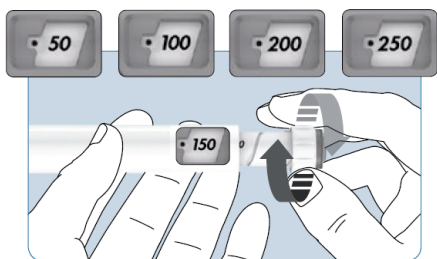
- Ja šo pildspalvveida pilnšļirci lietojat pirmo reizi, sagatavojiet pildspalvveida pilnšļirci injekcijai, pagriežot devas pogu, līdz lodziņā redzat "piliens" ikonu un punktu. "Piliens" ikonai displeja lodziņā jāatrodas pretī punktam.

6



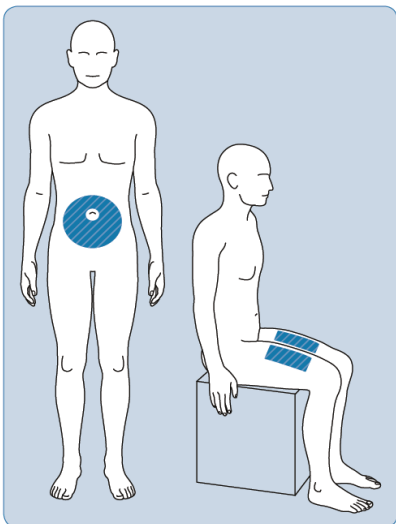
- Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu un pārliecinieties, ka displeja lodziņš ir vērsts pret Jums.
- Neturiet virzienā uz savu vai kāda cita seju.
- Viegli piesitiet pildspalvveida pilnšļircei (kārtidža ietvaram) ar pirkstiem, lai ļautu gaisa burbuļiem pacelties kārtidža ietvara augšpusē.
- Spiediet spiedpogu ar īkšķi, līdz atzīme "0" nostājas līdzās ar punktu displeja lodziņā.
- Jūs redzēsiet, kā "piliena" ikona lodziņā mainās uz "0" atzīmi, un Jūs dzirdēsiet nelielus klikšķus, kad poga kustēsies.
- Jums ir jāredz adatas galā parādāmie šķidrumsa pilienu.
- Ja Jūs neredzat pilienu adatas galā, atkārtojiet 5. un 6. soli līdz sešām reizēm, līdz parādās piliens.
- Ja neredzat pilienu pēc septītās reizes, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

7



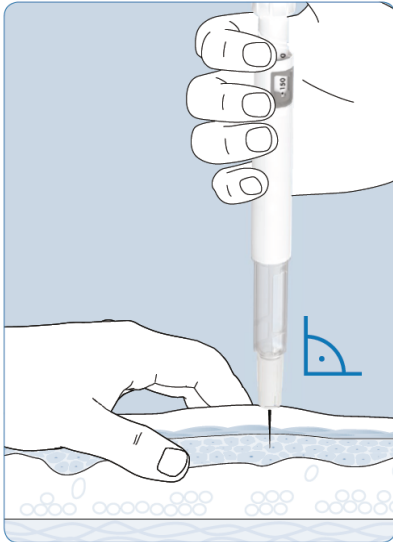
- Iestatiet devu, ko ārsts Jums ieteicis, griežot devas pogu, līdz ir redzama parakstītā deva. Atlasītajai devai jāatrodas līdzās punktam un devas displeja lodziņam. Ja nepieciešams, labojiet devu, pagriežot devas pogu.
- Ja nespējat sasniegt nepieciešamo devas iestatījumu, pagriežot devas pogu, Jūsu pildspalvveida pilnšļircē, iespējams, nav palicis pietiekošs daudzums zāļu. Nelietojiet papildu spēku. Tā vietā paņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.

8



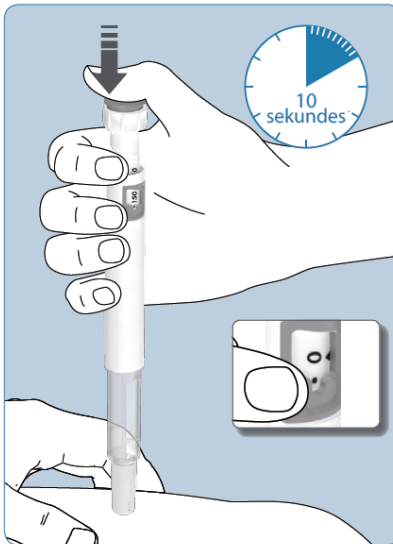
- Pirms injekcijas dezinficējiet ādu injekcijas zonā, izmantojot spirta salveti.
- Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet vietai nožūt.
- Jums jāinjicē zāles subkutāni (zem ādas). Ārsts Jums pateiks, kur Jums tās jāinjicē.
- Iespējamās injekcijas vietas ir vēders (vairāk nekā piecu centimetru attālumā no nabas) vai augšstilbs.
- Ja Jums ir nepieciešams lietot divas pildspalvveida pilnšļirces, katrai no šīm pildspalvveida pilnšļircēm lietojiet citu injekcijas vietu (piemēram, labā un kreisā vēdera puse vai labais un kreisais augšstilbs).
- Neinjicēt ādā, kas ir kairināta, apsārtusi, ar zilumu, inficēta vai ar rētām.

