

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik z 0,5 ml raztopine vsebuje 250 mikrogramov ropeginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine, kar ustreza 500 mikrogramom/ml.

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik z 0,5 ml raztopine vsebuje 500 mikrogramov ropeginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine, kar ustreza 1000 mikrogramom/ml.

Jakost izraža količino dela interferona alfa-2b v ropeginterferonu alfa-2b, brez upoštevanja pegilacije.

Rpeginterferon alfa-2b je kovalentni konjugat beljakovine interferon alfa-2b, pridobljene s tehnologijo rekombinantne DNK v celicah *Escherichia coli*, z metoksi polietilenglikolom (mPEG).

Jakosti tega zdravila se ne sme primerjati z jakostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih beljakovin iz istega terapevtskega razreda (glejte poglavje 5.1).

Pomožna snov z znanim učinkom:

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 10 mg benzilalkohola in 0,05 mg polisorbata 80 na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (injekcija)

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Besremi je indicirano kot monoterapija pri odraslih za zdravljenje prave policitemije brez simptomatske splenomegalije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s to boleznijo.

Odmerjanje

Obdobje titracije

Odmerek se titrira individualno, priporočeni začetni odmerek je 100 mikrogramov (oziroma 50 mikrogramov pri bolnikih z drugim citoreduktivnim zdravljenjem). Odmerek je treba postopno zvečevati po 50 mikrogramov vsaka dva tedna (vzporedno je treba postopno zmanjševati drugo

citoreduktivno zdravljenje, če je to primerno), dokler ni dosežena stabilizacija hematoloških parametrov (hematokrit $< 45\%$, trombociti $< 400 \times 10^9/l$ in levkociti $< 10 \times 10^9/l$). Največji priporočeni posamični odmerek je 500 mikrogramov, injiciran vsaka dva tedna. Morda bo kot rešilno zdravljenje za normalizacijo hiperviskoznosti krvi potrebna flebotomija.

Obdobje vzdrževanja

Odmerek, pri katerem pride do stabilizacije hematoloških parametrov, je treba vzdrževati z intervalom odmerjanja na vsaka dva tedna za obdobje najmanj 1,5 leta. Nato se odmerek lahko prilagodi in/ali interval odmerjanja podaljša do odmerjanja na vsake štiri tedne, kot je za bolnika primerno.

Če se med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki, je treba dani odmerek zmanjšati oziroma začasno prekiniti zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo; nato je treba zdravljenje ponovno uvesti z manjšim odmerkom od tistega, ki je povzročil neželene učinke.

Če se pojavi zvečanje hematoloških parametrov (hematokrit, trombociti, levkociti), je treba odmerek in/ali interval odmerjanja individualno prilagoditi.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih s kompenzirano cirozo (npr. Child-Pugh A) so pokazali, da je varno drugo zdravilo s pegiliranim interferonom alfa (pegilirani interferon alfa-2a). Pri odraslih bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ropeginterferona alfa-2b ni treba prilagajati.

Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (npr. Child-Pugh B ali C) uporabe interferona alfa niso ovrednotili, zato je pri teh bolnikih uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z ropeginterferonom alfa-2b, so opazili zvišane ravni jetrnih encimov. Kadar je zvišanje jetrnih encimov napredujoče in vztrajno, je treba odmerek zmanjšati. Če je zvišanje jetrnih encimov kljub zmanjšanju odmerka napredujoče in klinično pomembno ali so prisotni dokazi dekompenzacije jeter, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so ovrednotili farmakokinetični profil drugih zdravil z interferonom alfa (pegilirani interferon alfa-2a in pegilirani interferon alfa-2b) (glejte poglavje 5.2).

