

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov ropeginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza, ktorá zodpovedá 500 mikrogramom/ml.

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov ropeginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza, ktorá zodpovedá 1 000 mikrogramom/ml.

Sila indikuje množstvo podielu ropeginterferónu alfa-2b v interferóne alfa-2b bez toho, aby sa brala do úvahy pegylácia.

Ropiginterferón alfa-2b je kovalentný konjugát bielkoviny interferónu alfa-2b vytvorený bunkami *Escherichia coli* technológiou rekombinantnej DNA, s metoxypolyetylén glykolovou (mPEG) časťou.

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s účinnosťou inej pegylovanej alebo nepegylovanej bielkoviny z rovnakej terapeutickej skupiny (pozri časť 5.1).

Pomocná látka so známym účinkom

Každé naplnené pero obsahuje 10 mg benzylalkoholu na 1 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (injekcia).

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Besremi je indikovaný dospelým ako monoterapia na liečbu polycytémie vera bez symptomatickej splenomegálie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou tohto ochorenia.

Dávkovanie

Titračná fáza

Dávka sa titruje individuálne s odporúčanou začiatočnou dávkou 100 mikrogramov (alebo 50 mikrogramov u pacientov, ktorí sú na inej cytoreduktívnej liečbe). Táto dávka sa má postupne zvyšovať o 50 mikrogramov každé dva týždne (pri paralelnej, inej cytoreduktívnej liečbe sa má postupne znižovať, podľa toho čo je vhodné), kým sa nedosiahne stabilizácia hematologických parametrov (hematokrit < 45 %, krvné doštičky < 400 x 10⁹/l a leukocyty < 10 x 10⁹/l). Maximálna odporúčaná jednorazová dávka je 500 mikrogramov, ktorá sa podáva každé dva týždne. Ako záchranná liečba na normalizáciu hyperviskozity krvi môže byť potrebná flebotómia.

Udržiavacia fáza

Dávka, pri ktorej sa dosiahla stabilizácia hematologických parametrov, sa má zachovať a podávať v dvojtýždennom intervale počas minimálne 1,5 roka. Po tom sa dávka môže upraviť a/alebo sa môže interval podávania predĺžiť až na štyri týždne, podľa toho, podľa toho, čo je pre daného pacienta vhodné.

Ak sa počas liečby rozvinú nežiaduce udalosti, podávaná dávka sa má znížiť, alebo sa liečba musí dočasne prerušiť, kým sa nežiaduce udalosti zmiernia; následne sa má liečba znovu začať s nižšou dávkou, než bola dávka, ktorá zapríčinila nežiaduce udalosti.

Ak sa pozoruje zvýšenie hematologických parametrov (hematokrit, krvné doštičky, leukocyty), dávka a/alebo interval podávania sa musí individuálne upraviť.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s kompenzovanou cirhózou (t. j. Child-Pugh A) sa preukázal ako bezpečný iný liek s obsahom pegylovaného interferónu alfa (pegylovaný interferón alfa-2a). U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky ropeginterferónu alfa-2b.

Používanie interferónu alfa sa nehodnotilo u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (t. j. Child-Pugh B alebo C) a je u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ropeginterferónom alfa-2b sa pozorovali zvýšené hladiny pečeňových enzýmov. Keď je nárast pečeňových enzýmov progresívny a trvalý, je potrebné znížiť dávku. Ak je nárast pečeňových enzýmov progresívny a klinicky významný napriek zníženiu dávky, alebo ak sa vyskytnú dôkazy hepatálnej dekompenzácie, liečbu je potrebné prerušiť (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetický profil iných liekov s obsahom interferónu alfa (pegylovaný interferón alfa-2a a pegylovaný interferón alfa-2b) sa hodnotil u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (GFR 60-89 ml/min) alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 30-59 ml/min) nie je potrebná úprava dávky ropeginterferónu alfa-2b. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15-29 ml/min) sa odporúča znížená začiatočná dávka 50 mikrogramov ropeginterferónu alfa-2b. Ropoginterferón alfa-2b je kontraindikovaný u pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (GFR <15 ml/min) (pozri časť 4.3).

Starší pacienti

U starších pacientov nie sú na začiatku liečby nevyhnutné úpravy odporúčanej dávky ropeginterferónu alfa-2b (pozri časť 5.2).

Obézni pacienti alebo pacienti s podváhou

Farmakokinetický profil ropeginterferónu alfa-2b nebol u obéznych pacientov ani u pacientov s podváhou stanovený. U týchto pacientov nemožno odporučiť úpravu dávky ropeginterferónu alfa-2b.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Besremi u detí a dospelých neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie. Tento liek je určený na dlhodobú liečbu a môže ho podávať lekár, zdravotná sestra, člen rodiny alebo pacient, ak je vyškolený na podávanie subkutánnych injekcií s naplneným perom. Majú sa dodržiavať pokyny na použitie uvedené v písomnej informácii.

Odporúčané miesto vpichu je koža na stehne alebo na bruchu okrem oblasti do 5 cm okolo pupka. Nepodávajte do oblasti, kde je koža podráždená, sčervenená, pomliaždená, infikovaná alebo zjazvená. Pero sa dá upraviť na podávanie dávok v 50 mikrogramových intervaloch v rozmedzí od 50 do 250 mikrogramov alebo 50 až 500 mikrogramov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Už existujúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolované konvenčnou liečbou
- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu
- Závažné, už existujúce kardiovaskulárne ochorenie (t. j. nekontrolovaná hypertenzia, kongestívne zlyhanie srdca (\geq NYHA trieda 2), závažná srdcová arytmia, signifikantná stenóza koronárnych artérií, nestabilná *angina pectoris*) alebo nedávna cievna mozgová príhoda alebo infarkt myokardu
- Anamnéza alebo prítomnosť autoimunitného ochorenia
- Príjemcovia transplantátu na imunosupresívnej liečbe
- Kombinácia s telbivudínom (pozri časť 4.5)
- Dekompenzovaná cirhóza pečene (Child-Pugh B alebo C)
- Konečné štádium ochorenia obličiek (GFR < 15 ml/min)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Fáza s titráciou dávky

Odporúčané dávkovanie ropeginterferónu alfa-2b pre titračnú fázu (pozri časť 4.2) má v porovnaní s hydroxykarbamidom za následok predĺženie dosiahnutia individuálnej optimálnej dávky. V klinických štúdiách s polycytémiou vera sa koniec priemernej individuálnej titračnej fázy ropeginterferónu alfa-2b dosiahol približne po 3,7 mesiacoch, v prípade hydroxykarbamidu išlo približne o 2,6 mesiaca liečby. Preto sa u pacientov, u ktorých je nutné začiatkové zníženie kvôli zvýšenému krvnému obrazu na prevenciu trombózy a krvácania, môžu preferovať iné produkty (napr. hydroxykarbamid).

Počas titračnej fázy nemusí byť plne vytvorená účinnosť znižovania kardiovaskulárneho a tromboembolického rizika existujúceho ochorenia. Pacientov je potrebné dôsledne sledovať, najmä počas titračnej fázy. Je potrebné robiť pravidelné úplné krvné obrázky vrátane stanovenia úrovne hematokritu, počtu leukocytov a trombocytov, a to aj po stanovení individuálnej optimálnej dávky. Flebotómia môže byť nevyhnutná ako záchranná liečba na normalizáciu hyperviskozity krvi.

Endokrinný systém

Pred liečbou ropeginterferónom alfa-2b je potrebné liečiť a kontrolovať akékoľvek už existujúce ochorenie štítnej žľazy konvenčnou liečbou (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa počas liečby ropeginterferónom alfa-2b vyvinú príznaky indikujúce dysfunkciu štítnej žľazy, sa majú vyhodnotiť hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Ak možno hladiny TSH kontrolovať v normálnom rozsahu, liečba môže pokračovať.

Diabetes mellitus saporozoval pri iných liekoch s obsahom interferónu alfa (pozri časť 4.8). Pacienti s touto diagnózou, ktorých nemožno účinne kontrolovať liekmi, nemajú začínať liečbu ropeginterferónom alfa-2b. Pacienti, u ktorých sa počas liečby rozvinie toto ochorenie a nemožno ho liekmi kontrolovať, majú liečbu ropeginterferónom alfa-2b ukončiť.

Centrálny nervový systém (CNS)

Počas klinického vývojového programu sa u niektorých pacientov liečených ropeginterferónom alfa-2b pozorovali účinky na CNS, najmä depresia (pozri časť 4.8). Ďalšie účinky na CNS vrátane samovražedných myšlienok, pokusu o samovraždu, agresivity, bipolárnej poruchy, mánie a zmätenosti sa pozorovali pri iných liekoch s obsahom interferónu alfa. U pacientov sa majú starostlivo sledovať akékoľvek symptómy psychiatrických porúch a v prípade, že sa takéto príznaky objavia, ošetrujúci lekár má zvážiť liečbu. Ak sa psychiatrické symptómy zhoršia, liečbu ropeginterferónom alfa-2b sa odporúča prerušiť. Ropoginterferón alfa-2b sa nesmie podávať pacientom so závažnými psychiatrickými poruchami, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä so závažnou depresiou, samovražednými myšlienkami alebo pokusmi o samovraždu (pozri časť 4.3).

Kardiovaskulárny systém

Liečba interferónom alfa sa spájala so srdcovými príhodami vrátane kardiomyopatie, infarktu myokardu, fibrilácie predsiení a ischemickými poruchami koronárnych artérií (pozri časť 4.8). Pacientov s už existujúcimi kardiovaskulárnymi poruchami alebo s kardiovaskulárnymi poruchami v anamnéze je potrebné počas liečby ropeginterferónom alfa-2b starostlivo sledovať. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo u pacientov, ktorí v nedávnej minulosti prekonalí cievnu mozgovú príhodu alebo infarkt myokardu (pozri časť 4.3).

Dýchacia sústava

Poruchy dýchania, ako je pľúcna infiltrácia, pneumonitída, pneumónia alebo pľúcna arteriálna hypertenzia, sa zriedkavo pozorovali u pacientov liečených interferónom alfa (pozri časť 4.8). Pacientov, u ktorých sa vyvinú respiračné príznaky, je potrebné dôkladne sledovať a ak je to nutné, liečba ropeginterferónom alfa-2b sa má prerušiť.

Zrakový systém

V prípade pacientov liečených interferónom alfa sa zriedkavo pozorovali závažné ochorenia očí, ako je retinopatia, retinálna hemorágia, retinálne exsudáty, odlúčenie sietnice a oklúzia retinálnej artérie alebo žily, ktoré môžu mať za následok oslepnutie (pozri časť 4.8). Pacienti majú pred a počas liečby ropeginterferónom alfa-2b absolvovať očné vyšetrenie, a to najmä tí pacienti, ktorých retinopatia je spojená s ochorením, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Každý pacient, ktorý zaznamenal zhoršenie alebo stratu zraku alebo mal iné očné príznaky, má ísť okamžite na očné vyšetrenie. Prerušenie liečby ropeginterferónom alfa-2b sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa objavia nové ochorenia očí alebo sa ochorenia očí zhoršia.

Akútna precitlivosť

Závažné akútne reakcie z precitlivosti (napr. žihľavka, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia) sa zriedkavo pozorovali v súvislosti pri iných liekoch s obsahom interferónu alfa. Ak sa vyskytnú, liečba ropeginterferónom alfa-2b sa musí prerušiť a okamžite sa musí začať vhodná liečba. Prechodné vyrážky si nevyžadujú prerušenie liečby.

Funkcia pečene

Liečba interferónom alfa sa spájala s hepatotoxicitou charakterizovanou potenciálne významným zvýšením pečenej enzýmov. Zlyhanie pečene u pacientov infikovaných vírusom hepatitídy C sa hlásilo pri iných liekoch s obsahom interferónu alfa (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených ropeginterferónom alfa-2b sa pozorovali zvýšenia hladín ALT (≥ 3 -násobok horného limitu normálu), AST (≥ 3 -násobok horného limitu normálu), GGT (≥ 3 -násobok horného limitu normálu) a bilirubínu (> 2 -násobok horného limitu normálu). Tieto zvýšenia boli najčastejšie prechodné a vyskytovali sa počas prvého roku liečby.

Ochorenia pečene a abnormálne pečenej laboratórne parametre sa hlásili u pacientov po dlhodobej liečbe ropeginterferónom alfa-2b (pozri časť 4.8). Pečenej enzýmy a funkcia pečene sa majú u pacientov dlhodobo liečených ropeginterferónom alfa-2b pravidelne kontrolovať. Liečbu ropeginterferónom alfa-2b je potrebné prerušiť, ak je nárast úrovni pečenej enzýmov napriek zníženiu dávky progresívny a klinicky významný. U pacientov, u ktorých sa počas liečby vyskytli dôkazy hepatálnej dekompenzácie, je potrebné liečbu ropeginterferónom alfa-2b prerušiť. Ropoginterferón alfa-2b je kontraindikovaný u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene (pozri časť 4.3).

Funkcia obličiek

Bez ohľadu na začiatkovú dávku alebo stupeň poruchy funkcie obličiek sa majú pacienti sledovať. Ak počas liečby renálna funkcia klesá, liečba ropeginterferónom alfa-2b sa má prerušiť. Ropoginterferón alfa-2b je kontraindikovaný u pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek (pozri časť 4.3).

Zubné a periodontálne choroby

Zubné a periodontálne choroby, ktoré môžu viesť k strate zubov, sa hlásili pri iných liekoch s obsahom interferónu alfa (pozri časť 4.8). Okrem toho môže mať sucho v ústach počas dlhodobej liečby ropeginterferónom alfa-2b škodlivý účinok na zuby a sliznice ústnej dutiny. Pacienti si majú starostlivo čistiť zuby dvakrát denne a pravidelne absolvovať stomatologické prehliadky.

Ochorenia kože

Použitie ropeginterferónu alfa-2b súvisí s kožnými ochoreniami (pruritus, alopecia, vyrážka, erytém, psoriáza, xeroderma, aknéiformná dermatitída, hyperkeratóza, hyperhidróza). V prípade výskytu alebo zhoršenia týchto kožných ochorení sa musí zvážiť ukončenie liečby.