9



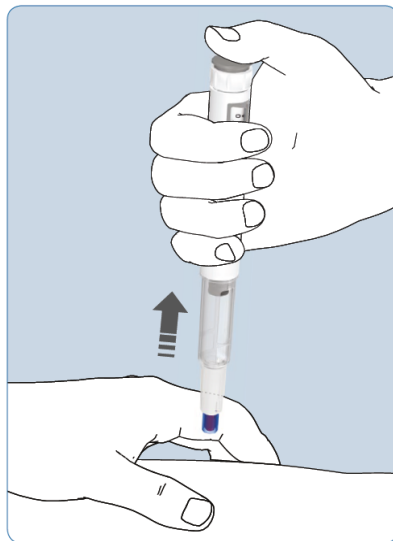
- Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai injekcijas laikā būtu redzams displeja lodziņš un etiķete.
- Starp īkšķi un rādītājpirkstu izveidojiet ādas kroku. Ar nelielu spiedienu ievadiet adatu 90 grādu leņķī, līdz adatas zilā aizsarguzmava vairs nav redzama.

10



- Spiediet spiedpogu uz leju līdz galam, līdz atzīme "0" nostājas līdzās punktam displeja lodziņā.
- Kad injekcija būs pabeigta, pārstās skanēt klusā klikšķa skaņa.
- Turiet spiedpogu nospiestu uz leju un gaidiet vismaz 10 sekundes pirms izvelkat adatu. Injekcijas laikā nepaceliet vai nepārvietojiet pildspalvveida pilnšļirci.

11

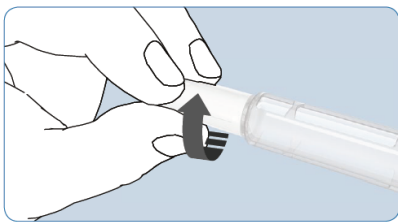


- Uzmanīgi izvelciet adatu no ādas.
- Saglabājiet injekcijas vietu tīru, līdz nelielā injekcijas brūce ir aizvērusies. Ja nepieciešams, uzlieciet pašlīmējošu plāksteri.

Piezīme.

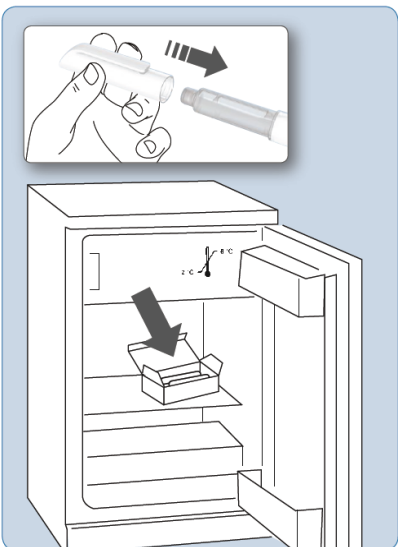
- Zilā aizsarguzmava automātiski bloķējas un tagad redzamais sarkanais bloķēšanās indikators nosedz adatu Jūsu aizsardzībai. Ja tas tā nav, lūdzu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.
- Pēc adatas izvilkšanas, uz ādas var palikt neliels šķidruma piliens. Šī piliena parādīšanās ir normāla parādība, un tas nenozīmē, ka Jūs esat ievadījis pārāk mazu devu.

12



- Noskrūvējiet adatu un likvidējiet to piemērotā veidā.

13



- Stingri uzlieciet vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.

Pildspalvveida pilnšļirces atkārtota lietošana:

- ārsts Jums pateiks, vai Jūs varat lietot pildspalvveida pilnšļirci otrai injekcijai. Šādā gadījumā ievietojiet pildspalvveida pilnšļirci atpakaļ ārējā iepakojumā un uzglabājiet to ledusskapī līdz nākamajai lietošanas reizei. Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci pēc 30 dienām.

Pildspalvveida pilnšļirces un adatas likvidēšana:

- likvidējiet pildspalvveida pilnšļirci un adatu saskaņā ar vietējiem noteikumiem vai, kā norādījis ārsts vai farmaceits.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Besremi 500 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ropeginterferonum alfa-2b

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Besremi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Besremi lietošanas
3. Kā lietot Besremi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Besremi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Besremi un kādam nolūkam to lieto

Besremi satur aktīvo vielu alfa-2b ropeginterferonu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par interferoniem. Interferonus rada Jūsu imūnā sistēma, lai bloķētu vēža šūnu augšanu.

Besremi lieto monoterapijā īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) ārstēšanai pieaugušajiem. Īstā policitēmija (*polycythaemia vera*) ir vēža veids, kas kaulu smadzenēs rada pārāk daudz sarkano asins šūnu, balto asins šūnu un trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm recēt).