Prilagajanje odmerka ropeginterferona alfa-2b pri odraslih bolnikih z blago (GFR 60–89 ml/min) ali zmerno (GFR 30–59 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15–29 ml/min) je priporočljivo zmanjšanje začetnega odmerka ropeginterferona alfa-2b na 50 mikrogramov. Ropeginterferon alfa-2b je kontraindiciran pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (GFR < 15 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri uvajanju zdravljenja pri starejših bolnikih prilagajanje priporočenega odmerka ropeginterferona alfa-2b ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Prekomerno prehranjeni ali podhranjeni bolniki

Pri prekomerno prehranjenih ali podhranjenih bolnikih farmakokinetičnega profila ropeginterferona alfa-2b niso ovrednotili. Priporočila glede prilagajanja odmerka ropeginterferona alfa-2b pri teh bolnikih ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Besremi pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Rasa

Prilagajanje odmerka glede na raso ni potrebno (glejte poglavje 5.2)

Način uporabe

Za subkutano uporabo. Zdravilo je namenjeno dolgoročnemu zdravljenju in ga lahko bolniku da zdravnik, medicinska sestra, družinski član ali pa si ga bolnik da sam, če je bil poučen o dajanju subkutanih injekcij z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Slediti je treba navodilom za dajanje zdravila v navodilu za uporabo.

Priporočeno mesto injiciranja je koža na trebuhu, ki mora biti od popka ali stegna oddaljena najmanj 5 cm. Ne injicirajte v predele, kjer je koža razdražena, pordela, podpluta, okužena ali brazgotinasta. Peresnik omogoča nastavljivo odmerjanje za dajanje odmerkov od 50 do 250 mikrogramov ali od 50 do 500 mikrogramov.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzorovati s konvencionalnim zdravljenjem,
- obstoječa huda psihiatrična bolezen ali huda psihiatrična bolezen v anamnezi, še zlasti huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora
- huda obstoječa srčno-žilna bolezen (npr. nenadzorovana hipertenzija, kongestivno srčno popuščanje ($\geq$ NYHA razred 2), resna srčna aritmija, pomembna stenoza koronarnih arterij, nestabilna angina pectoris) ali nedavna možganska kap ali miokardni infarkt,
- prisotnost avtoimune bolezni ali avtoimuna bolezen v anamnezi,
- prejemniki presadka na imunosupresivnem zdravljenju,
- kombinacija s telbivudinom (glejte poglavje 4.5),
- dekompenzirana ciroza jeter (Child-Pugh B ali C),
- končna ledvična odpoved (GFR < 15 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Faza titracije odmerka

Priporočeno odmerjanje v fazi titracije ropeginterferona alfa-2b (glejte poglavje 4.2) v primerjavi s hidroksikarbamidom povzroči podaljšanje časa za doseganje individualnega optimalnega odmerka. V klinični študiji prave policitemije je bil konec povprečne individualne faze titracije za ropeginterferon alfa-2b dosežen po približno 3,7 mesecih, za hidroksikarbamid pa po približno 2,6 mesecih zdravljenja. Zato so pri bolnikih, pri katerih je nujno zgodnje zmanjšanje zvišanega števila krvnih celic za preprečevanje tromboze in krvavitev, morda ustreznejša druga zdravila (npr. hidroksikarbamid).

Med fazo titracije učinkovitost za zmanjšanje srčno-žilnega in trombemboličnega tveganja obstoječe bolezni morda ni v celoti vzpostavljena. Bolnike je treba skrbno spremljati, še zlasti v fazi titracije; redno je treba opravljati pregled celotne krvne slike, vključno z določanjem ravni hematokrita, številom levkocitov in trombocitov, tudi po tem, ko je bil individualni optimalni odmerek že določen. Morda bo kot rešilno zdravljenje za normalizacijo hiperviskoznosti krvi potrebna flebotomija.

Endokrini sistem

Pred zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b je treba s konvencionalnim zdravljenjem zdraviti in nadzorovati kakršno koli obstoječo bolezen ščitnice (glejte poglavje 4.3). Bolnikom, ki se jim med zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b pojavijo simptomi, ki kažejo na okvaro delovanja ščitnice,

je treba ovrednotiti ravni tirotropina (TSH). Z zdravljenjem se lahko nadaljuje, če je mogoče ravni TSH ohranjati v normalnem območju.

Pri drugih zdravilih z interferonom alfa so opazili sladkorno bolezen (glejte poglavje 4.8). Bolniki s sladkorno boleznijo, ki je ni mogoče učinkovito nadzorovati z zdravili, ne smejo začeti zdravljenja z ropeginterferonom alfa-2b. Bolniki, ki se jim med zdravljenjem pojavi sladkorna bolezen, ki je ni mogoče nadzorovati z zdravili, morajo zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b prekiniti.