Pomocné látky

Besremi obsahuje benzylalkohol.

Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Besremi obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Predpokladá sa, že do metabolizmu ropeginterferónu alfa-2b sú zapojené enzýmy proteínového katabolizmu. Účasť transportných proteínov v absorpcii, distribúcii a eliminácii ropeginterferónu alfa-2b nie je známa. Preukázalo sa, že interferón alfa ovplyvňuje aktivitu izoenzýmov CYP1A2 a CYP2D6 cytochrómu P450 (CYP).

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s ropeginterferónom alfa-2b.

Interakčné štúdie s inými liekmi s obsahom pegylovaného interferónu alfa

Súbežné podávanie pegylovaného interferónu alfa-2a s telbivudínom u pacientov s hepatítidou B zvýšilo riziko vzniku periférnej neuropatie. Kombinovaná liečba s telbivudínom a ropeginterferónom alfa-2b je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Pri podávaní 180 mikrogramov pegylovaného interferónu alfa-2a raz týždenne počas 4 týždňov u zdravých mužov sa neprejavili žiadne účinky na farmakokinetické profily mefenytoínu, dapsónu, debrizokvínu a tolbutamidu, čo naznačuje, že pegylovaný interferón alfa-2a nemá vplyv na *in vivo* metabolickú aktivitu izoenzýmov 3A4, 2C9, 2C19 a 2D6 cytochrómu P450 (CYP). V tej istej štúdii sa pozorovalo 25 % zvýšenie AUC teofylínu (substrát CYP1A2), čo dokazuje, že pegylovaný interferón alfa-2a je inhibítorom aktivity CYP1A2.

Súbežné podávanie pegylovaného interferónu alfa-2b nepreukázalo významnú interakciu s tolbutamidom (substrátom CYP2C9), midazolamom (substrátom CYP3A4), dapsónom (N-acetyltransferázovým substrátom) a viedlo k miernemu zvýšeniu expozície kofeínu (substrát CYP1A2) a dezipramínu (substrát CYP2D6).

Preto sa musí venovať pozornosť podávaniu ropeginterferónu alfa-2b spolu so substrátmi CYP1A2, a to najmä s tými, ktoré majú úzke terapeutické rozpätie, ako je teofylín alebo metadón. Podobne sa odporúča opatrnosť pri substrátoch CYP2D6 (napr. vortioxetín, risperidón) v kombinácii s ropeginterferónom alfa-2b. Ropoginterferón alfa-2b môže inhibovať aktivitu CYP1A2 a CYP2D6, a tak zvyšovať koncentrácie týchto liekov v krvi.

Pri súbežnom podávaní s liekmi metabolizovanými prostredníctvom CYP2C9/19, CYP3A4 alebo N-acetyltransferázou nie sú nutné úpravy dávky ropeginterferónu alfa-2b.

Pri podávaní ropeginterferónu alfa-2b v kombinácii s inými potenciálne myelosupresívnymi/chemoterapeutickými látkami je nutná opatrnosť.

Narkotiká, hypnotiká alebo sedatíva sa musia pri súbežnom podávaní s ropeginterferónom alfa-2b podávať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v fertílno m veku/antikoncepcia u žien

Ženy v fertílno m veku musia počas liečby ropeginterferónom alfa-2b používať účinnú antikoncepciu, pokiaľ sa s lekárom nedohodnú inak.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití interferónu alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Keďže ropeginterferón alfa-2b môže mať rovnaký účinok, Besremi sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertílno m veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ropeginterferón alfa-2b vylučuje do materského mlieka. Riziko u novorodencov/detí nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit' liečbu liekom Besremi sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku liečby ropeginterferónom alfa-2b na fertilitu žien alebo mužov.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Besremi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa počas liečby Besremi vyskytnú závraty, somnolencia alebo halucinácie (pozri časť 4.8), sa majú vyhýbať vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami sú leukopénia (20,2 %), trombocytopénia (18,5 %), artralgia (13,5 %), únava (12,4 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (11,2 %), ochorenie podobné chrípke (11,2 %), myalgia (10,7 %), anémia (9,6 %), zvýšená alanínaminotransferáza (8,4 %), neutropénia (7,9 %), pyrexia (7,9 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (7,3 %), pruritus (6,8 %), bolesť v končatinách (6,7 %), alopecia (6,7 %), bolesť hlavy (6,2 %), hnačka (5,7 %), reakcia v mieste podania injekcie (5,6 %), triaška (5,1 %) a závrat (5,1 %).

Závažné nežiaduce účinky sú depresia (1,1 %), fibrilácia predsiení (1,1 %) a akútna stresová porucha (0,6 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

V klinických štúdiách so 178 dospelými pacientmi s polycytémiou vera sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou ropeginterferónom alfa-2b. Nežiaduce reakcie sú uvedené v zozname podľa triedy orgánového systému a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) alebo neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov)).

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	<i>časté</i>	infekcie dýchacích ciest, chrípka, rinitída, plesňová kožná infekcia
	<i>menej časté</i>	orálny herpes, herpes zoster, orálna kandidóza, sinusitída, oesofageálna kandidóza, vulvovaginálna mykotická infekcia, hordeolum, onychomykóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>veľmi časté</i>	leukopénia, trombocytopénia
	<i>časté</i>	pancytopénia, neutropénia, anémia
Poruchy imunitného systému	<i>menej časté</i>	sarkoidóza
	<i>veľmi zriedkavé</i>	idiopatická alebo trombotická trombocytopenická purpura [#]
	<i>neznáme</i>	Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm [#] , akútne reakcie z precitlivenosti ^{#**}
Poruchy endokrinného systému	<i>časté</i>	hypotyreóza, hypertyreóza, tyreoiditída
	<i>menej časté</i>	Basedowova choroba, diabetes mellitus [#]
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>časté</i>	hypertriglyceridémia, znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	<i>časté</i>	depresia, agresivita [#] , insomnia, úzkosť, zmeny nálady, výkyvy nálady, poruchy nálady
	<i>menej časté</i>	pokus o samovraždu [#] , samovražedné predstavy [#] , stav zmätenosti [#] , akútna stresová porucha, halucinácie, emočná úzkosť, nervozita, nočná mora, podráždenosť
	<i>zriedkavé</i>	bipolárna porucha [#] , mánia [#]

Poruchy nervového systému	<i>časté</i>	bolesť hlavy, závrat, hypoestézia, somnolencia, parestézia
	<i>menej časté</i>	polyneuropatia, periférna motorická neuropatia, radikulopatia, migréna, mentálna porucha, tremor, aura
Poruchy oka	<i>časté</i>	suché oči
	<i>menej časté</i>	retinálna hemorágia [#] , retinálne exsudáty [#] , porucha videnia, znížená zraková ostrosť, rozmazané videnie, okulárny diskomfort, ekzém očných viečok
	<i>zriedkavé</i>	retinopatia [#] , optická neuropatia [#] , oklúzia retinálnej artérie [#] , oklúzia retinálnej žily [#]
	<i>veľmi zriedkavé</i>	slepota [#]
	<i>neznáme</i>	odlúčenie sietnice [#]
Poruchy ucha a labyrintu	<i>menej časté</i>	hluchota, tinitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>časté</i>	átriálna fibrilácia
	<i>menej časté</i>	infarkt myokardu [#] , átrioventrikulárna blokáda, intrakardiálny trombus, nedovieravosť aortálnej chlopne, kardiovaskulárna porucha
	<i>zriedkavé</i>	kardiomyopatia [#] , angina pectoris [#]
	<i>veľmi zriedkavé</i>	myokardiálna ischemia [#]
Poruchy ciev	<i>časté</i>	mikroangiopatia
	<i>menej časté</i>	Raynaudov fenomén, hypertenzia, hematóm, návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<i>časté</i>	dyspnoe
	<i>menej časté</i>	pneumonitída, kašeľ, epistaxis, podráždenie hrdla
	<i>veľmi zriedkavé</i>	infiltrácia pľúc [#]
	<i>neznáme</i>	pulmonárna fibróza [#] , pneumónia [#] , pulmonárna arteriálna hypertenzia ^{#*}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<i>časté</i>	hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha, zápcha, abdominálna distenzia, sucho v ústach
	<i>menej časté</i>	gastritída, porucha abdominálnej steny, flatulencia, častá stolica, odynofágia, krvácanie z ďasien
	<i>neznáme</i>	poruchy zubov [#] , periodontálne ochorenie [#]
Poruchy pečene a žlčových ciest	<i>veľmi časté</i>	zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
	<i>časté</i>	porucha pečene, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi
	<i>menej časté</i>	hepatotoxicita, toxická hepatitída, hepatomegália, neakútne porfýria
	<i>zriedkavé</i>	zlyhanie pečene [#]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<i>časté</i>	pruritus, alopecia, vyrážka, erytém, psoriáza, xeroderma, akneiformná dermatitída, hyperkeratóza, hyperhidróza, suchá koža
	<i>menej časté</i>	fotosenzitívna reakcia, exfoliácia kože, dystrofia nechťov
	<i>neznáme</i>	strata pigmentu kože [#]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<i>veľmi časté</i>	artralgia, myalgia
	<i>časté</i>	Sjögrenov syndróm, artritída, bolesť v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, bolesť kostí, svalové spazmy
	<i>menej časté</i>	svalová slabosť, bolesť šije, bolesť slabín
Poruchy obličiek a močových ciest	<i>menej časté</i>	hemoragická cystitída, dysúria, urgentné močenie, retencia moču
Poruchy	<i>menej časté</i>	erektilná dysfunkcia, hematospermia

reprodukčného systému a prsníkov		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<i>veľmi časté</i>	ochorenie podobné chrípke, únava
	<i>časté</i>	pyrexia, reakcia v mieste podania injekcie, asténia, triaška, celkové zhoršenie fyzického zdravotného stavu, erytém v mieste podania injekcie
	<i>menej časté</i>	bolesť v mieste podania injekcie, pruritus v mieste podania injekcia, precitlivosť na zmeny počasia
	<i>neznáme</i>	hyperpigmentácia jazyka [#]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<i>časté</i>	prítomnosť protilátok proti štítnej žľaze, zvýšená hladina tyreostimulačného hormónu, zvýšenie telesnej teploty, pozitívne antinukleárne protilátky, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zníženie telesnej hmotnosti
	<i>menej časté</i>	zvýšený počet trombocytov, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, pozitívny Coombsov test

[#]Hlásené ako nežiaduce reakcie počas liečby inými liekmi s obsahom interferónu alfa.

*Informácie pre triedu liekov s obsahom interferónu, pozri nižšie pľúcna arteriálna hypertenzia.

**napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia alebo anafylaxia.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Veľmi časté nežiaduce reakcie

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vrátane počtu pacientov, miery incidencie, stupňa závažnosti, potreby prispôsobenia dávky a výsledku) hlásené počas klinického vývojového programu ropeginterferónu alfa-2b sú zhrnuté v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Najčastejšie nežiaduce reakcie počas liečby ropeginterferónom alfa-2b.

ADR >10 % PT	N (%) N = 178	IR	Stupeň intenzity CTCAE ≥3 N (%)	Znížená dávka N (%)	Liečivý produkt prerušený N (%)	Liečivý produkt ukončený N (%)	Zotavený N (%)
Leukopénia	36 (20,2 %)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.r.	8 (22,2)
Trombocytopénia	33 (18,5 %)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.r.	6 (18,2)
Artralgia	24 (13,5 %)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Únava	22 (12,4 %)	6,6	n.r.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Zvýšená gama-glutamyl-transferáza	20 (11,2 %)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.r.	n.r.	4 (20,0)
Ochorenie podobné chrípke	20 (11,2 %)	4,9	n.r.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.r.	10 (50,0)
Myalgia	19 (10,7 %)	3,5	n.r.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.r.	9 (47,4)

Nehlásili sa nežiaduce reakcie CTCAE 5. stupňa (smrť) pre tieto preferované termíny; 1 AE 4. stupňa (život ohrozujúce alebo s trvalými následkami) boli hlásené pre zvýšenú gama-glutamyltransferázu. Skratky: CTCAE – kritériá spoločnej terminológie pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events), nehl. – nehlásené, ADR – nežiaduce reakcie; PT – preferovaný termín; IR – miera incidencie priemerných nežiaducich udalostí na 100 pacientov za rok; N – počet pacientov.
N (%) počet a percentuálny podiel pacientov s daným nežiaducim účinkom

Gastrointestinálne poruchy

Gastrointestinálne poruchy sa hlásili pri iných liekoch s obsahom interferónu alfa a hlásili sa u 15,7 % pacientov liečených ropeginterferónom alfa-2b. Najčastejšie gastrointestinálne poruchy hlásené v týchto štúdiách boli hnačka (5,1 %; miera incidencie: 2,8 [udalostí/100 pacientov ročne]) a nauzea (4,5 %, miera incidencie: 1,2 [udalostí/100 pacientov ročne]).

CNS

V klinickom vývojovom programe ropeginterferónu alfa-2b sa vyskytli dva prípady závažnej depresie (1,1 %, miera incidencie: 0,4 udalostí/100 pacientov ročne). Po trvalom ukončení liečby týmto liekom sa pacienti úplne zotavili. Jeden pacient, u ktorého sa vyskytla závažná akútna stresová porucha (0,6 %, miera incidencie: 0,2 udalostí/100 pacientov ročne) so stredne závažnou intenzitou, sa úplne zotavil po znížení dávky ropeginterferónu alfa-2b. Po podaní interferónu alfa sa hlásili účinky na CNS vrátane pokusov o samovraždu, samovražedných myšlienok, agresivity, bipolárnej poruchy, mánie a zmätenosti (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárny systém

Počas liečby ropeginterferónom alfa-2b sa u dvoch pacientov vyskytli tri prípady atriálnej fibrilácie (1,1 %, miera incidencie: 0,3 udalostí/100 pacientov ročne) s intenzitou 1. až 3. stupňa. Liečba ropeginterferónom alfa-2b pokračovala a pacienti dostali vhodné lieky na liečbu týchto udalostí. Pacienti sa z dvoch udalostí zotavili; jedna udalosť v čase hodnotenia stále pretrvávala.