2. Kas Jums jāzina pirms Besremi lietošanas

Nelietojiet Besremi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret alfa-2b ropeginterferonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vairogdziedzera slimība, kas netiek kontrolēta ar zālēm;
- ja Jums ir vai ir bijuši smagi psihiski traucējumi (piemēram, depresija vai pašnāvības domas, vai ja mēģinājat sevi nogalināt);
- ja Jums nesen ir bijušas smagas sirds problēmas (piemēram, sirdslēkme vai insults);
- ja Jums ir vai ir bijusi autoimūna slimība (piemēram, reimatoīdais artrīts, psoriāze vai iekaisīga zarnu slimība);
- ja Jums ir veikta orgānu transplantācija, un Jūs lietojat zāles, kas nomāc imūno sistēmu;
- ja Jūs lietojat telbivudīnu (zāles, ko lieto B hepatīta infekcijas ārstēšanai);
- ja Jums ir progresējusi, nekontrolēta aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība (nierēs darbojas mazāk par 15% no to normālās spējas).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Besremi lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vairogdziedzera slimība;
- ja Jums ir diabēts vai augsts asinsspiediens – ārsts var lūgt Jums veikt acu pārbaudi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi – ja Jūs saņemat ilgstošu Besremi terapiju, Jums regulāri jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu, kā darbojas Jūsu aknas;
- ja Jums ir nieru problēmas;

- ja Jums ir psoriāze vai citas ādas problēmas, jo ārstēšanas laikā ar Besremi tās var pasliktināties;

Pēc Besremi terapijas sākšanas, konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums rodas depresijas simptomi (piemēram, skumju, nomāktības sajūta un pašnāvības domas);
- ja Jums Besremi lietošanas laikā rodas smagas alergiskas reakcijas pazīmes (piemēram, apgrūtināta elpošana, sēkšana vai nātrene) – ja tā notiek, Jums nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība;
- ja Jums rodas saaukstēšanās vai citas elpošanas sistēmas infekcijas simptomi (piemēram, apgrūtināta elpošana, klepus, drudzis un sāpes krūtīs);
- ja Jums rodas redzes izmaiņas – Jums tas ir jāpastāsta ārstam un jāveic tūlītēja acu pārbaude. Besremi terapijas laikā var rasties smagas acu problēmas. Parasti pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs Jūsu redzi. Ja Jums ir veselības problēmas, kas var izraisīt acu problēmas, piemēram, diabēts vai augsts asinsspiediens, Jūsu ārstam jāpārbauda Jūsu redze arī ārstēšanās laikā. Ja Jūsu redze pasliktinās, ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt Jūsu ārstēšanu.

Lietojot interferonu saturošas zāles var rasties zobu un smaganu bojājumi, kas var izraisīt zobu zaudēšanu. Turklāt, saņemot ilgstošu ārstēšanu ar Besremi, sausums mutē var bojāt zobus un mutes gļotādu. Jums rūpīgi jātīra zobi divas reizes dienā un jāveic regulāras zobu pārbaudes.

Būs nepieciešams zināms laiks, lai sasniegtu Besremi individuālo optimālo devu. Jūsu ārsts izlems, vai ir nepieciešams ārstēt Jūs ar citām zālēm, lai ātri samazinātu asins šūnu skaitu un novērstu asins recekļu veidošanos un asiņošanu.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, jo nav pieejama informācija par Besremi lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Besremi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Besremi, ja lietojat telbivudīnu (B hepatīta ārstēšanai), jo šo zāļu vienlaicīga lietošana palielina perifērās neiropātijas risku (nejūtīgums, tirpšana vai dedzinoša sajūta rokās un kājās). Pastāstiet ārstam, ja Jūs ārstē ar telbivudīnu.

Pastāstiet ārstam, it īpaši, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

- teofilīnu (zāles, ko lieto elpošanas sistēmas slimību, piemēram, astmas ārstēšanai);
- metadonu (zāles, ko lieto sāpju vai opioīdu atkarības ārstēšanai);
- vortiooksetīnu vai risperidonu (zāles, ko lieto psihisku traucējumu ārstēšanai);
- pretvēža zāles, piemēram, tādas, kas pārtrauc vai palēnina asinis veidojošu šūnu augšanu kaulu smadzenēs (piemēram, hidroksikarbamīds);
- zāles, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu, lai mazinātu sāpes, palīdzētu iemigt vai radītu nomierinošu efektu (piemēram, morfīns, midazolāms).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Besremi ietekme grūtniecības laikā nav zināma. Besremi lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jūsu ārsts ar Jums pārrunās, vai ārstēšanās laikā ar Besremi jālieto efektīva kontracepcija.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Besremi izdalās mātes pienā. Jūsu ārsts Jums palīdzēs izlemt, vai Jums jāpārtrauc barošana ar krūti šo zāļu lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, ja Besremi lietošanas laikā Jums ir reibonis, miegainība vai apjukums.

Besremi satur benzilspirtu

Katros 0,5 ml šīs zāles satur 5 mg benzilspirta. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas. Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir aknu vai nieru slimība.

Tas nepieciešams tāpēc, ka organismā var uzkrāties liels daudzums benzilspirta un izraisīt blakusparādības (ko sauc par “metabolisko acidozi”).

Besremi satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Besremi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts noteiks devu individuāli Jūsu slimībai. Parastā Besremi sākuma deva ir 100 mikrogrami ik pēc 2 nedēļām. Pēc tam ārsts pakāpeniski palielinās devu, un ārstēšanas laikā devu var pielāgot. Ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi, ārsts samazinās sākuma devu līdz 50 mikrogramiem.

Šīs zāles ir paredzētas subkutānai lietošanai, kas nozīmē, ka tās tiek injicētas audos zem ādas. Tās nedrīkst injicēt tādā ķermeņa vietā, kur āda ir kairināta, apsārtusi, ar zilumu, inficēta vai ar rētām. Ja Jūs injicēsiet šīs zāles pats, Jums tiks sniegti skaidri norādījumi par to sagatavošanu un injicēšanu. Lai novērstu infekcijas slimību nodošanu citiem cilvēkiem, Jūs nekad nedrīkstat lietot to pašu Besremi pildspalvveida pilnšļirci, ko jau lietojis kāds cits cilvēks, pat tad, ja adata tiek nomainīta.