Centralni živčni sistem (CŽS)

V programu kliničnega razvoja zdravila so pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z ropeginterferonom alfa-2b, opazili učinke na CŽS, še zlasti depresijo (glejte poglavje 4.8). Pri drugih zdravilih z interferonom alfa so opazili druge učinke na CŽS, vključno s samomorilnimi mislimi, poskusom samomora, agresijo, bipolarno motnjo, manijo in zmedenostjo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava kakršnih koli simptomov psihiatričnih bolezni, če pa se taki simptomi pojavijo, mora lečeči zdravnik razmisliti o njihovem zdravljenju. Če se psihiatrični simptomi poslabšajo, je priporočljivo zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b prekiniti. Ropeginterferona alfa-2b se ne sme dati bolnikom z obstoječimi hudimi psihiatričnimi boleznimi ali anamnezo takih bolezni, še zlasti hude depresije, samomorilnih misli ali poskusa samomora (glejte poglavje 4.3).

Srčno-žilni sistem

V povezavi z zdravljenjem z interferonom alfa so poročali o srčnih dogodkih, vključno s kardiomiopatijo, miokardnim infarktom, atrijsko fibrilacijo in ishemičnimi boleznimi koronarnih arterij (glejte poglavje 4.8). Bolnike z obstoječimi srčno-žilnimi boleznimi ali anamnezo le-teh je treba med zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b skrbno spremljati. To zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo obstoječo srčno-žilno boleznijo ali pri bolnikih z nedavno možgansko kapjo ali miokardnim infarktom (glejte poglavje 4.3).

Dihala

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, so redko poročali o boleznih dihal, kot so infiltracija pljuč, pnevmonitis, pljučnica ali pljučna arterijska hipertenzija (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih se pojavijo simptomi na dihalih, je treba skrbno spremljati in njihovo zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b prekiniti, če je to potrebno.

Vid

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, so redko poročali o hudih boleznih oči, kot so retinopatija, mrežnična krvavitev, mrežnični eksudati, odstop mrežnice in zapora mrežnične arterije ali vene, ki lahko povzročijo slepoto (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba pred začetkom zdravljenja z ropeginterferonom alfa-2b in med zdravljenjem z njim pregledovati oči, še zlasti bolnikom z boleznimi, ki so povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Vsakemu bolniku, ki navaja zmanjšanje ali izgubo vida ali druge očesne simptome, je treba nemudoma pregledati oči. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ali poslabšajo očesni simptomi, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z ropeginterferonom alfa-2b.

Akutna preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zdravili z interferonom alfa, so redko poročali o resnih, akutnih preobčutljivostnih reakcijah (npr. koprivnica, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija). Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b prekiniti in nemudoma uvesti ustrezno zdravljenje. Zaradi prehodnih izpuščajev prekinitve zdravljenja ni potrebna.

Delovanje jeter

Zdravljenje z interferonom alfa je bilo povezano s hepatotoksičnostjo, za katero so značilna potencialno pomembna zvišanja jetrnih encimov. Pri drugih zdravilih z interferonom alfa so pri bolnikih z okužbo z virusom hepatitisa C poročali o odpovedi jeter (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih z ropeginterferonom alfa-2b, so opazili zvišanja ravni ALT (≥ 3 -krat nad zgornjo mejo normale), AST (≥ 3 -krat nad zgornjo mejo normale), GGT (≥ 3 -krat nad zgornjo mejo normale) in bilirubina (> 2 -krat nad zgornjo mejo normale). Ta zvišanja so bila predvsem prehodna in so se pojavila med prvim letom zdravljenja.

Po dolgotrajnem zdravljenju z ropeginterferonom alfa-2b so pri bolnikih poročali o boleznih jeter (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z ropeginterferonom alfa-2b je treba redno spremljati jetrne encime in delovanje jeter. Kadar je zvišanje jetrnih encimov napredujoče in klinično pomembno kljub zmanjšanju odmerka, je treba zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b prekiniti. Pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem pride do dokazane dekompenzacije jeter, je treba zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b prekiniti. Ropoginterferon alfa-2b je kontraindiciran pri bolnikih z dekompenzirano cirozo jeter (glejte poglavje 4.3).