Dýchacia sústava

Po podaní interferónu alfa sa hlásili prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti sa hlásili v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

Zrakový systém

V súvislosti s interferónom alfa sa hlásili závažné poruchy zraku, ako je retinopatia, krvácanie do sietnice, retinálne exsudáty, odlúčenie sietnice a oklúzia retinálnej artérie alebo žily (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas programu klinickej štúdie sa hlásil jeden prípad náhodného predávkovania s ropeginterferónom alfa-2b. Pacient dostal 10-násobne vyššiu odporúčanú začiatočnú dávku a počas troch dní sa u neho vyvinuli symptómy podobné chrípke, ktoré sa vyhodnotili ako nezávažné. Pacient sa úplne zotavil po podaní paracetamolu a dočasnom prerušení liečby ropeginterferónom alfa-2b.

Pre tento liek neexistuje žiadne antidotum. V prípade predávkovania sa odporúča starostlivé sledovanie pacienta a v prípade potreby symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, interferóny, ATC kód: L03AB15

Rpeginterferón alfa-2b je rekombinantný interferón alfa-2b konjugovaný s dvojramenným mPEG so stupňom substitúcie 1 mol polyméru/mol proteínu. Priemerná molekulová hmotnosť je približne 60 kDa, z ktorej tvorí časť PEG približne 40 kDa.

Mechanizmus účinku

Interferón alfa patrí do skupiny interferónov typu I, ktoré vykazujú svoje bunkové účinky naviazaním sa na transmembránový receptor nazývaný receptor interferónu alfa (IFNAR). Väzba na IFNAR iniciuje následnú signálnu dráhu prostredníctvom aktivácie kináz, najmä Janusovej kinázy 1 (JAK1) a tyrozínkinázy 2 (TYK2) a potrebná signálu a transkripčného aktivátora (STAT) proteínov. Nukleárna translokácia proteínov STAT riadi odlišné programy expície génov a vykazuje rôzne bunkové účinky. Zistilo sa, že interferón alfa má inhibičný účinok na proliferáciu hematopoetických a fibroblastových progenitorových buniek kostnej drene a antagonizuje pôsobenie rastových faktorov a iných cytokínov, ktoré majú úlohu vo vývoji myelofibrózy. Tieto účinky sa môžu spájať s terapeutickými účinkami interferónu alfa pri polycytémii vera.

Ďalej sa preukázalo, že interferón alfa je u pacientov s polycytémiou vera schopný znížiť zaťaženie mutantnou alelou *JAK2V617F* (bodová mutácia V617F v JAK2 kináze je charakteristickým znakom polycytémie vera a je prítomná u približne 95 % pacientov).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Otvorená randomizovaná štúdia III. fázy (PROUD-PV) hodnotila účinnosť a bezpečnosť ropeginterferónu alfa-2b u 254 dospelých pacientov s polycytémiou vera v porovnaní s hydroxykarbamidom (randomizácia 1:1). Pacienti boli stratifikovaní na základe predchádzajúcej expozície hydroxykarbamidu, veku pri skríningu (≤ 60 alebo > 60 rokov) a prítomnosti tromboembolických udalostí v minulosti. Charakteristiky populácie štúdie sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Charakteristiky pacientov pri skríningu v štúdií PROUD-PV.

	Skupina liečená ropeginterferónom alfa-2b (n = 127)	Kontrolná skupina (n = 127)
Vek Roky*	58,5 \pm 10,81	57,9 \pm 13,10
Pohlavie Ženy n (%) Muži n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Rasa Biela n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Trvanie PV (mesiace)*	12,6 \pm 24,70	15,7 \pm 25,65
Zát'az' alelou <i>JAK2V617F</i> (%)*	41,9 \pm 23,49	42,8 \pm 24,14
Hematologické parametre Hematokrit (%)* Trombocyty ($10^9/l$)* Leukocyty ($10^9/l$)*	47,8 \pm 5,22 537,7 \pm 273,08 11,5 \pm 4,76	48,6 \pm 5,39 516,8 \pm 254,43 11,9 \pm 4,88
Prítomnosť splenomegálie Nie n (%) Áno n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*hodnoty sú priemer \pm SD.

Pacienti predtým neliečení hydroxykarbamidom (n = 160) alebo liečení hydroxykarbamidom (n = 94) boli randomizovaní na podávanie ropeginterferónu alfa-2b alebo hydroxykarbamidu. Dávka sa postupne zvyšovala v závislosti od odpovede ochorenia a znášanlivosti (ropeginterferón alfa-2b, od 50 do 500 mikrogramov podávaných subkutánne každé dva týždne). Priemerná dávka po 12 mesiacoch liečby bola 382 (\pm 141) mikrogramov pri ropeginterferóne alfa-2b.

Odpoveď ochorenia (definovaná ako hematokrit < 45 % bez flebotómie [najmenej 3 mesiace od poslednej flebotómie], trombocyty $< 400 \times 10^9/l$ a leukocyty $< 10 \times 10^9/l$ po 12 mesiacoch liečby) bola 43,1 % [53/123 pacientov] v ramene s ropeginterferónom alfa-2b po 12 mesiacoch liečby.

Do otvorenej štúdie rozšírenej IIIb. fázy (CONTINUATION-PV) bolo zaradených 169 dospelých pacientov s polycytémiou vera, ktorí predtým dokončili štúdiu PROUD-PV, na vyhodnotenie dlhodobej účinnosti a bezpečnosti ropeginterferónu alfa-2b. Deväťdesiat päť pacientov naďalej dostávalo ropeginterferón alfa-2b (od 50 do 500 mikrogramov subkutánne každé dva, tri alebo štyri týždne). Priemerné dávky pri ropeginterferóne alfa-2b po 36 a 72 mesiacoch liečby (12-mesačná dĺžka liečby v štúdiu PROUD-PV a 24- a 60-mesačná dĺžka liečby v rozšírenej štúdiu) boli 363 (± 149) mikrogramov a 356 (± 144) mikrogramov v uvedenom poradí

Odpoveď na liečbu ropeginterferónom alfa-2b je uvedená v tabuľke 3 a tabuľke 4. Po 72 mesiacoch liečby bola odpoveď ochorenia definovaná iba ako úplná hematologická odpoveď 54,5 % a 39,8 % pacientov vykazovalo úplnú hematologickú odpoveď so zlepšením záťaženia chorobou. Pacienti vykazovali štatisticky významný rozdiel v záťaži alelou JAK2V617F (16,6 %) a zmeny alely JAK2V617F proti východiskovej hodnote (-25,4 %).

Tabuľka 3. Odpoveď ochorenia po 12 až 72 mesiacoch liečby s ropeginterferónom alfa-2b.

Odpoveď ochorenia	Pacienti liečení ropeginterferónom alfa-2b % s odpoveďou (N)			
	12 mesiacov	24 mesiacov ¹	36 mesiacov ²	72 mesiacov ³
Kompletná hematologická odpoveď ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Kompletná hematologická odpoveď ^a a zlepšenie záťaže ochorenia ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^a definovaná ako hematokrit < 45 % bez flebotómie (najmenej 3 mesiace od poslednej flebotómie), trombocyty < $00 \times 10^9/l$ a leukocyty < $10 \times 10^9/l$.

^b definované ako zlepšenie príznakov súvisiacich s ochorením (klinicky významná splenomegália) a symptómov súvisiacich s ochorením (mikrovaskulárne poruchy, pruritus, bolesť hlavy).

¹ 12-mesačná liečba v štúdiu PROUD-PV a 12-mesačná liečba v predĺženej štúdiu

² 12-mesačná liečba v štúdiu PROUD-PV a 24-mesačná liečba v predĺženej štúdiu

³ 12-mesačná liečba v štúdiu PROUD-PV a 60-mesačná liečba v predĺženej štúdiu

Priemerná záťaž alelou JAK2V617F nepretržite klesala počas 6-ročnej liečby ropeginterferónom alfa-2b zo 42,8 % na začiatku (pred liečbou v PROUD-PV) na 15,5 % po 72 mesiacoch.

Tabuľka 4. Absolútne hodnoty záťaže alelou JAK2V617F [%] a zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou v predĺženej štúdiu CONTINUATION-PV.

Mesiace štúdie	n	Priemer (\pm SD)	Zmena oproti východiskovej hodnote
Východisková hodnota	94	42,8 (\pm 23,40)	-
M12	92	30,1 (\pm 23,03)	-12,13 (\pm 17,04)
M24 ¹	73	18,5 (\pm 17,09)	-24,59 (\pm 22,07)
M36 ²	71	16,6 (\pm 18,22)	-25,43 (\pm 24,39)
M72 ³	51	15,5 (\pm 20,38)	-25,97 (\pm 27,29)

¹ 12-mesačná liečba v štúdiu PROUD-PV a 12-mesačná liečba v predĺženej štúdiu

² 12-mesačná liečba v štúdiu PROUD-PV a 24-mesačná liečba v predĺženej štúdiu

³ 12-mesačná liečba v štúdiu PROUD-PV a 60-mesačná liečba v predĺženej štúdiu

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Besremi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe polycytémie vera (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia ropeginterferónu alfa-2b je u pacientov ustálená, s maximálnymi sérovými koncentráciami dosiahnutými po 3 až 6 dňoch.

Absolútna biologická dostupnosť subkutánne podávaného ropeginterferónu alfa-2b sa u ľudí neskúmala. Preto nebolo možné vykonať žiadny platný odhad absolútnej biologickej dostupnosti. Na základe údajov od opíc je to cca. 80 %, podobne ako pri pegylovanom interferóne alfa-2a.

Distribúcia

Ropenginterferón alfa-2b sa vyskytuje hlavne v krvnom obehú a extracelulárnej tekutine, ako je to zrejmé z distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_d) 6,6 až 17 litrov u pacientov po subkutánnom podávaní (rozpätie dávok 50–450 mikrogramov). U pacientov po subkutánnom opakovanom podávaní dávky bola priemerná C_{max} 2,4 ng/ml (pri dávke 50–80 mikrogramov) až 49 ng/ml (pri dávke 450 mikrogramov) a AUC_{0-t} sa pohybovala od 28,5 ng.h/ml (pri dávke 50–80 mikrogramov) po 552,6 ng.h/ml (pri dávke 450 mikrogramov). V prípade zdravých dobrovoľníkov bola variabilita medzi účastníkmi pozorovaná s 25 % a 35 % pre AUC a C_{max} .

U pacientov, ktorí dostávali ropeginterferón alfa-2b v 2-týždňových intervaloch (400 – 500 mikrogramov, PK skupina 1) alebo v 4-týždňových intervaloch (100 – 500 [priemer 350] mikrogramov, PK skupina 2) v rovnovážnom stave, priemerný $V_{d,ss}$ bol 10,7 l v PK skupine 1 a 18,3 l v PK skupine 2. V PK skupine 1 bola priemerná $C_{max,ss}$ 28,26 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ bola 7 504,0 ng*h/ml a C_{min} bola 14,52 ng/ml. V PK skupine 2 bola priemerná $C_{max,ss}$ 18,82 ng/ml, $AUC_{tau,ss}$ bola 6 021,3 ng*h/ml a C_{min} bola 2,10 ng/ml.

Zo štúdie hmotnostnej rovnováhy, tkanivovej distribúcie a autorádioluminografie celého tela, ktorá sa vykonala na potkanoch, sa zistilo, že podobný liek s interferónom alfa (pegylovaný interferón alfa-2a) bol distribuovaný do pečene, obličiek a kostnej drene, pričom bol vysoko koncentrovaný v krvi.

Biotransformácia

Metabolizmus ropeginterferónu alfa-2b nie je úplne opísaný. Pripojenie interferónu alfa-2b k rozvetvanej polyetylén glykolovej časti s vysokou molekulovou hmotnosťou (40 kDa) sa považuje za hlavný dôvod rozdielov v eliminácii v porovnaní s nepegylovanými interferónmi. Štúdie na potkanoch s podobným liekom s interferónom alfa (pegylovaný interferón alfa-2a) preukázali primárnu elimináciu prostredníctvom metabolizácie v pečeni. Pre ropeginterferón alfa-2b sa uvažuje o rovnakej eliminačnej ceste.

Farmakokinetické interakčné štúdie s ľuďmi s pegylovaným interferónom alfa-2a poukazujú na stredný inhibičný účinok na substráty metabolizované CYP1A2 a CYP2D6 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Eliminácia ropeginterferónu alfa-2b nie je úplne opísaná. Štúdie s podobným liekom s interferónom alfa (pegylovaný interferón alfa-2a) naznačujú, že oblička je hlavným orgánom vylučovania rádioaktívne značených metabolických produktov (štúdia na potkanoch) a že systémový klírens pegylovaného interferónu alfa-2a u ľudí je približne 100-násobne nižší v porovnaní s natívnym nepegylovaným interferónom alfa-2a.

Po opakovanom subkutánnom podávaní dávky (rozpätie dávok 50 – 500 mikrogramov) je u pacientov terminálny polčas ropeginterferónu alfa-2b približne 6 až 10 dní a klírens ropeginterferónu alfa-2b je 0,023 až 0,066 l/h.

Zapojenie transportných proteínov do absorpcie, distribúcie a eliminácie ropeginterferónu alfa-2b nie je známe.

Linearita/nelinearita

Vo farmakokinetickej štúdií so zdravými jedincami sa v rozmedzí dávok 24 až 270 mikrogramov zvýšila C_{max} ropeginterferónu alfa-2b proporčne s dávkou. Pozorovalo sa vyššie ako proporčné zvýšenie expozície. Variabilita medzi jedincami pre ropeginterferón alfa-2b bola 35 % (C_{max}) a 25 % (AUC).

Porucha funkcie pečene

Porovnateľná expozícia a farmakokinetický profil sa hlásili pri iných liekoch s obsahom interferónu alfa (pegylovaný interferón alfa-2a) u cirhotických pacientov (Child-Pugh A) a u pacientov bez cirhózy. Farmakokinetika sa nehodnotila u pacientov so zvýšenou závažnou poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetický profil u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (ESRD) sa hodnotil len pre iné pegylované lieky s obsahom interferónu alfa.

Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí dostávali 180 mikrogramov pegylovaného interferónu alfa-2a jedenkrát týždenne, mali porovnateľnú alebo o 60 % vyššiu expozíciu liečiva v plazme, v uvedenom poradí, v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek.