Informācija par Besremi sagatavošanu un injicēšanu ir sniegta norādījumos par lietošanu. Izlasiet tos pirms sākat lietot Besremi.

Ja esat lietojis Besremi vairāk nekā noteikts

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Besremi

Jums jāinjicē deva tikko kā par to atceraties. Tomēr, ja ir pagājušas vairāk nekā 2 dienas, kopš esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet devu un injicējiet nākamo devu, kad tā ir paredzēta. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ja pārtraucat lietot Besremi

Nepārtrauciet Besremi lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Besremi terapijas laikā Jūs novērojat kādu no šīm nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sirds ritma izmaiņas (kad sirds sitas ļoti ātri un nevienmērīgi);

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums, domas par sevis nogalināšanu;
- redzes zudums, ko, iespējams, var izraisīt asiņošana tīklenē (tīklene ir acs gaismas jutīgais slānis), vai tauku uzkrāšanās tīklenē vai zem tās.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- redzes zudums, ko, iespējams, var izraisīt tīkles bojājums (piemēram, asinsvadu nosprostošanās acī) vai optiskā nerva bojājums.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- aklums;
- elpošanas traucējumi, tai skaitā elpas trūkums, klepus un sāpes krūtīs, ko var izraisīt plaušu infiltrācija, pneimonija (plaušu infekcija), pulmonālā arteriālā hipertensija (augsts asinsspiediens asinsvados, kas nogādā asinis no sirds uz plaušām) un plaušu fibroze (plaušu slimība, kad plaušu audos veidojas rētas).

Blakusparādības ar biežumu - nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- tīkles atslāņošanās (Jums var rasties acu problēmas, tajā skaitā redzes izmaiņas).

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu veida (ko sauc par leikocītiem) un asins recēšanas šūnu (ko sauc par trombocītiem) skaita samazināšanās;
- locītavu vai muskuļu sāpes;
- gripai līdzīgi simptomi, noguruma sajūta;
- asins analīzēs: enzīma, ko sauc par gamma-glutamīltransferāzi, līmeņa palielināšanās.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- elpceļu infekcija, iesnas vai aizlikts deguns, sēnīšu infekcijas, gripa;
- sarkano asins šūnu skaita vai izmēra samazināšanās;
- vairogdziedzera aktivitātes palielināšanās vai samazināšanās, vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmeņa palielināšanās, vairogdziedzera iekaisums;
- triglicerīdu (lipīdu veids) līmeņa palielināšanās asinīs, samazināta apetīte;
- agresīva uzvedība, nomākuma sajūta, trauksmes sajūta, problēmas ar iemigšanu vai gulēšanu, garastāvokļa izmaiņas, ķermeņa enerģijas vai motivācijas trūkums;
- galvassāpes, reibonis, samazināta pieskāriena jūšana vai sajūta, miegainība, tirpšanas un durstīšanas sajūta;
- sausums acīs;
- kapilāru (ļoti mazu asinsvadu) bojājumi organismā;
- elpošanas traucējumi;
- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā vai kuņģa traucējumi, aizcietējums, sausums mutē;
- aknu darbības traucējumi, noteiktu aknu enzīmu līmeņa palielināšanās (kas parādās asins analīzēs);
- nieze, matu izkrišana, izsitumi, ādas apsārtums, psoriāze, sausa un zvīņaina āda, akne, ādas ārējā slāņa sabiezēšana, pastiprināta svīšana;
- traucējumi, ko sauc par Šēgrena sindromu, kad organisma imūnā sistēma uzbrūk dziedzeriem, kas ražo šķidrumu (piemēram, asaru un siekalu dziedzeriem), artrīts, sāpes rokās un kājās, kaulu sāpes, sāpīga, pēkšņa muskuļu savilkšanās;
- drudzis, vājums, drebuļi, vispārējas veselības problēmas, kairinājums vai apsārtums injekcijas vietā, ķermeņa masas samazināšanās;