Delovanje ledvic

Bolnike je treba spremljati ne glede na začetni odmerek ali stopnjo ledvične okvare. Če se delovanje ledvic med zdravljenjem poslabša, je treba zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b prekiniti. Ropoginterferon alfa-2b je kontraindiciran pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.3).

Bolezni zobnih in obzobnih tkiv

Pri drugih zdravilih z interferonom alfa so poročali o boleznih zobnih in obzobnih tkiv, ki lahko vodijo do izgube zob (glejte poglavje 4.8). Poleg tega imajo lahko suha usta med dolgotrajnim zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b škodljive učinke na zobe in sluznice v ustni votlini. Bolniki si morajo dvakrat na dan temeljito umiti zobe in hoditi na redne zobozdravstvene kontrolne preglede.

Bolezni kože

Uporaba ropeginterferona alfa-2b je povezana z boleznimi kože (pruritus, alopecija, izpuščaj, eritem, psoriza, kseroderma, akneiformni dermatitis, hiperkeratoza, hiperhidroza). V primeru pojava ali poslabšanja teh kožnih bolezni je treba zdravljenje predvidoma ustaviti.

Pomožne snovi

Zdravilo Besremi vsebuje benzilalkohol.

Velike volumne je treba uporabljati previdno in le, če je to nujno potrebno, še zlasti pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, saj obstaja tveganje za akumulacijo in toksičnost (presnovna acidoza).

Zdravilo Besremi vsebuje polisorbitat 80.

To zdravilo vsebuje 0,025 mg polisorbata 80 v vsakih 0,5 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Zdravilo Besremi vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V presnovo ropeginterferona alfa-2b so domnevno vpleteni encimi, ki opravljajo razgradnjo beljakovin. Vpletenost prenašalnih beljakovin v absorpcijo, distribucijo in izločanje ropeginterferona alfa-2b ni znana. Pokazali so, da interferon alfa vpliva na aktivnost izoenzimov citokroma P450 (CYP) CYP1A2 in CYP2D6.

Študij medsebojnega delovanja z ropeginterferonom alfa-2b niso opravili.

Študije medsebojnega delovanja drugih zdravil s pegiliranim interferonom alfa

Pri bolnikih s hepatitisom B je sočasna uporaba pegiliranega interferona alfa-2a s telbivudinom povečala tveganje za nastanek periferne nevropatije. Kombinirano zdravljenje s telbivudinom in ropeginterferonom alfa-2b je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dajanje 180 mikrogramov pegiliranega interferona alfa-2a enkrat na teden 4 tedne pri zdravih moških preskušancih ni vplivalo na farmakokinetični profil mefenitoina, dapsona, debrisoquina in tolbutamida. To nakazuje, da pegiliran interferon alfa-2a ne vpliva na presnovno aktivnost izoenzimov 3A4, 2C9, 2C19 in 2D6 citokroma P450 (CYP) *in vivo*. V isti študiji so opazili tudi 25-odstotno zvečanje AUC teofilina (substrat CYP1A2), kar dokazuje, da je pegiliran interferon alfa-2a zaviralec aktivnosti CYP1A2.

Sočasna uporaba pegiliranega interferona alfa-2b ni pokazala pomembnih medsebojnih delovanj s tolbutamidom (substrat CYP2C9), midazolamom (substrat CYP3A4) in dapsonom (substrat N-acetiltransferaze), zmerno pa je zvečala izpostavljenost kofeinu (substrat CYP1A2) in dezipraminu (substrat CYP2D6).

Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi ropeginterferona alfa-2b s substrati CYP1A2, še zlasti tistimi z ozkim terapevtskim oknom, kot sta teofilin ali metadon. Prav tako je priporočljiva previdnost pri kombinaciji ropeginterferona alfa-2b s substrati CYP2D6 (npr. vortiooksetinom, risperidonom). Ropeginterferon alfa-2b lahko zavira aktivnost CYP1A2 in CYP2D6 in tako povzroči zvečano koncentracijo teh zdravil v krvi.

Ob sočasni uporabi z zdravili, ki se presnavljajo preko CYP2C9/19, CYP3A4 ali N-acetiltransferaze, prilagajanje odmerka ropeginterferona alfa-2b ni potrebno.