U 13 pacientov s ESRD vyžadujúcich si chronickú hemodialýzu, viedlo podávanie 135 mikrogramov pegylovaného interferónu alfa-2a jedenkrát týždenne ku expozícii liečiva nižšej o 34 % oproti pacientom s normálnou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek, ktorí dostali jednorazovú dávku 1,0 mikrogramu/kg pegylovaného interferónu alfa-2b, mali zvýšený pomer C_{max} , AUC a polčas rozpadu k stupňu poruchy funkcie obličiek. Po opakovanom podávaní dávky pegylovaného interferónu alfa-2b (1,0 mikrogramu/kg subkutánne podávané každý týždeň počas štyroch týždňov) sa klírens pegylovaného interferónu alfa-2b znížil v priemere o 17 % u pacientov so stredne závažnou, respektíve o 44 % u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Na základe údajov s jednorazovou dávkou bol klírens podobný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bez hemodialýzy a u pacientov, ktorí dostávali hemodialýzu.

Starší pacienti

O používaní ropeginterferónu alfa-2b u starších pacientov sú k dispozícii len obmedzené farmakokinetické údaje. Na základe výsledkov zo štúdií PROUD-PV a CONTINUATION-PV o expozícii liečiva, farmakodynamickej odpovedi a znášanlivosti sa úprava dávky ropeginterferónu alfa-2b v populácii starších pacientov nepovažuje za nutnú.

Obézni pacienti alebo pacienti s podváhou

Farmakokinetický profil ropeginterferónu alfa-2b nebol stanovený u pacientov s obezitou ani u pacientov s podváhou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčné a vývojové štúdie s ropeginterferónom alfa-2b sa nevykonali. Interferón alfa sa u primátov preukázal ako látka vyvolávajúca potrat a u ropeginterferónu alfa-2b sa predpokladá, že má rovnaký účinok. Účinky na fertilitu sa nehodnotili.

Nie je známe, či sa liečivo tohto lieku vylučuje do materského mlieka experimentálnych zvierat alebo do mlieka u ľudí (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
octan sodný, bezvodý
kyselina octová, ľadová
benzylalkohol
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere

3 roky

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere

3 roky

Po prvom otvorení

Naplnené pero sa môže uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 30 dní, ak sa uchováva s nasadeným krytom pera a je uložené vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Toto naplnené pero sa môže použiť v rámci týchto 30 dní dvakrát. Všetok zvyšný liek, ktoré zostane v naplnenom pere po druhom použití a/alebo po 30 dňoch sa musí zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere

Naplnené pero je vyrobené z bieleho polypropylénu, so šedým tlačidlom a silou „250 µg/0,5 ml“, ktorá je na štítku zvýraznená šedou farbou. Je na podávanie dávok 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg a 250 µg.

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere je dostupný v 2 veľkostiach balenia:

- Balenia obsahujúce 1 naplnené injekčné pero a 2 injekčné ihly,
- Balenia obsahujúce 3 naplnené injekčné perá a 6 injekčných ihliel.

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere

Naplnené pero je vyrobené z bieleho polypropylénu, s modrým tlačidlom a silou „500 µg/0,5 ml“, ktorá je na štítku zvýraznená modrou farbou. Je na podávanie dávok 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg a 500 µg.

Každé balenie Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere obsahuje:

- 1 naplnené injekčné pero a 2 injekčné ihly.

Každé naplnené pero obsahuje zásobník (z bezfarebného skla typu I) so šedým piestom (brómbutylová guma) a lemovaného viečka (hliník) so zátkou (brómbutylová guma). Zásobník je zapečatený v injektore tvaru pera. Každý zásobník obsahuje 0,5 ml roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnené pero sa má pred použitím nechať pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C) počas 15 minút.

Keďže Besremi je roztok, pred použitím sa nevyžaduje resuspendovanie. Pred použitím roztok skontrolujte. Smie sa použiť len vtedy, ak je roztok číry, bezfarebný až bledožltý a nie sú v ňom vidieť žiadne častice.

Štítok naplneného pera sa musí skontrolovať pred každým podaním injekcie, aby sa zabránilo medikačným chybám medzi Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml injekčným roztokom a Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml injekčným roztokom. Naplnené pero s 250 mikrogramami/0,5 ml má šedé tlačidlo. Naplnené pero s 500 mikrogramami/0,5 ml má modré tlačidlo.

Nová, sterilná injekčná ihla, ktorá sa dodáva s naplneným perom, sa musí pred každou injekciou starostlivo pripojiť k naplnenému peru. Injekčné ihly sa musia bezprostredne po použití zlikvidovať.

Ak sa naplnené pero používa po prvý raz, pero sa na injekciu pripraví otočením dávkovacieho tlačidla až kým sa v okne displeja neobjaví ikona „kvapky“. Keď držíte naplnené pero s injekčnou ihlou smerujúcou nahor, jemne poklepte na naplnené pero prstami tak, aby všetky vzduchové bubliny vystúpili smerom k injekčnej ihle. Potom stlačte a podržte tlačidlo, až kým sa v okne displeja neobjaví „0“. Tento postup sa môže zopakovať až šesťkrát. Keď sa na špičke injekčnej ihly objaví kvapka tekutiny, naplnené pero a injekčná ihla fungujú správne.

Dávkou možno nastaviť v krokoch po 50 mikrogramoch otočením dávkovacieho tlačidla. Ak nie je možné nastaviť určitú dávku, v pere môže zostať nedostatočné množstvo lieku, potom sa musí použiť nové pero.

Injekčná ihla sa má zasunúť do kože. Tlačidlo sa má úplne zatlačiť a pred vytiahnutím injekčnej ihly sa musí držať stlačené aspoň 10 sekúnd.

Aby sa zabránilo možnému prenosu ochorenia alebo akéhokoľvek druhu kontaminácie, naplnené pera Besremi má používať výhradne iba jeden pacient, dokonca aj keď došlo k výmene injekčnej ihly.

Naplnené pero sa nesmie použiť viac ako dvakrát a musí sa zlikvidovať 30 dní po prvom použití, bez ohľadu na množstvo lieku, ktoré v naplnenom pere zostalo.

Prázdne perá sa nesmú nikdy opakovane použiť a musia sa patrične zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
A1190 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. februára 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu(výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
AT 1190 Viedeň
Rakúsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky, vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere
ropeginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov ropeginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza, ktorá zodpovedá 500 mikrogramom/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje chlorid sodný, polysorbát 80, bezvodý octan sodný, ľadovú kyselinu octovú, voda na injekcie a benzylalkohol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

1 naplnené pero + 2 injekčné ihly
3 naplnené perá + 6 injekčných ihiel
0,5 ml roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom použití: môže sa uchovávať maximálne 30 dní v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva s nasadeným krytom pera a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Otvorené dňa:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Naplnené pero uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
AT 1190 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK PERA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml injekcia
ropeginterferón alfa-2b
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere
ropeginterferón alfa-2b

2. LIEČIVO

Každé pero naplnené 0,5 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov ropeginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza, zodpovedajúceho 1 000 mikrogramom/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje chlorid sodný, polysorbát 80, bezvodý octan sodný, ľadovú kyselinu octovú, voda na injekcie a benzylalkohol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok naplnený v injekčnom pere
1 naplnené pero + 2 injekčné ihly
0,5 ml roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po prvom použití: môže sa uchovávať maximálne 30 dní v chladničke (2 °C – 8 °C), ak sa uchováva s nasadeným krytom pera a vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Otvorené dňa:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Naplnené pero uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
AT 1190 Viedeň
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1352/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK PERA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml injekcia
ropeginterferón alfa-2b
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere ropeginterferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Besremi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Besremi
3. Ako používať Besremi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Besremi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Besremi a na čo sa používa

Besremi obsahuje liečivo ropeginterferón alfa-2b, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných interferóny. Interferóny vytvára váš imunitný systém na zablokovanie rastu rakovinových buniek.

Besremi sa používa u dospelých ako monoterapia na liečbu polycytémie vera. Polycytémia vera je druh rakoviny, pri ktorom sa vytvára v kostnej dreni príliš mnoho červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Besremi

Nepoužívajte Besremi

- ak ste alergický na ropeginterferón alfa-2b alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte ochorenie štítnej žľazy, ktoré nie je kontrolované liekmi,
- ak máte alebo ste mali závažné duševné poruchy (ako je depresia alebo samovražedné myšlienky alebo ste sa pokúsili o samovraždu),
- ak ste nedávno mali závažné problémy so srdcom (ako je infarkt alebo mŕtvica),
- ak máte alebo ste mali autoimunitné ochorenie (ako je reumatická artritída, psoriáza alebo zápalové ochorenie čreva),
- ak ste podstúpili transplantáciu orgánu a užívate lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém,
- ak ste užívali telbivudín (liek, ktorý sa používa na liečbu infekčnej hepatitídy B),
- ak máte pokročilé, nekontrolované ochorenie pečene,
- ak máte závažné ochorenie obličiek (vaše obličky pracujú na menej ako 15 % ich normálnej výkonnosti).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Besremi, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte ochorenie štítnej žľazy,

- ak máte cukrovku alebo vysoký krvný tlak –lekár vás môže požiadať o vyšetrenie očí,
- ak máte problémy s pečeňou – ak sa dlhodobo liečíte Besremom, budete pravidelne absolvovať krvné testy kvôli kontrole toho, ako pracuje vaša pečeň,
- ak máte problémy s obličkami,
- ak máte psoriázu alebo iné kožné problémy, pretože počas liečby Besremom sa môžu zhoršiť.

Po začatí liečby Besremom sa obráťte na svojho lekára:

- ak sa u vás vyvinú príznaky depresie (ako sú pocity smútku, sklúčenosti a samovražedné myšlienky),
- ak sa u vás počas používania Besremi vyvinú prejavy závažnej alergickej reakcie (ako sú dýchacie ťažkosti, piskot pri dýchaní alebo žihľavka) – v takomto prípade musíte okamžite vyhľadať lekársku pomoc,
- ak sa u vás vyvinú príznaky prechladnutia alebo inej infekcie dýchacích ciest (ako sú ťažkosti s dýchaním, kašeľ, horúčka a bolesť na hrudi),
- ak sa u vás vyvinú zmeny zraku – musíte to povedať svojmu lekárovi a okamžite si nechať vyšetriť oči. Počas liečby Besremom sa môžu vyskytnúť závažné problémy s očami. Pred začatím liečby vám lekár obvykle skontroluje zrak. Ak máte zdravotné problémy, ako je cukrovka alebo vysoký krvný tlak, ktoré môžu viesť k problémom s očami, lekár vám má kontrolovať zrak aj počas liečby. Ak sa vám zhorší zrak, lekár sa môže rozhodnúť liečbu prerušiť.

Pri používaní liekov s obsahom interferónov sa môžu vyskytnúť ochorenia zubov a ďasien, ktoré môžu spôsobiť vypadávanie zubov. Okrem toho môže sucho v ústach počas dlhodobej liečby Besremom poškodiť zuby a sliznicu úst. Dvakrát denne si musíte dôkladne čistiť zuby kefkou a chodiť na pravidelné prehliadky k zubárovi.

Dosiahnutie vašej individuálnej optimálnej dávky lieku Besremi potrvá určitú dobu. Váš lekár rozhodne, či je vám pri začiatočnom znížení počtu vašich krviniek potrebné podávať ďalšiu liečbu na prevenciu krvných zrazením a krvácania.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospelávajúcim, pretože nie sú dostupné žiadne informácie o používaní Besremi v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Besremi

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nepoužívajte Besremi, ak užívate telbivudín (na liečbu hepatitídy B), keďže kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko periférnej neuropatie (trpnutie, brnenie alebo pocity pálenia v rukách a nohách). Ak sa liečíte telbivudínom, povedzte to svojmu lekárovi.

Najmä, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, povedzte to svojmu lekárovi:

- teofylín (liek používaný na liečbu ochorení dýchacích ciest, ako je astma),
- metadón (liek používaný na liečbu bolesti alebo závislosti od opioidov),
- vortioxetín alebo risperidón (lieky používané na liečbu duševných porúch),
- lieky proti rakovine, ako sú lieky, ktoré zastavujú alebo spomaľujú rast krvotvorných buniek v kostnej dreni (napr. hydroxykarbamid),
- lieky, ktoré pôsobia na centrálny nervový systém na zmiernenie bolesti, pomáhajú zaspať, alebo ktoré majú upokojujúci účinok (napr. morfium, midazolam).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tehotenstvo

Účinok Besremi počas tehotenstva nie je známy. Podávanie Besremi sa počas tehotenstva neodporúča. Ak ste žena v plodnom veku, lekár s vami prediskutuje, či máte počas liečby Besremom používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či je Besremi prítomný v materskom mlieku. Lekár vám pomôže pri rozhodovaní, či máte počas používania tohto lieku dojčenie ukončiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vodiť ani neobsluhujte žiadne stroje, ak sa počas používania Besremi cítite závrat, ospalosť alebo zmätenosť.

Besremi obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v každom 0,5 ml. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu:

- ak ste tehotná alebo dojčíte,
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.

Pretože vo vašom tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané „metabolická acidóza“).

Besremi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Besremi

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávku nastaví lekár individuálne pre váš stav. Obvyklá začiatková dávka Besremi je 100 mikrogramov každé 2 týždne. Lekár potom dávku postupne zvýši a môže ju počas liečby upravovať.

Ak máte závažné problémy s obličkami, lekár zníži začiatkovú dávku na 50 mikrogramov.

Tento liek je na subkutánne (podkožné) používanie, čo znamená, že sa podáva injekciou do tkaniva pod kožu. Nesmie sa injekčne podávať do oblasti na tele, kde je koža podráždená, sčervenená, pomliaždená, infikovaná alebo zjazvená.

Ak si budete tento liek injekčne podávať sami, dostanete jasné pokyny, ako si injekciu pripraviť a podať.

Aby sa predišlo šíreniu infekčných chorôb, nesmiete sa nikdy deliť o svoje pero naplnené liekom Besremi s nikým iným, dokonca ani vtedy, ak sa vymení injekčná ihla.