- asins analīzēs: antivielu, ko rada organisma imūnā sistēma, rašanās; enzīma, ko sauc par laktāta dehidrogenāzi, līmeņa paaugstināšanās.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- inficēšanās un atkārtota inficēšanās ar herpes vīrusa, baktēriju infekcijām;
- palielināts trombocītu skaits;
- autoimūni vairogdziedzera darbības traucējumi, sarkoidoze (iekaisušu audu apgabali dažādās ķermeņa daļās);
- diabēts;
- panikas lēkme, halucinācijas (neesošu lietu redzēšana, dzirdēšana vai sajušana), stresa sajūta, nervozitāte, intereses trūkums par aktivitātēm, naktsmurgi, aizkaitināmība, apjukums;
- nervu sistēmas bojājumi, migrēna, psihiskie traucējumi (veselības stāvoklis, kas ietver pārmaiņas domāšanā, emocijās vai uzvedībā), redzes vai maņu traucējumi, trīcošas rokas;
- diskomforta sajūta acīs, plakstiņu ekzēma;
- dzirdes zudums, troksnis ausīs (tinnīts), griešanās sajūta (reibonis);
- sirds traucējumi, piemēram, sirds blokāde (sirds elektriskās aktivitātes traucējumi), asins recekļi sirds asinsvados, aortas vārstuļa sūce;
- augsts asinsspiediens, samazināta asins apgāde atsevišķām ķermeņa daļām, hematoma (asins uzkrāšanās zem ādas), pietvīkums;
- plaušu audu iekaisums, klepošana, deguna asiņošana, sāpes rīklē;
- kuņģa iekaisums, vēdera sienas traucējumi, gāzu uzkrāšanās zarnās, gremošanas traucējumi, sāpīga rīšana, smaganu asiņošana;
- aknu iekaisums, aknu bojājumi, palielinātas aknas;
- jutīgums pret saules gaismu, ādas lobīšanās, nagu bojājumi;
- muskuļu vājums, sāpes kaklā, sāpes cirksnī;
- urīnpūšļa iekaisums, sāpīga urinācija, pastiprināta nepieciešamība urinēt, nespēja urinēt;
- seksuāli traucējumi;
- sāpes vai nieze injekcijas vietā, jutība pret laika pārmaiņām;
- neakūta porfīrija (aknu darbības traucējumi, kad vielas, ko sauc par porfīrīniem, uzkrājas ādā un pēc saules iedarbības izraisa lokālus ādas bojājumus, piemēram, izsitumus, pūšļus, čūlas vai diskomfortu);
- asins analīzēs: urīnskābes līmeņa palielināšanās; antivielu, ko organisma imūnā sistēma veido pret sarkanajām asins šūnām, rašanās.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- bipolāri traucējumi (garastāvokļa traucējumi ar skumju un pozitīva satraukuma epizodēm), mānija (ārkārtīgs pozitīvs satraukums vai pārmērīgs entuziasms);
- kardiomiopātija (slimības, kas ietekmē sirds muskuli), stenokardija (stipras sāpes krūtīs sirds asinsvadu nosprostojuma dēļ);
- aknu mazspēja.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- idiopātiska vai trombotiska trombocitopēniska purpura (palielināta zilumu rašanās, asiņošana, samazināts trombocītu skaits, anēmija un ārkārtīgs vājums);
- miokarda išēmija (samazināta asins plūsma uz sirds muskuli).

Blakusparādības ar biežumu - nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Fogta-Kojanagi-Haradas (*Vogt-Koyanagi-Harada*) slimība (reta slimība, kas var izraisīt redzes, dzirdes zudumu un ādas pigmentāciju), smaga alerģiska reakcija;
- ādas krāsas izmaiņas;
- periodontāli (tādi, kas ietekmē smaganas) un zobu traucējumi, mēles krāsas izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par

blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V Pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Besremi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un ārējā iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atvēršanas pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C) ne ilgāk kā 30 dienas, ja tā tiek glabāta ar uzliktu pildspalvveida pilnšļirces vāciņu un uzglabāta ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka pildspalvveida pilnšļirce ir bojāta, šķīdums ir duļķains, tajā ir daļiņas vai pārslas vai tas ir citā rāsā, kas nav bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Besremi satur

- Aktīvā viela ir alfa-2b ropeginterferons.
Katra 0,5 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļirce satur 500 mikrogramus alfa-2b ropeginterferona, mērot pēc proteīnu pamatvielas, kas atbilst 1000 mikrogramiem/ml.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, benzilspirts, bezūdens nātrijs acetāts, ledus etiķskābe un ūdens injekcijām. Par benzilspirtu un nātriju skatīt 2. punktu “Besremi satur benzilspirtu” un “Besremi satur nātriju”.

Besremi ārējais izskats un iepakojums

Besremi ir šķīdums injekcijām (injekcijām) pildspalvveida pilnšļircē. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 0,5 ml šķīduma. Tas ir pieejams iepakojumos, kas satur 1 pildspalvveida pilnšļirci un 2 injekciju adatas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas pamācība

Pirms Besremi 500 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirces lietošanas uzmanīgi izlasiet šo instrukciju. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts vai farmaceits parādīs, kā lietot pildspalvveida pilnšļirci.

Besremi 500 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirci var izmantot, lai injicētu 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 un 500 mikrogramu devas. Lietojot devas līdz 250 mikrogramiem, to pašu pildspalvveida pilnšļirci var lietot divreiz.

Ārsts Jums pateiks kāda deva Jums nepieciešama. Lūdzu, pierakstiet injicēšanas datumus un devas, kā norādījis ārsts.

Uzglabājiet pildspalvveida pilnšļirci ārējā iepakojumā ledusskapī.

Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja 15 minūtes pirms injekcijas, lai ļautu tai sasniegt istabas temperatūru.

Lai veiktu injekciju, atrodiet klusu un labi apgaismotu vietu.