Previdnost je potrebna pri dajanju ropeginterferona alfa-2b v kombinaciji z drugimi morebitno mielosupresivnimi/kemoterapevtskimi učinkovinami.

Narkotike, hipnotike ali sedative je treba pri sočasni uporabi z ropeginterferonom alfa-2b uporabljati previdno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b uporabljati učinkovito metodo kontracepcije, razen če jim je zdravnik svetoval drugače.

Nosečnost

Podatkov o uporabi interferona alfa pri nosečih ženskah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker ima lahko ropeginterferon alfa-2b enak učinek, zdravila Besremi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se ropeginterferon alfa-2b izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba ali prenehati z dojenjem ali prenehati oz. vzdržati se zdravljenja z zdravilom Besremi, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu ropeginterferona alfa-2b na plodnost pri ženskah ali moških ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Besremi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, ki se jim med zdravljenjem z zdravilom Besremi pojavijo omotica, somnolenca ali halucinacije (glejte poglavje 4.8), se morajo izogibati vožnji in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so levkopenija (20,2 %), trombocitopenija (18,5 %), artralgija (13,5 %), utrujenost (12,4 %), zvečana vrednost gama-glutamilttransferaze (11,2 %), gripi podobna bolezen (11,2 %), mialgija (10,7 %), anemija (9,6 %), zvečana vrednost alanin-aminotransferaze (8,4 %), nevtropenija (7,9 %), pireksija (7,9 %), zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze (7,3 %), pruritus (6,8 %), bolečina v okončinah (6,7 %), alopecija (6,7 %), glavobol (6,2 %), diareja (5,7 %), reakcija na mestu injiciranja (5,6 %), mrzlica (5,1 %) in omotica (5,1 %).

Resni neželeni učinki so depresija (1,1 %), atrijska fibrilacija (1,1 %) in akutna stresna reakcija (0,6 %).

Seznam neželenih učinkov

O naslednjih z zdravljenjem povezanih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah z ropeginterferonom alfa-2b, ki so jih opravili pri 178 odraslih bolnikih s pravo policitemijo. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) oziroma neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>pogosti</i>	okužba zgornjih dihal, gripa, rinitis, glivična okužba kože
	<i>občasni</i>	ustni herpes, herpes zoster, ustna kandidoza, sinuzitis, kandidoza požiralnika, mikotični vulvovaginitis, hordeol, onihomikoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>zelo pogosti</i>	levkopenija, trombocitopenija
	<i>pogosti</i>	pancitopenija, nevtropenija, anemija
Bolezni imunskega sistema	<i>občasni</i>	sarkoidoza
	<i>zelo redki</i>	idiopatska ali trombotična trombocitopenična purpura [#]
	<i>neznana</i>	Vogt-Koyanagi-Haradova bolezen [#] , akutne preobčutljivostne reakcije ^{***}
Bolezni endokrinega sistema	<i>pogosti</i>	hipotiroidizem, hipertiroidizem, tiroiditis
	<i>občasni</i>	Basedowova bolezen, sladkorna bolezen [#]
Presnovne in prehranske motnje	<i>pogosti</i>	hipertrigliceridemija, zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje	<i>pogosti</i>	depresija, agresija [#] , nespečnost, anksioznost, spremembe razpoloženja, nihanje razpoloženja, ravnodušnost, motnje razpoloženja
	<i>občasni</i>	poskus samomora [#] , samomorilne misli [#] , zmedenost [#] , akutna stresna reakcija, halucinacije, čustvena stiska, živčnost, nočne more, razdražljivost
	<i>redki</i>	bipolarna motnja [#] , manija [#]