Podrobnosti o tom, ako si pripraviť a podať injekciu Besremi, sú uvedené v Návode na použitie. Prečítajte si ho pred používaním Besremi.

Ak použijete viac Besremi, ako máte

Čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Besremi

Dávku si podajte hneď, ako si spomeniete. Ak však uplynuli viac ako 2 dni odkedy ste si mali dávku podať, vynechajte túto dávku a nasledujúcu dávku si podajte v stanovený deň. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, alebo lekárnika.

Ak prestanete používať Besremi

Neprestaňte používať Besremi bez toho, aby ste sa o tom neporadili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak počas liečby Besremi spozorujete niektorý z nasledovných závažných vedľajších účinkov:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zmeny v srdcovom rytme (ako je tep srdca veľmi rýchly alebo nepravidelný)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- samovražedný pokus, samovražedné myšlienky
- strata zraku, ktorá môže byť spôsobená krvácaním do sietnice (sietnica je vrstva v oku citlivá na svetlo) alebo nahromadením tuku v sietnici

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- strata zraku, ktorá môže byť spôsobená poškodením sietnice (ako napríklad upchatie ciev v oku) alebo optického nervu

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- slepota
- dýchacie problémy vrátane dýchavičnosti, kašľa a bolesti na hrudi, ktoré môžu byť zapríčinené infiltráciou pľúc, pneumónia (infekčné ochorenie pľúc), pľúcna arteriálna hypertenzia (vysoký krvný tlak v krvných cievach privádzajúcich krv zo srdca do pľúc) a pľúcna fibróza (pľúcne ochorenie, pri ktorom sa v pľúcnom tkanive vytvárajú jazvy).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

- odlúčenie sietnice (môže dôjsť k problémom s očami vrátane zmien videnia).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pokles počtu druhu bielych krvných buniek (nazývaných leukocyty) a buniek, od ktorých závisí zrážavosť krvi (nazývaných krvné doštičky)
- bolesť kĺbov alebo svalov
- príznaky podobné chrípke, pocit únavy
- v krvných vyšetreniach: zvýšenie enzýmu nazývaného gamaglutamyltransferáza.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcia dýchacích ciest, nádcha alebo upchatý nos, plesňové infekcie, chrípka
- pokles počtu alebo veľkosti červených krviniek
- zvýšenie alebo zníženie činnosti štítnej žľazy, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho činnosť štítnej žľazy, zápal štítnej žľazy
- zvýšenie hladiny triglyceridov (typ tuku) v krvi, znížená chuť do jedla
- agresívne správanie, pocit depresie, pocit úzkosti, problémy so zaspávaním alebo so spánkom, zmeny nálady, nedostatok telesnej energie alebo motivácie
- bolesť hlavy, pocit závratu, obmedzený hmat alebo citlivosť, pocit ospalosti, pocit pálenia a brnenie a mravčenie
- suché oči
- poškodenie kapilár (veľmi malé krvné cievy) v tele

- ťažkosti s dýchaním
- hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v žalúdku, zápcha, sucho v ústach
- porucha pečene, zvýšenie určitých pečeňových enzýmov (ktoré sa prejaví pri krvných vyšetreniach)
- svrbenie, vypadávanie vlasov, vyrážka, sčervenenie kože, psoriáza, suchá a šupinatá koža, akné, zhrubnutie vonkajšej vrstvy kože, zvýšené potenie
- ochorenie nazývané Sjogrenov syndróm, pri ktorom imunitný systém tela útočí na žľazy, ktoré tvoria tekutinu (napríklad slzné a slinné žľazy), zápal kĺbov, bolesť v rukách a nohách, bolesť kostí, bolestivé náhle kŕče svalov
- horúčka, slabosť, triaška, celkové zdravotné problémy, podráždenie alebo sčervenenie miesta podania injekcie, úbytok telesnej hmotnosti
- v krvných vyšetreniach: protilátky vytvorené imunitným systémom organizmu, zvýšenie enzýmu nazývaného laktátdehydrogenáza.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- infekcia alebo opakovaná infekcia herpesom, bakteriálne infekcie
- zvýšenie počtu krvných doštičiek
- autoimunitné poruchy štítnej žľazy, sarkoidóza (oblasti zapálených tkanív v rôznych častiach tela)
- cukrovka
- záchvat paniky, halucinácie (videnie, počutie alebo cítenie vecí, ktoré nie sú prítomné), pocit stresu, pocit nervozity, nedostatok záujmu o činnosti, nočné mory, podráždenosť, zmätenosť
- poškodenie nervového systému, migréna, duševná porucha (zdravotný stav, ktorý zahŕňa zmeny v myslení, emóciách a správaní), poruchy zraku a zmyslového vnímania, trasenie rúk, zmätenosť
- nepríjemný pocit v očiach, ekzém očných viečok
- strata sluchu, zvonenie v ušiach (tinitus), pocit točenia hlavy (vertigo)
- porucha srdcovej činnosti, ako je srdcový blok (porucha elektrickej aktivity srdca), krvné zrazeniny v krvných cievach srdca, netesnosť aortálnej chlopne
- vysoký krvný tlak, obmedzené zásobovanie určitých častí tela krvou, hematóm (krvná podliatina pod kožou), návaly tepla
- zápal pľúcneho tkaniva, kašeľ, krvácanie z nosa, bolesť hrdla
- zápal žalúdka, poruchy brušnej steny, črevná plynatosť, tráviace ťažkosti, bolestivé prehĺtanie, krvácanie z ďasien
- zápal pečene, poškodenie pečene, zväčšenie pečene
- citlivosť na slnečné svetlo, odlupovanie kože, poruchy nechtov
- svalová slabosť, bolesť šije, bolesť v slabinách
- zápal močového mechúra, bolesť pri močení, zvýšená potreba močiť, neschopnosť močiť
- sexuálne problémy
- bolesť alebo svrbenie v mieste podania injekcie, citlivosť na zmeny počasia
- neakútna porfýria (porucha pečene, pri ktorej sa látky nazývané porfyríny hromadia v koži a spôsobujú lokálne poškodenie kože ako sú vyrážky, pľuzgier, vredy alebo nepríjemný pocit pri vystavení slnku)
- v krvných vyšetreniach: zvýšenie kyseliny močovej, protilátky proti červeným krvinkám vytvorené imunitným systémom organizmu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- bipolárne poruchy (poruchy nálady s epizódami smútku a nadšenia), mánia (extrémne nadšenie alebo bezdôvodný entuziazmus)
- kardiomyopatia (ochorenia, ktoré postihujú srdcový sval), angína pectoris (závažná bolesť na hrudi v dôsledku upchatia srdcových ciev)
- zlyhanie pečene.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- idiopatická alebo trombotická trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba podliatin, krvácanie, znížený počet krvných doštičiek, anémia a extrémna slabosť)

- ischémia myokardu (znížený prítok krvi do srdcového svaly).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

- Vogtova-Koyanagiho-Haradova choroba (zriedkavé ochorenie, ktoré môže viesť k strate zraku, sluchu a kožnej pigmentácii), závažná alergická reakcia
- zmena farby kože
- periodontálne (postihujúce ďasná) a zubné poruchy, zmena farby jazyka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Besremi

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a vonkajšom obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa po otvorení môže uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 30 dní, ak sa uchováva s nasadeným krytom pera a je uložené vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že naplnené pero sa javí ako poškodené, roztok je zakalený, sú v ňom čiastočky alebo vločky, alebo je akejkoľvek inej farby než ako je bezfarebnosť až svetložltosť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Besremi

- Liečivo je ropeginterferón alfa-2b.
Každé naplnené pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov ropeginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza, ktorá zodpovedá 500 mikrogramom/ml.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, bezvodý octan sodný, ľadová kyselina octová a voda na injekcie. Informácie o benzylalkohole a sodíku nájdete v časti 2 „Besremi obsahuje benzylalkohol“ a „Besremi obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Besremi a obsah balenia

Besremi sa dodáva ako injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere. Každé naplnené pero obsahuje 0,5 ml roztoku. Je dostupné v baleniach, ktoré obsahujú:

- 1 naplnené pero a 2 injekčné ihly (typ: mylife Clickfine 8 mm),
- 3 naplnené perá a 6 injekčných ihli (typ: mylife Clickfine 8 mm).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
AT 1190 Viedeň
Rakúsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Návod na použitie

Pred použitím naplneného pera Besremi 250 mikrogramov si pozorne prečítajte túto písomnú informáciu. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár alebo lekárnik vám ukáže, ako pero používať.

Naplnené pero Besremi 250 mikrogramov sa môže použiť na injekčné podanie dávok 50, 100, 150, 200 a 250 mikrogramov. Pri dávkach do 100 mikrogramov sa môže to isté pero použiť dvakrát. Lekár vám povie, akú dávku potrebujete. Poznačte si dátumy vašej injekcie a dávku, akú vám naordinoval váš lekár.

Ak potrebujete vyššiu dávku ako 250 mikrogramov, budete potrebovať dve naplnené perá Besremi 250 mikrogramov. Pre každé z dvoch pier musíte použiť odlišné miesto podania injekcie. Lekár alebo lekárnik vám vysvetlí, ako používať obe perá.

Pero uchovávajte vo vonkajšom obale v chladničke.

15 minút pred podaním injekcie vyberte pero z chladničky a nechajte ho, aby dosiahlo izbovú teplotu. Na podanie injekcie si nájdite tiché a dobre osvetlené miesto, kde vás nebude nič rozptyľovať.

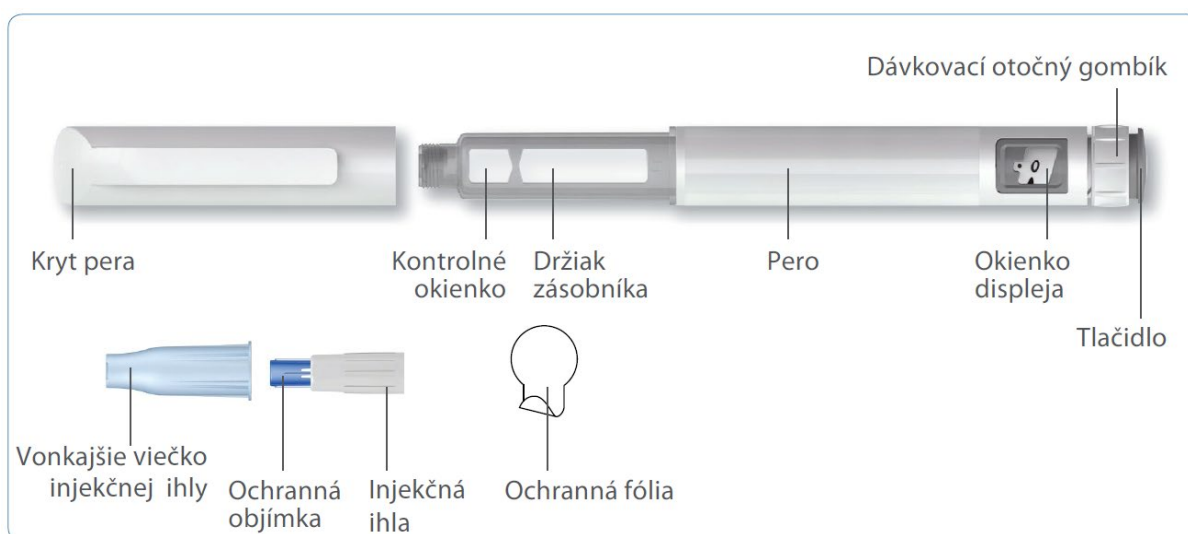
Na podanie injekcie budete potrebovať:

- naplnené pero Besremi
- injekčnú ihlu (typ: mylife Clickfine 8mm)
- alkoholový tampón (nie je súčasťou balenia)
- voliteľné: samolepiacu náplast' (nie je súčasťou balenia)

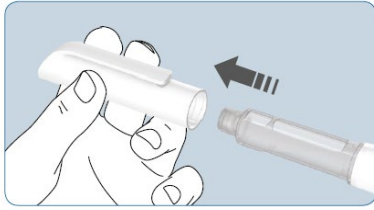
Naplnené pero Besremi sa dodáva s dvomi alebo šiestimi injekčnými ihlami (v závislosti od veľkosti balenia). Na každé podanie injekcie použijete vždy novú injekčnú ihlu.

Ak sa pero javí ako poškodené, nepoužívajte ho. Ak máte v priebehu používania pera pocit, že ste ho mohli poškodiť (napr. pádom alebo použitím nadmernej sily), pero ďalej nepoužívajte. Vezmite si nové pero a začnite odznova.

Opis naplneného pera Besremi 250 mikrogramov

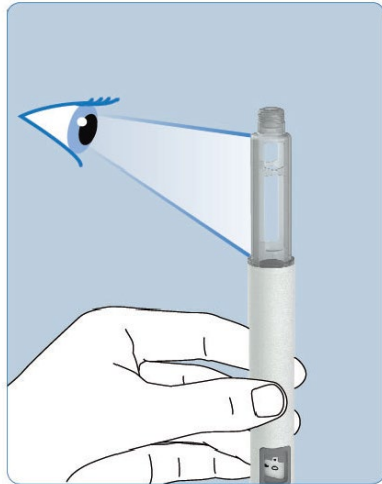


1



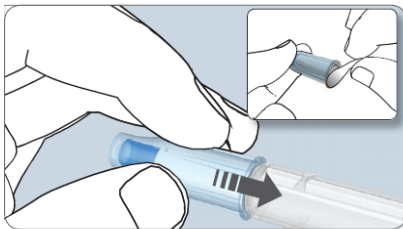
- Pred použitím lieku Besremi si umyte ruky.
- Pred začatím sa presvedčte, že liek nie je exspirovaný.
- Odstráňte z pera ochranný kryt.

2



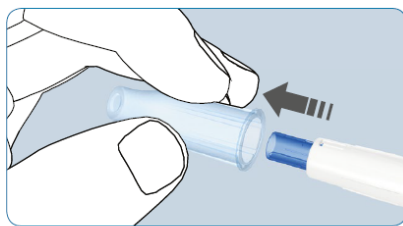
- Skontrolujte roztok cez kontrolné okienka na stranách držiaka kazety.
- Pero nepoužívajte, ak je roztok zakalený, sú v ňom častičky alebo vločky, alebo je inej farby ako bezfarebný až svetložltý.