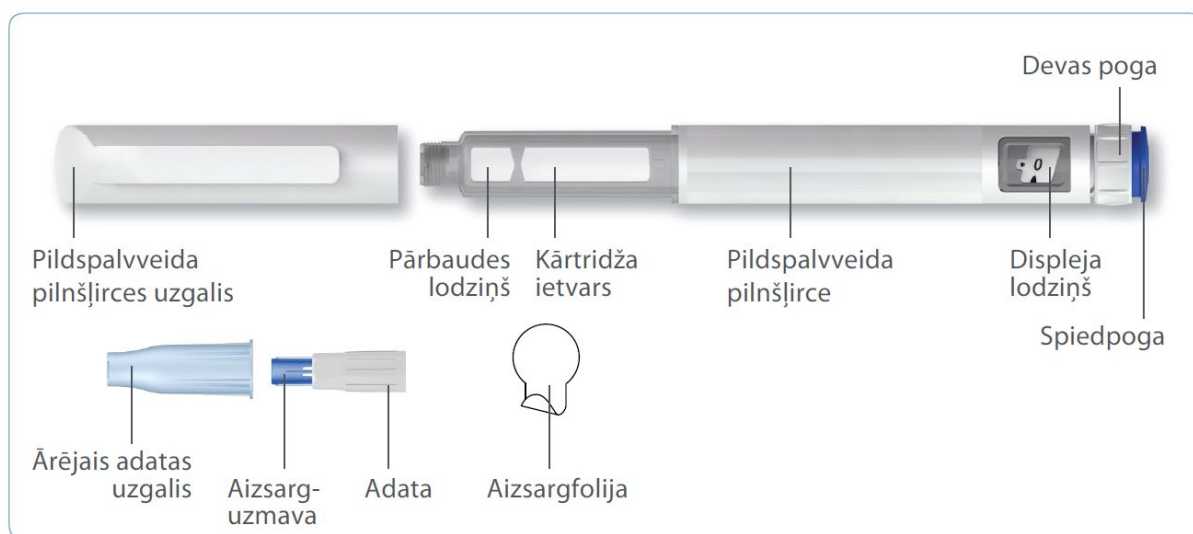
Lai veiktu injekciju, Jums būs nepieciešami šādi priekšmeti:

- Besremi pildspalvveida pilnšļirce;
- adata (veids: mylife Clickfine 8 mm) ;
- spirta salvete (nav iekļauta);
- ieteicams: pašlīmējošs plāksteris (nav iekļauts).

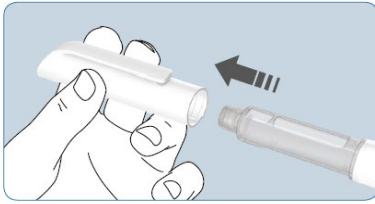
Besremi pildspalvveida pilnšļirce ir komplektā ar divām adatām. Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu adatu.

Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā šķiet bojāta. Ja jebkurā pildspalvveida pilnšļirces izmantošanas brīdī Jums liekas, ka Jūs varētu būt to sabojājis (piemēram, to nometot vai izmantojot pārmērīgu spēku), neturpiniet pildspalvveida pilnšļirces lietošanu. Paņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci un sāciet no jauna.

Besremi 500 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirces apraksts

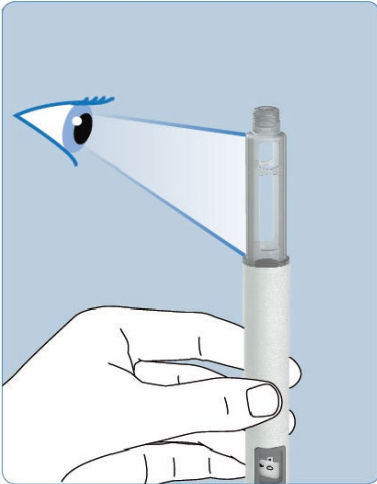


1



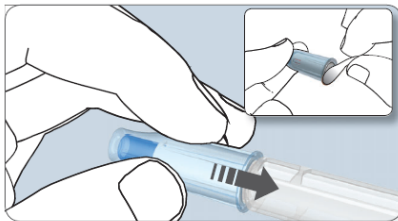
- Pirms Besremi lietošanas nomazgājiet rokas.
- Pārbaudiet, vai produktam nav beidzies derīguma termiņš.
- Noņemiet vāciņu no pildspalvveida pilnšļirces.

2



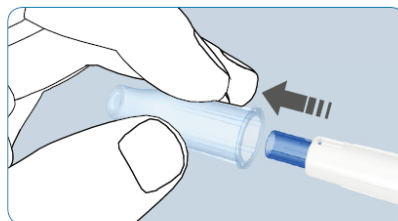
- Pārbaudiet šķīdumu caur pārbaudes lodziņu kārtidža ietvara malās.
- Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja šķīdums ir duļķains, tajā ir daļiņas vai pārslas vai tas ir krāsā, kas nav bezkrāsaina vai gaiši dzeltena.

3



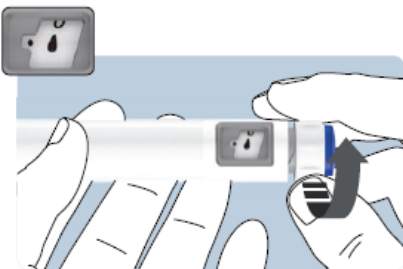
- Paņemiet jaunu adatu un noņemiet aizsargfoliju.
- Taisnā veidā uzlieciet adatu ar ārējo adatas uzgali uz pildspalvveida pilnšļirces centra, lai nepieļautu tās ieliekšanos vai salocīšanos.
- Pārlicinieties, ka tā ir stingri piestiprināta.