3



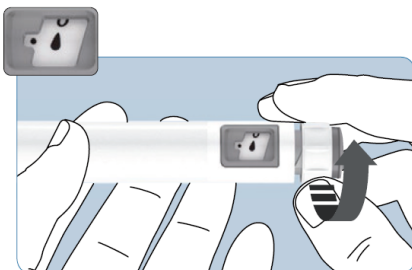
- Zoberte si novú injekčnú ihlu a odstráňte ochrannú fóliu.
- Ihlu s vonkajším krytom ihly nasadte rovno a do stredu pera, aby sa zabránilo jej pokriveniu alebo ohnutiu.
- Presvedčte sa, že je pevne pripojená.

4



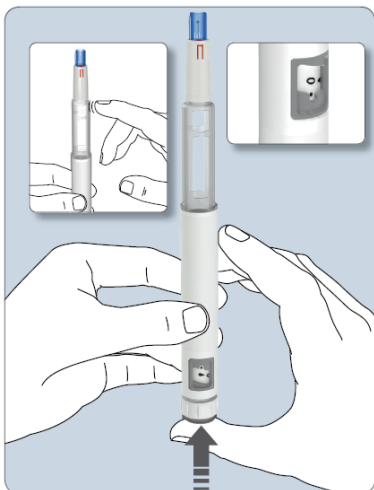
- Odstráňte z injekčnej ihly vonkajší ochranný kryt.
- Vonkajší kryt injekčnej ihly nenasadzujte späť na ihlu, kým neukončíte injekčné podanie lieku. N
- Nikdy nedotýkajte sa hrotu injekčnej ihly.
- Ak ste už predtým použili naplnené pero Besremi 250 mikrogramov a používate ho druhý krát, pokračujte priamo krokom 7.
- Ak používate toto pero po prvýkrát, pokračujte v príprave pera krokom 5.

5



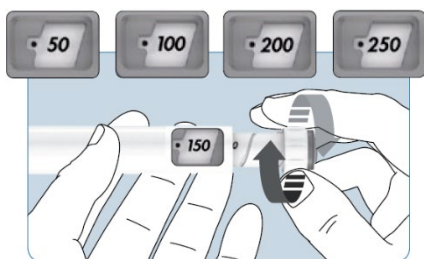
- Ak toto pero používate po prvýkrát, pripravte pero na podanie injekcie otáčaním jeho dávkovacieho otočného gombíka, až kým uvidíte ikonu „kvapky“ a bodku v okne. Ikona „kvapky“ sa v okne musí zarovnať s bodkou.

6



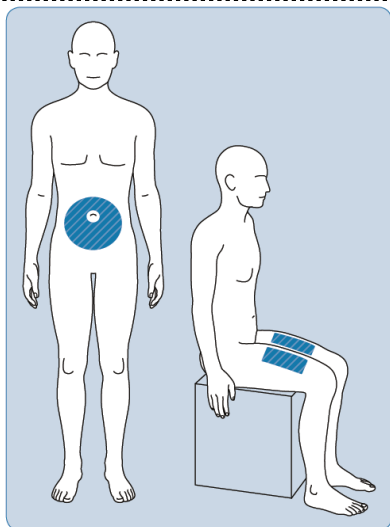
- Držte pero tak, aby injekčná ihla smerovala nahor, a uistite sa, že okno smeruje k vám.
- Injekčnú ihlu nesmerujte k svojej tvári ani k tvári nikoho iného.
- Pero (držiak zásobníka) jemne prstami poklepte, aby sa všetky vzduchové bubliny dostali k hornej časti držiaka zásobníka.
- Palcom stlačte a držte tlačidlo, kým sa značka „0“ nezarovná s bodkou v okne.
- V okne uvidíte, ako sa ikona „kvapky“ mení na značku „0“, a pri pohybe tlačidla budete počuť jemné kliknutia.
- Na hrote injekčnej ihly sa má objaviť viditeľná kvapka.
- Ak na hrote injekčnej ihly kvapku nevidíte, zopakujte kroky 5 a 6 až šesťkrát, kým sa neobjaví kvapka.
- Ak nevidíte kvapku ani po siedmom zopakovaní, požiadajte lekára alebo lekárnik, aby vám poradil.

7



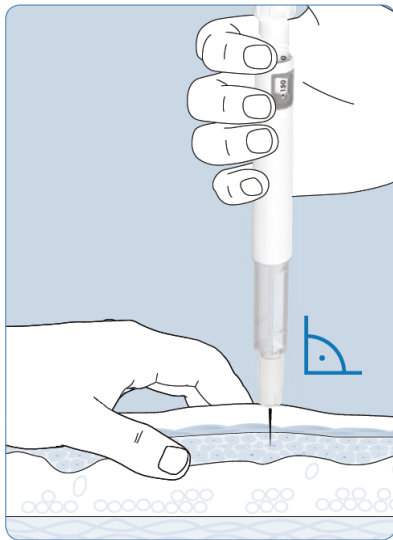
- Nastavte lekárom stanovenú dávku otáčaním dávkovacieho gombíka, až kým nie je viditeľná predpísaná dávka. Zvolená dávka sa musí zarovnať s bodkou a okienkom displeja dávky. Ak je to potrebné, opravte dávku otáčaním dávkovacieho gombíka.
- Ak nie ste schopný dosiahnuť požadované nastavenie dávky otáčaním dávkovacieho gombíka, vo vašom pere asi nezostalo dostatočné množstvo lieku. Nepoužívajte žiadnu väčšiu silu. Namiesto toho si zoberte nové pero.

8



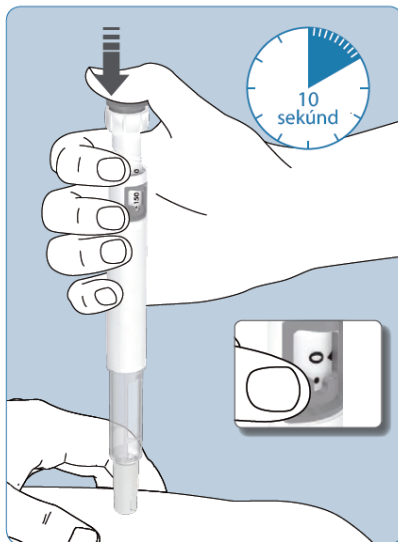
- Pred podaním injekcie vydezinfikujte pokožku v mieste podania injekcie alkoholovým tampónom.
- Pred podaním lieku nechajte toto miesto uschnúť.
- Tento liek si musíte podať subkutánne (pod kožu). Lekár vám povie, kam si ho máte injekčne podať.
- Možnými miestami podania injekcie sú brucho (viac ako päť centimetrov od pupka) alebo stehno.
- Ak potrebujete dve perá, pre každé z nich použite iné miesto na podanie injekcie (napr. pravú a ľavú stranu brucha alebo pravé a ľavé stehno).
- Injekciu si nepodávajte do kože, ktorá je akýmkoľvek spôsobom podráždená, sčervenená, pomliaždená, infikovaná alebo zjazvená.

9



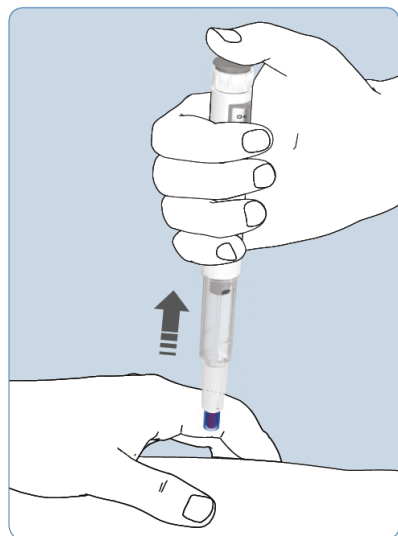
- Držte pero tak, aby bolo počas injekcie viditeľné okienko a štítok.
- Zdvihnite záhyb kože medzi palcom a ukazovákom.
Jemným zatlačením zasunúť injekčnú ihlu pod uhlom 90 stupňov, až kým modrá ochranná objímka na injekčnej ihle prestane byť viditeľná.

10



- Stlačte tlačidlo celkom nadol, kým sa značka „0“ nezarovná s bodkou v okne displeja.
- Zvuky jemného cvakania sa po dokončení injekcie skončia.
- Tlačidlo držte stlačené a pred vybratím injekčnej ihly počkajte najmenej 10 sekúnd. Počas podávania injekcie pero nezdvíhajte, ani s ním nepohybujte.

11

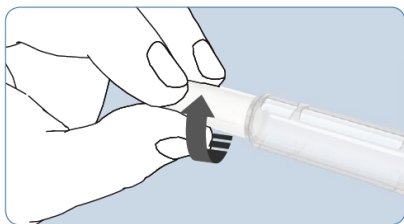


- Opatrne vytiahnite injekčnú ihlu z kože.
- Miesto vpichu udržiajte čisté, kým nedôjde k uzavretiu malej rany po podaní injekcie. V prípade potreby použite samolepiacu náplasť.

Poznámka:

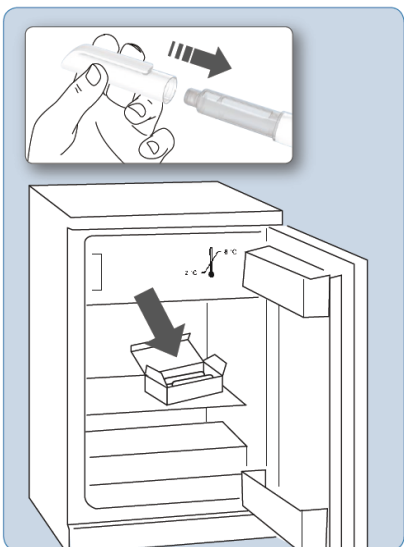
- Modrá ochranná objímka sa automaticky zablokuje a červený indikátor uzamknutia, ktorý je teraz viditeľný, zakryje injekčnú ihlu pre vašu ochranu. Ak tomu tak nie je, obráťte sa na vášho lekára alebo lekárnik.
- Po odstránení injekčnej ihly vám môže na koži zostať malá kvapka tekutiny. Je to normálne a neznamená to, že ste si podali nedostatočnú dávku.

12



- Odskrutkujte injekčnú ihlu a riadne ju zlikvidujte.

13



- Nasadíte kryt bezpečne späť na pero.

Opakované použitie pera:

- Lekár vám povie, či môžete použiť pero na druhú injekciu. V takom prípade vložte pero naspäť do vonkajšieho obalu a uchovajte ho v chladničke na nasledujúce použitie. Pero použite najneskôr do 30 dní.

Likvidácia pera a ihly:

- Po použití zlikvidujte pero a ihlu v súlade s národnými požiadavkami alebo podľa pokynov lekára alebo lekárnik.

Písomná informácia pre používateľa

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml Injekčný roztok v naplnenom pere ropeginterferón alfa-2b

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Besremi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Besremi
3. Ako používať Besremi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Besremi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Besremi a na čo sa používa

Besremi obsahuje liečivo ropeginterferón alfa-2b, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných interferóny. Interferóny vytvára váš imunitný systém na zablokovanie rastu rakovinových buniek.

Besremi sa používa u dospelých ako monoterapia na liečbu polycytémie vera. Polycytémia vera je druh rakoviny, pri ktorom sa vytvára v kostnej dreni príliš mnoho červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Besremi

Nepoužívajte Besremi:

- ak ste alergický na ropeginterferón alfa-2b alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte ochorenie štítnej žľazy, ktoré nie je kontrolované liekmi,
- ak máte alebo ste mali závažné duševné poruchy (ako je depresia alebo samovražedné myšlienky alebo ste sa pokúsili o samovraždu),
- ak ste mali závažné problémy so srdcom (ako je infarkt alebo mŕtvica),
- ak máte alebo ste mali autoimunitné ochorenie (ako je reumatická artritída, psoriáza alebo zápalové ochorenie čreva),
- ak ste podstúpili transplantáciu orgánu a užívate lieky, ktoré potláčajú váš imunitný systém,
- ak ste užívali telbivudín (liek, ktorý sa používa na liečbu infekčnej hepatitídy B),
- ak máte pokročilé, nekontrolované ochorenie pečene,
- ak máte závažné ochorenie obličiek (vaše obličky pracujú na menej ako 15 % ich normálnej výkonnosti).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Besremi, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte ochorenie štítnej žľazy,
- ak máte cukrovku alebo vysoký krvný tlak –lekár vás môže požiadať o vyšetrenie očí,

- ak máte problémy s pečeňou – ak sa dlhodobo liečite Besremom, budete pravidelne absolvovať krvné testy kvôli kontrole toho, ako pracuje vaša pečeň,
- ak máte problémy s obličkami,
- ak máte psoriázu alebo iné kožné problémy, pretože počas liečby Besremom sa môžu zhoršiť.

Po začatí liečby Besremom sa obráťte na svojho lekára:

- ak sa u vás vyvinú príznaky depresie (ako sú pocity smútku, skl'účenosti a samovražedné myšlienky),
- ak sa u vás počas používania Besremi vyvinú prejavy závažnej alergickej reakcie (ako sú dýchacie ťažkosti, piskot pri dýchaní alebo žihľavka) – v takomto prípade musíte okamžite vyhľadať lekársku pomoc,
- ak sa u vás vyvinú príznaky prechladnutia alebo inej infekcie dýchacích ciest (ako sú ťažkosti s dýchaním, kašeľ, horúčka a bolesť na hrudi),
- ak sa u vás vyvinú zmeny zraku – musíte to povedať svojmu lekárovi a okamžite si nechať vyšetriť oči. Počas liečby Besremom sa môžu vyskytnúť závažné problémy s očami. Pred začatím liečby vám lekár obvykle skontroluje zrak. Ak máte zdravotné problémy, ako je cukrovka alebo vysoký krvný tlak, ktoré môžu viesť k problémom s očami, lekár vám má kontrolovať zrak aj počas liečby. Ak sa vám zhorší zrak, lekár sa môže rozhodnúť liečbu prerušiť.