4



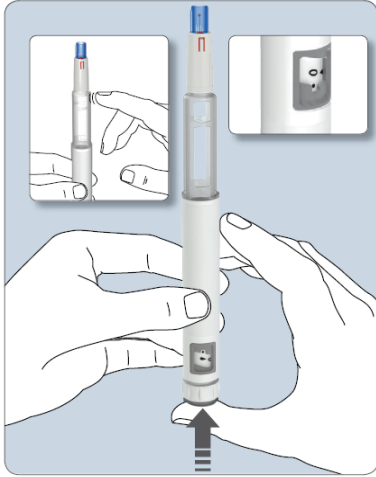
- Noņemiet ārējo adatas uzgali no adatas.
- Uzlieciet ārējo adatas uzgali atpakaļ uz adatas tikai pēc tam, kad esat injicējis zāles.
- Nevienā brīdī nepieskarities adatas galam.
- Ja Jūs jau vienreiz esat lietojis Besremi 500 mikrogramu pildspalvveida pilnšļirci, uzreiz turpiniet ar 7. soli.
- Ja Jūs lietojat šo pildspalvveida pilnšļirci pirmo reizi, turpiniet ar pildspalvveida pilnšļirces sagatavošanu, kas aprakstīta 5. solī.

5



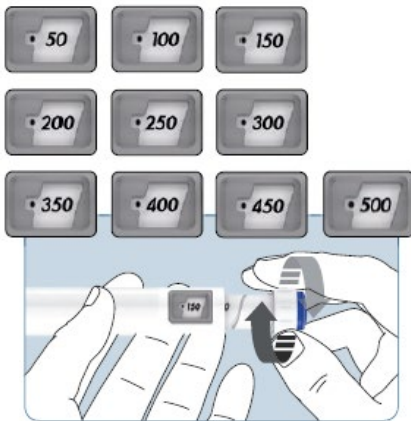
- Ja šo pildspalvveida pilnšļirci lietojat pirmo reizi, sagatavojiet pildspalvveida pilnšļirci injekcijai, pagriežot devas pogu, līdz lodziņā redzat "piliena" ikonu un punktu. "Piliena" ikonai displeja lodziņā jāatrodas pretī punktam.

6



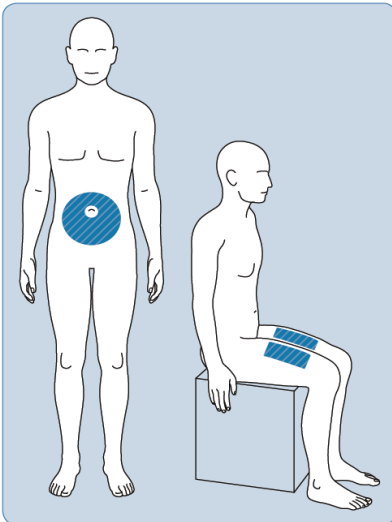
- Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu un pārliecinieties, ka displeja lodziņš ir vērsts pret Jums.
- Neturiet virzienā uz savu vai kāda cita seju.
- Viegli piesitiet pildspalvveida pilnšļirci (kārtidža ietvaram) ar pirkstiem, lai ļautu gaisa burbuļiem pacelties kārtidža ietvara augšpusē.
- Spiediet spiedpogu ar īkšķi, līdz atzīme “0” nostājas līdzās ar punktu displeja lodziņā.
- Jūs redzēsiet, kā “piliena” ikona lodziņā mainās uz “0” atzīmi, un Jūs dzirdēsiet nelielus klikšķus, kad poga kustēsies.
- Jums ir jāredz adatas galā parādāmie šķidrums pilienu.
- Ja Jūs neredzat pilienu adatas galā, atkārtojiet 5. un 6. soli līdz sešām reizēm, līdz parādās piliens.
- Ja neredzat pilienu pēc septiņām reizēm, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

7



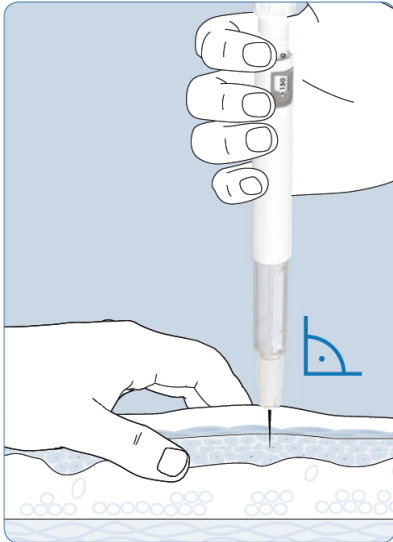
- Iestatiet devu, ko ārsts Jums ieteicis, griežot devas pogu, līdz ir redzama parakstītā deva. Atlasītajai devai jāatrodas līdzās punktam un devas displeja lodziņam. Ja nepieciešams, labojiet devu, pagriežot devas pogu.
- Ja nespējat sasniegt nepieciešamo devas iestatījumu, pagriežot devas pogu, Jūsu pildspalvveida pilnšļircē, iespējams, nav palicis pietiekošs daudzums zāļu. Nelietojiet papildus spēku. Tā vietā paņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.