Pri používaní liekov s obsahom interferónov sa môžu vyskytnúť ochorenia zubov a ďasien, ktoré môžu spôsobiť vypadávanie zubov. Okrem toho môže sucho v ústach počas dlhodobej liečby Besremom poškodiť zuby a sliznicu úst. Dvakrát denne si musíte dôkladne čistiť zuby kefkou a chodiť na pravidelné prehliadky k zubárovi.

Dosiahnutie vašej individuálnej optimálnej dávky lieku Besremi potrvá určitú dobu. Váš lekár rozhodne, či je vám pri začiatocnom znížení počtu vašich krviniek potrebné podávať ďalšiu liečbu na prevenciu krvných zrazením a krvácania.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospelávajúcim, pretože nie sú dostupné žiadne informácie o používaní Besremi v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Besremi

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nepoužívajte Besremi, ak užívate telbivudín (na liečbu hepatitídy B), keďže kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko periférnej neuropatie (trpnutie, brnenie alebo pocity pálenia v rukách a nohách). Ak sa liečite telbivudínom, povedzte to svojmu lekárovi.

Najmä, ak užívate niektorý z nasledovných liekov, povedzte to svojmu lekárovi:

- teofylín (liek používaný na liečbu ochorení dýchacích ciest, ako je astma),
- metadón (liek používaný na liečbu bolesti alebo závislosti od opioidov),
- vortioxetín alebo risperidón (lieky používané na liečbu duševných porúch),
- lieky proti rakovine, ako sú lieky, ktoré zastavujú alebo spomaľujú rast krvotvorných buniek v kostnej dreni (napr. hydroxykarbamid),
- lieky, ktoré pôsobia na centrálny nervový systém na zmiernenie bolesti, pomáhajú zaspať, alebo ktoré majú upokojujúci účinok (napr. morfium, midazolam).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Tehotenstvo

Účinok Besremi počas tehotenstva nie je známy. Podávanie Besremi sa počas tehotenstva neodporúča. Ak ste žena v plodnom veku, lekár s vami prediskutuje, či máte počas liečby Besremom používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či je Besremi prítomný v materskom lieku. Lekár vám pomôže pri rozhodovaní, či máte počas používania tohto lieku dojčenie ukončiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vodiť ani neobsluhujte žiadne stroje, ak sa počas používania Besremi cítite závrat, ospalosť alebo zmätenosť.

Besremi obsahuje benzylalkohol

Tento liek obsahuje 5 mg benzylalkoholu v každom 0,5 ml. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o radu:

- ak ste tehotná alebo dojčíte,
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.

Pretože vo vašom tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané „metabolická acidóza“).

Besremi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Besremi

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávku nastaví lekár individuálne pre váš stav. Obvyklá začiatková dávka Besremi je 100 mikrogramov každé 2 týždne. Lekár potom dávku postupne zvýši a môže ju počas liečby upravovať.

Ak máte závažné problémy s obličkami, lekár zníži začiatkovú dávku na 50 mikrogramov.

Tento liek je na subkutánne (podkožné) používanie, čo znamená, že sa podáva injekciou do tkaniva pod kožu. Nesmie sa injekčne podávať do oblasti na tele, kde je koža podráždená, sčervenená, pomliaždená, infikovaná alebo zjazvená.

Ak si budete tento liek injekčne podávať sami, dostanete jasné pokyny, ako si injekciu pripraviť a podať.

Aby sa predišlo šíreniu infekčných chorôb, nesmiete sa nikdy deliť o svoje pero naplnené liekom Besremi s nikým iným, dokonca ani vtedy, ak sa vymení injekčná ihla.

Podrobnosti o tom, ako si pripraviť a podať injekciu Besremi, sú uvedené v Návoде na použitie. Prečítajte si ho pred používaním Besremi.

Ak použijete viac Besremi, ako máte

Čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Besremi

Dávku si podajte hneď, ako si spomeniete. Ak však uplynuli viac ako 2 dni odkedy ste si mali dávku podať, vynechajte túto dávku a nasledujúcu dávku si podajte v stanovený deň. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, alebo lekárnika.

Ak prestanete používať Besremi

Neprestaňte používať Besremi bez toho, aby ste sa o tom neporadili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak počas liečby Besremi spozorujete niektorý z nasledovných závažných vedľajších účinkov:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zmeny v srdcovom rytme (ako je tep srdca veľmi rýchly alebo nepravidelný)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- samovražedný pokus, samovražedné myšlienky
- strata zraku, ktorá môže byť spôsobená krvácaním do sietnice (sietnica je vrstva v oku citlivá na svetlo) alebo nahromadením tuku v sietnici

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- strata zraku, ktorá môže byť spôsobená poškodením sietnice (ako napríklad upchatie ciev v oku) alebo optického nervu

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- slepota
- dýchacie problémy vrátane dýchavičnosti, kašľa a bolesti na hrudi, ktoré môžu byť zapríčinené infiltráciou pľúc, pneumónia (infekčné ochorenie pľúc), pľúcna arteriálna hypertenzia (vysoký krvný tlak v krvných cievach privádzajúcich krv zo srdca do pľúc) a pľúcna fibróza (pľúcne ochorenie, pri ktorom sa v pľúcnom tkanive vytvárajú jazvy).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

- odlúčenie sietnice (môže dôjsť k problémom s očami vrátane zmien videnia).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- pokles počtu druhu bielych krvných buniek (nazývaných leukocyty) a buniek, od ktorých závisí zrážavosť krvi (nazývaných krvné doštičky)
- bolesť kĺbov alebo svalov
- príznaky podobné chrípke, pocit únavy
- v krvných vyšetreniach: zvýšenie enzýmu nazývaného gamaglutamyltransferáza.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcia dýchacích ciest, nádcha alebo upchatý nos, plesňové infekcie, chrípka
- pokles počtu alebo veľkosti červených krviniek
- zvýšenie alebo zníženie činnosti štítnej žľazy, zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho činnosť štítnej žľazy, zápal štítnej žľazy
- zvýšenie hladiny triglyceridov (typ tuku) v krvi, znížená chuť do jedla
- agresívne správanie, pocit depresie, pocit úzkosti, problémy so zaspávaním alebo so spánkom, zmeny nálady, nedostatok telesnej energie alebo motivácie
- bolesť hlavy, pocit závratu, obmedzený hmat alebo citlivosť, pocit ospalosti, pocit pálenia a brnenie a mravčenie
- suché oči
- poškodenie kapilár (veľmi malé krvné cievy) v tele

- ťažkosti s dýchaním
- hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v žalúdku, zápcha, sucho v ústach
- porucha pečene, zvýšenie určitých pečeňových enzýmov (ktoré sa prejaví pri krvných vyšetreniach)
- svrbenie, vypadávanie vlasov, vyrážka, sčervenenie kože, psoriáza, suchá a šupinatá koža, akné, zhrubnutie vonkajšej vrstvy kože, zvýšené potenie
- ochorenie nazývané Sjogrenov syndróm, pri ktorom imunitný systém tela útočí na žľazy, ktoré tvoria tekutinu (napríklad slzné a slinné žľazy), zápal kĺbov, bolesť v rukách a nohách, bolesť kostí, bolestivé náhle kŕče svalov
- horúčka, slabosť, triaška, celkové zdravotné problémy, podráždenie alebo sčervenenie miesta podania injekcie, úbytok telesnej hmotnosti
- v krvných vyšetreniach: protilátky vytvorené imunitným systémom organizmu, zvýšenie enzýmu nazývaného laktátdehydrogenáza.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- infekcia alebo opakovaná infekcia herpesom, bakteriálne infekcie
- zvýšenie počtu krvných doštičiek
- autoimunitné poruchy štítnej žľazy, sarkoidóza (oblasti zapálených tkanív v rôznych častiach tela)
- cukrovka
- záchvat paniky, halucinácie (videnie, počutie alebo cítenie vecí, ktoré nie sú prítomné), pocit stresu, pocit nervozity, nedostatok záujmu o činnosti, nočné mory, podráždenosť, zmätenosť
- poškodenie nervového systému, migréna, duševná porucha (zdravotný stav, ktorý zahŕňa zmeny v myslení, emóciách a správaní), poruchy zraku a zmyslového vnímania, trasenie rúk, zmätenosť
- nepríjemný pocit v očiach, ekzém očných viečok
- strata sluchu, zvonenie v ušiach (tinitus), pocit točenia hlavy (vertigo)
- porucha srdcovej činnosti, ako je srdcový blok (porucha elektrickej aktivity srdca), krvné zrazeniny v krvných cievach srdca, netesnosť aortálnej chlopne
- vysoký krvný tlak, obmedzené zásobovanie určitých častí tela krvou, hematóm (krvná podliatina pod kožou), návaly tepla
- zápal pľúcneho tkaniva, kašeľ, krvácanie z nosa, bolesť hrdla
- zápal žalúdka, poruchy brušnej steny, črevná plynatosť, tráviace ťažkosti, bolestivé prehĺtanie, krvácanie z ďasien
- zápal pečene, poškodenie pečene, zväčšenie pečene
- citlivosť na slnečné svetlo, odlupovanie kože, poruchy nechtov
- svalová slabosť, bolesť šije, bolesť v slabinách
- zápal močového mechúra, bolesť pri močení, zvýšená potreba močiť, neschopnosť močiť
- sexuálne problémy
- bolesť alebo svrbenie v mieste podania injekcie, citlivosť na zmeny počasia
- neakútna porfýria (porucha pečene, pri ktorej sa látky nazývané porfyríny hromadia v koži a spôsobujú lokálne poškodenie kože ako sú vyrážky, pľuzgier, vredy alebo nepríjemný pocit pri vystavení slnku)
- v krvných vyšetreniach: zvýšenie kyseliny močovej, protilátky proti červeným krvinkám vytvorené imunitným systémom organizmu.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- bipolárne poruchy (poruchy nálady s epizódami smútku a nadšenia), mánia (extrémne nadšenie alebo bezdôvodný entuziazmus)
- kardiomyopatia (ochorenia, ktoré postihujú srdcový sval), angína pectoris (závažná bolesť na hrudi v dôsledku upchatia srdcových ciev)
- zlyhanie pečene.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- idiopatická alebo trombotická trombocytopenická purpura (zvýšená tvorba podliatin, krvácanie, znížený počet krvných doštičiek, anémia a extrémna slabosť)

- ischémia myokardu (znížený prítok krvi do srdcového svalu).

Vedľajšie účinky s neznámou častotou (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

- Vogtova-Koyanagiho-Haradova choroba (zriedkavé ochorenie, ktoré môže viesť k strate zraku, sluchu a kožnej pigmentácii), závažná alergická reakcia
- zmena farby kože
- periodontálne (postihujúce ďasná) a zubné poruchy, zmena farby jazyka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Besremi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a vonkajšom obale po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa po otvorení môže uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) maximálne 30 dní, ak sa uchováva s nasadeným krytom pera a je uložené vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že naplnené pero sa javí ako poškodené, roztok je zakalený, sú v ňom čiastočky alebo vločky, alebo je akejkoľvek inej farby než ako je bezfarebnosť až svetložltosť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo obsahuje Besremi

- Liečivo je ropeginterferón alfa-2b.
Každé naplnené pero s 0,5 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov ropeginterferónu alfa-2b stanoveného ako bielkovinová báza, ktorá zodpovedá 1 000 mikrogramom/ml.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, polysorbát 80, benzylalkohol, bezvodý octan sodný, ľadová kyselina octová a voda na injekcie. Informácie o benzylalkohole a sodíku nájdete v časti 2 „Besremi obsahuje benzylalkohol“ a „Besremi obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Besremi a obsah balenia

Besremi sa dodáva ako injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere. Každé naplnené pero obsahuje 0,5 ml roztoku. Je dostupné v baleniach s obsahom 1 naplnené pero a 2 injekčné ihly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
AT 1190 Viedeň
Rakúsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Návod na použitie

Pred použitím naplneného pera Besremi 500 mikrogramov si pozorne prečítajte túto písomnú informáciu. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Lekár alebo lekárnik vám ukáže, ako pero používať.

Naplnené pero Besremi 500 mikrogramov sa môže použiť na injekčné podanie dávok 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 a 500 mikrogramov. Pri dávkach do 250 mikrogramov sa môže to isté pero použiť dvakrát.

Lekár vám povie, akú dávku potrebujete. Poznačte si dátumy vašej injekcie a dávku, akú vám naordinoval váš lekár.

Pero uchovávajte vo vonkajšom obale v chladničke.

15 minút pred podaním injekcie vyberte pero z chladničky a nechajte ho, aby dosiahlo izbovú teplotu. Na podanie injekcie si nájdite tiché a dobre osvetlené miesto, kde vás nebude nič rozptyľovať.

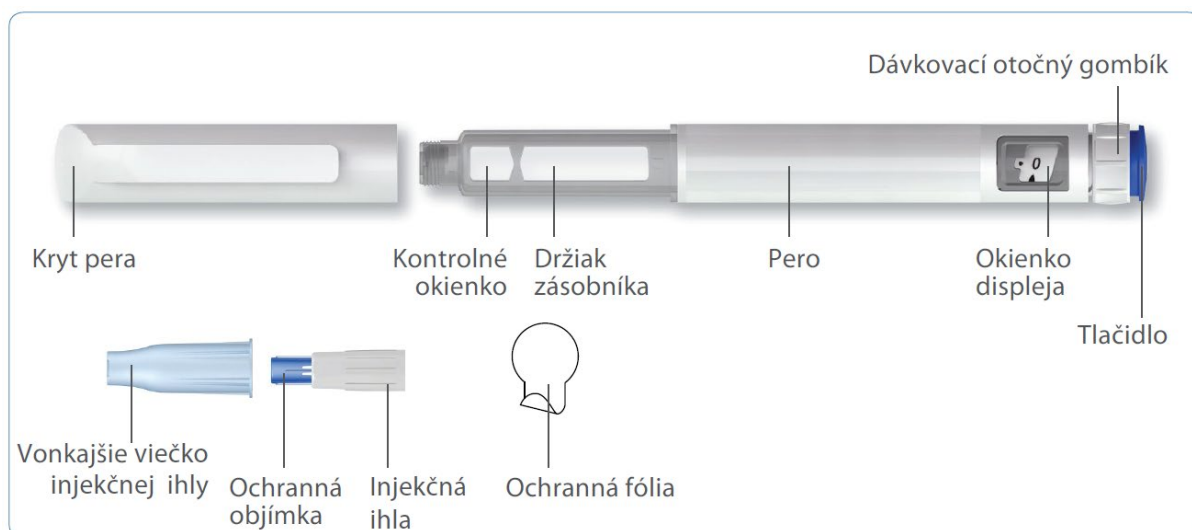
Na podanie injekcie budete potrebovať:

- naplnené pero Besremi
- injekčnú ihlu (typ: mylife Clickfine 8mm)
- alkoholový tampón (nie je súčasťou balenia)
- voliteľné: samolepiacu náplasť (nie je súčasťou balenia)

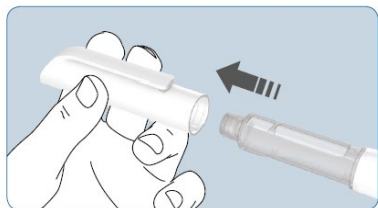
Naplnené pero Besremi sa dodáva s dvomi injekčnými ihlami. Na každé podanie injekcie použite vždy novú injekčnú ihlu.

Ak sa pero javí ako poškodené, nepoužívajte ho. Ak máte v priebehu používania pera pocit, že ste ho mohli poškodiť (napr. pádom alebo použitím nadmernej sily), pero ďalej nepoužívajte. Vezmite si nové pero a začnite odznova.

Opis naplneného pera Besremi 500 mikrogramov

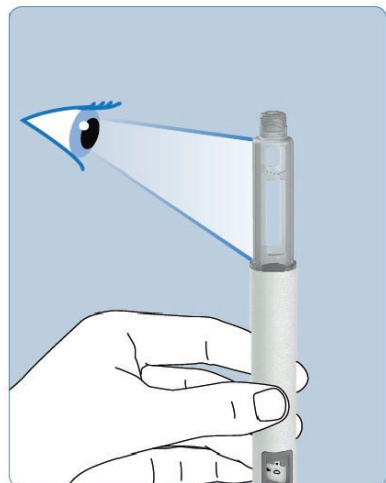


1



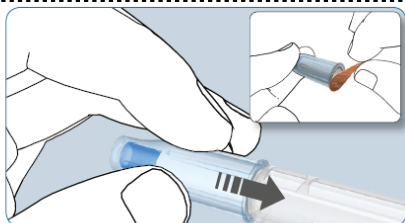
- Pred použitím lieku Besremi si umyte ruky.
- Pred začatím sa presvedčte, že liek nie je exspirovaný.
- Odstráňte z pera ochranný kryt.

2



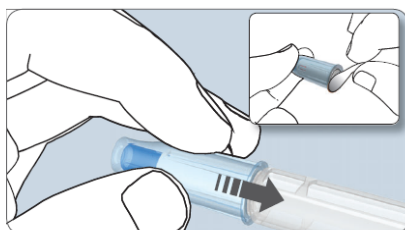
- Skontrolujte roztok cez kontrolné okienka na stranách držiaka kazety.
- Pero nepoužívajte, ak je roztok zakalený, sú v ňom čiastočky alebo vločky, alebo je inej farby ako bezfarebný až svetložltý.

3

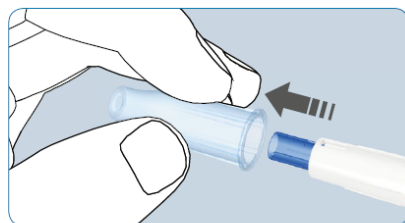


- Zoberte si novú injekčnú ihlu a odstráňte ochrannú fóliu.
- Ihlu s vonkajším krytom ihly nasad'te rovno a do stredu pera, aby sa zabránilo jej pokriveniu alebo ohnutiu.
- Presvedčte sa, že je pevne pripojená.

3

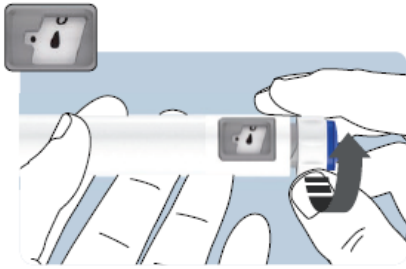


4



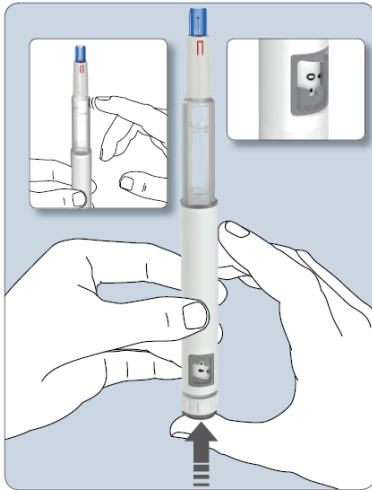
- Odstráňte z injekčnej ihly vonkajší ochranný kryt..
- Vonkajší kryt injekčnej ihly nenasadzujte späť na ihlu, kým neukončíte injekčné podanie lieku.
- Nikdy sa nedotýkajte sa hrotu injekčnej ihly.
- Ak ste už predtým použili naplnené pero Besremi 500 mikrogramov, pokračujte priamo krokom 7.
- Ak používate toto pero po prvýkrát, pokračujte v príprave pera krokom 5.

5



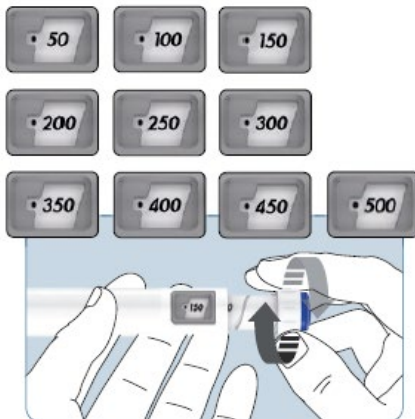
- Ak toto pero používate po prvýkrát, pripravte pero na podanie injekcie otáčaním jeho dávkovacieho otočného gombíka, až kým uvidíte ikonu „kvapky“ a bodku v okne. Ikona „kvapky“ sa v okne musí zarovnať s bodkou.

6



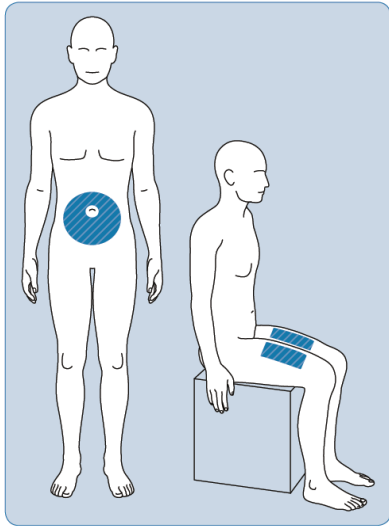
- Držte pero tak, aby injekčná ihla smerovala nahor, a uistite sa, že okno smeruje k vám.
- Injekčnú ihlu nesmerujte k svojej tvári, ani k tvári nikoho iného.
- Pero (držiak zásobníka) jemne prstami poklepte, aby sa všetky vzduchové bubliny dostali k hornej časti držáka zásobníka.
- Palcom stlačte a držte tlačidlo, kým sa značka „0“ nezarovná s bodkou v okne.
- V okne uvidíte, ako sa ikona „kvapky“ mení na značku „0“, a pri pohybe tlačidla, budete počuť jemné kliknutia.
- Na hrote injekčnej ihly sa má objaviť viditeľná kvapka.
- Ak na hrote injekčnej ihly kvapku nevidíte, zopakujte kroky 5 a 6 až šesťkrát, kým sa neobjaví kvapka.
- Ak neuvidíte kvapku ani po siedmom zopakovaní, požiadajte lekára alebo lekárnik, aby vám poradil.

7



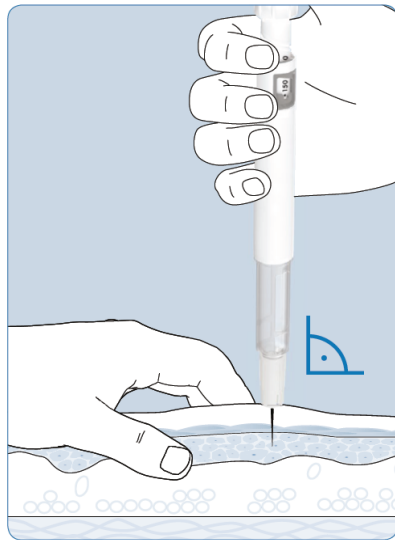
- Nastavte lekárom stanovenú dávku otáčaním dávkovacieho gombíka, až kým nie je viditeľná predpísaná dávka. Zvolená dávka sa musí zarovnať s bodkou a okienkom displeja dávky. Ak je to potrebné, opravte dávku otáčaním dávkovacieho gombíka.
- Ak nie ste schopný dosiahnuť požadované nastavenie dávky otáčaním dávkovacieho gombíka, vo vašom pere asi nezostalo dostatočné množstvo lieku. Nepoužívajte žiadnu väčšiu silu. Namiesto toho si zoberte nové pero.

8



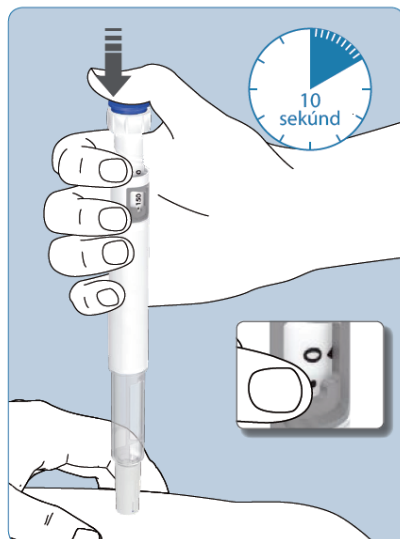
- Pred podaním injekcie si vydezinfikujte kožu v mieste podania injekcie alkoholovým tampónom.
- Pred podaním lieku nechajte toto miesto uschnúť.
- Tento liek si musíte podať subkutánne (pod kožu). Lekár vám povie, kam si ho máte injekčne podať.
- Možnými miestami podania injekcie sú brucho (viac ako päť centimetrov od pupka) alebo stehno.
- Ak potrebujete dve perá, pre každé z nich použite iné miesto na podanie injekcie (napr. pravú a ľavú stranu brucha alebo pravé a ľavé stehno).
- Injekciu si nepodávajte do kože, ktorá je akýmkoľvek spôsobom podráždená, sčervenená, pomliaždená, infikovaná alebo zjazvená.

9



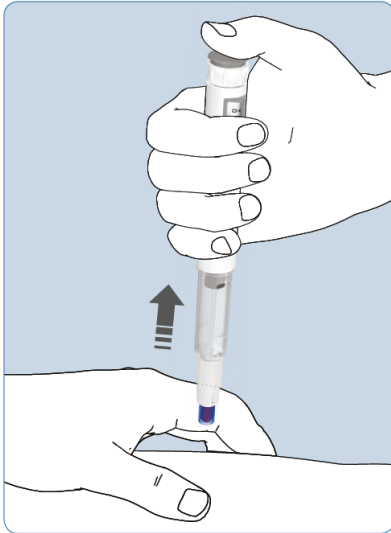
- Držte pero tak, aby bolo počas injekcie viditeľné okienko a štítok.
- Zdvihnite záhyb kože medzi palcom a ukazovákom.
- Jemným zatlačením zasuňte injekčnú ihlu pod uhlom 90 stupňov, až kým modrá ochranná objímka na injekčnej ihle prestane byť viditeľná.

10



- Stlačte tlačidlo celkom nadol, kým sa značka „0“ nezarovná s bodkou v okne displeja.
- Zvuky jemného cvakania sa po dokončení injekcie skončia.
- Tlačidlo držte stlačené a pred vybratím injekčnej ihly počkajte najmenej 10 sekúnd.
- Počas podávania injekcie pero nezdvíhajte, ani s ním nepohybujte.

11

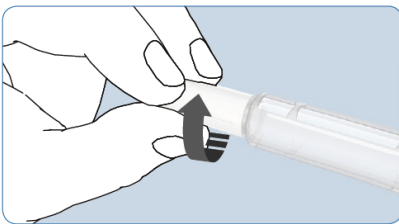


- Opatrne vytiahnite injekčnú ihlu z kože.
- Miesto vpichu udržiajte čisté, kým nedôjde k uzavretiu malej rany po podaní injekcie. V prípade potreby použite samolepiacu náplasť.

Poznámka:

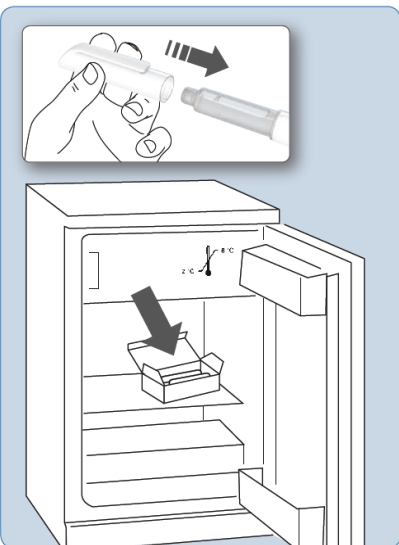
- Modrá ochranná objímka sa automaticky zablokuje a červený indikátor uzamknutia, ktorý je teraz viditeľný, zakryje injekčnú ihlu pre vašu ochranu. Ak tomu tak nie je, obráťte sa na vášho lekára alebo lekárnika.
- Po odstránení injekčnej ihly vám môže na koži zostať malá kvapka tekutiny. Je to normálne a neznamená to, že ste si podali nedostatočnú dávku.

12



- Odskrutkujte injekčnú ihlu a riadne ju zlikvidujte.

13



- Nasad'zte kryt bezpečne späť na pero.

Opakované použitie pera:

- Lekár vám povie, či môžete použiť pero na druhú injekciu. V takom prípade vložte pero naspäť do vonkajšieho obalu a uchovajte ho v chladničke na nasledujúce použitie. Pero použite najneskôr do 30 dní.

Likvidácia pera a ihly:

- Po použití zlikvidujte pero a ihlu v súlade s národnými požiadavkami alebo podľa pokynov lekára alebo lekárnika.