8



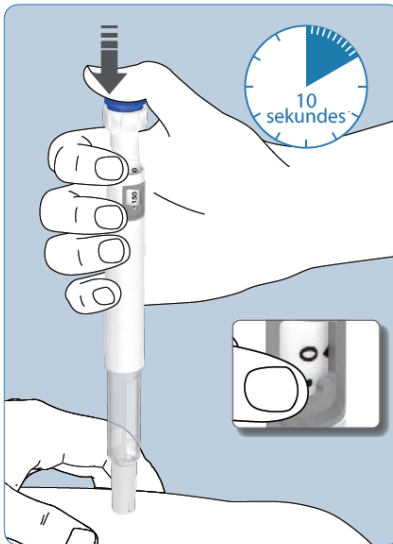
- Pirms injekcijas dezinficējiet ādu injekcijas zonā, izmantojot spirta salveti.
- Pirms zāļu injicēšanas ļaujiet vietai nožūt.
- Jums jāinjicē zāles subkutāni (zem ādas). Ārsts Jums pateiks, kur Jums tās jāinjicē.
- Iespējamās injekcijas vietas ir vēders (vairāk nekā piecu centimetru attālumā no nabas) vai augšstilbs.
- Ja Jums ir nepieciešams lietot divas pildspalvveida pilnšļirces, katrai no šīm pildspalvveida pilnšļircēm lietojiet citu injekcijas vietu (piemēram, labā un kreisā vēdera puse vai labais un kreisais augšstilbs).
- Neinjicēt ādā, kas ir kairināta, apsārtusi, ar zilumu, inficēta vai ar rētām.

9



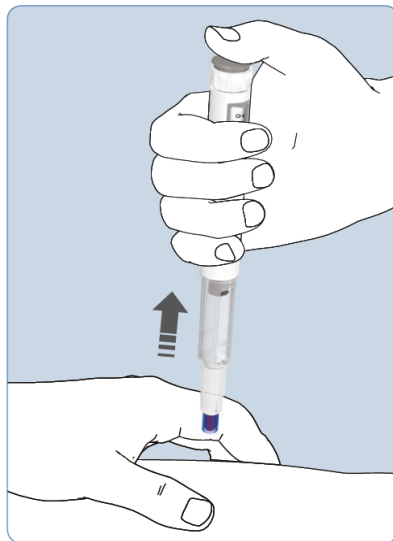
- Turiet pildspalvveida pilnšļirci tā, lai injekcijas laikā būtu redzams displeja lodziņš un etiķete.
- Starp īkšķi un rādītājpirkstu izveidojiet ādas kroku.
- Ar nelielu spiedienu ievietojiet adatu 90 grādu leņķī, līdz adatas zilā aizsarguzmava vairs nav redzama.

10



- Spiediet spiedpogu uz leju līdz galam, līdz atzīme "0" nostājas līdzās ar punktu displeja lodziņā.
- Kad injekcija būs pabeigta, pārstās skanēt klusā klikšķa skaņa.
- Turiet spiedpogu nospiestu uz leju un gaidiet vismaz 10 sekundes pirms izvelkat adatu.
- Injekcijas laikā nepaceliet vai nepārvietojiet pildspalvveida pilnšļirci.

11

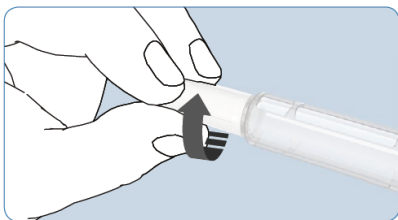


- Uzmanīgi izvelciet adatu no ādas.
- Saglabājiet injekcijas vietu tīru, līdz nelielā injekcijas brūce ir aizvērusies. Ja nepieciešams, uzlieciet pašlīmējošu plāksteri.

Piezīme.

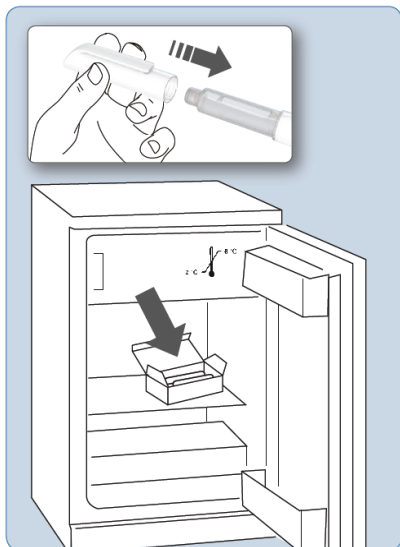
- Zilā aizsarguzmava automātiski bloķējas un tagad redzamais sarkanais bloķēšanās indikators nosedz adatu Jūsu aizsardzībai. Ja tas tā nav, lūdzu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.
- Pēc adatas izvilkšanas, uz ādas var palikt neliels šķidrums piliens. Šī piliena parādīšanās ir normāla parādība, un tas nenozīmē, ka Jūs esat ievadījis pārāk mazu devu.

12



- Noskrūvējiet adatu un likvidējiet to piemērotā veidā.

13



- Stingri uzlieciet vāciņu atpakaļ uz pildspalvveida pilnšļirces.

Pildspalvveida pilnšļirces atkārtota lietošana:

- ārsts Jums pateiks, vai Jūs varat lietot pildspalvveida pilnšļirci otrai injekcijai. Šādā gadījumā ievietojiet pildspalvveida pilnšļirci atpakaļ ārējā iepakojumā un uzglabājiet to ledusskapī līdz nākamajai lietošanas reizei. Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci pēc 30 dienām.

Pildspalvveida pilnšļirces un adatas likvidēšana:

- likvidējiet pildspalvveida pilnšļirci un adatu saskaņā ar vietējiem noteikumiem vai, kā norādījis ārsts vai farmaceits.