Bolezni živčevja	<i>pogosti</i>	glavobol, omotica, hipestezija, somnolenca, parestezija
	<i>občasni</i>	polinevropatija, periferna motorična nevropatija, radikulopatija, migrena, poslabšanje mentalnih sposobnosti, tremor, avra
Očesne bolezni	<i>pogosti</i>	suho oko
	<i>občasni</i>	mrežnična krvavitev [#] , mrežnični eksudati [#] , okvara vida, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, nelagodje v očesu, ekcem na vekah
	<i>redki</i>	retinopatija [#] , nevropatija vidnega živca [#] , zapora mrežnične arterije [#] , zapora mrežnične vene [#]
	<i>zelo redki</i>	slepota [#]
	<i>neznana</i>	odstop mrežnice [#]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>občasni</i>	gluhost, tinitus, vrtoglavica
Srčne bolezni	<i>pogosti</i>	atrijska fibrilacija
	<i>občasni</i>	miokardni infarkt [#] , atrioventrikularni blok, intrakardialni krvni strdek, insuficienca aortne zaklopke, srčno-žilna bolezen
	<i>redki</i>	kardiomiopatija [#] , angina pectoris [#]
	<i>zelo redki</i>	miokardna ishemija [#]
Žilne bolezni	<i>pogosti</i>	mikroangiopatija
	<i>občasni</i>	Raynaudov fenomen, hipertenzija, hematom, zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>pogosti</i>	dispneja
	<i>občasni</i>	pnevmonitis, kašelj, epistaksa, draženje žrela
	<i>zelo redki</i>	infiltracija pljuč [#]
	<i>neznana</i>	pljučna fibroza [#] , pljučnica [#] , pljučna arterijska hipertenzija ^{#*}
Bolezni prebavil	<i>pogosti</i>	diareja, navzea, bolečina v trebuhu, zaprtje, napet trebuh, suha usta
	<i>občasni</i>	gastritis, bolezen trebušne stene, flatulenca, pogosto odvajanje blata, odinofagija, krvavitev iz dlesni
	<i>neznana</i>	bolezni zob [#] , bolezen obzobnega tkiva [#]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>zelo pogosti</i>	zvečana vrednost gama-glutamyltransferaze
	<i>pogosti</i>	bolezen jeter, zvečana vrednost alanin-aminotransferaze, zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvečana vrednost alkalne fosfataze v krvi
	<i>občasni</i>	hepatotoksičnost, toksični hepatitis, hepatomegalija, neakutna porfirija
	<i>redki</i>	odpoved jeter [#]
Bolezni kože in podkožja	<i>pogosti</i>	pruritus, alopecija, izpuščaj, eritem, psoriaza, kseroderma, akneiformni dermatitis, hiperkeratoza, hiperhidroza, suha koža
	<i>občasni</i>	fotosenzitivna reakcija, deskvamacija kože, distrofija nohtov
	<i>neznana</i>	depigmentacija kože [#]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>zelo pogosti</i>	artralgija, mialgija
	<i>pogosti</i>	Sjögrenov sindrom, artritis, bolečina v okončinah, mišično-skeletna bolečina, bolečina v kosteh, mišični krči
	<i>občasni</i>	mišična šibkost, bolečina v vratu, bolečina v dimljah
Bolezni sečil	<i>občasni</i>	hemoragični cistitis, disurija, urgentna mikcija, zadrževanje urina

Motnje reprodukcije in dojk	<i>občasni</i>	erektilna disfunkcija, hemospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>zelo pogosti</i>	gripi podobna bolezen, utrujenost
	<i>pogosti</i>	pireksija, reakcija na mestu injiciranja, astenija, mrzlica, poslabšanje splošnega fizičnega zdravja, eritem na mestu injiciranja
	<i>občasni</i>	bolečina na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, občutljivost na vremenske spremembe
	<i>neznana</i>	hiperpigmentacija jezika [#]
Preiskave	<i>pogosti</i>	prisotnost protiteles proti ščitnici, zvečana vrednost tirotropina v krvi, zvišana telesna temperatura, prisotnost antinuklearnih protiteles, zvečana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi, zmanjšanje telesne mase
	<i>občasni</i>	zvečano število trombocitov, zvečana vrednost sečne kisline v krvi, pozitiven Coombsov test

[#]V poročilih kot neželeni učinki med zdravljenjem z drugimi zdravili z interferonom alfa.

*Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone, glejte pljučno arterijsko hipertenzijo spodaj.

**Npr. koprivnica, angioedem, bronhokonstrikcija ali anafilaksija.

Opis izbranih neželenih učinkov

Najpogostejši neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki (vključno s številom bolnikov, stopnjo incidence, stopnjo resnosti, potrebo po prilagajanju odmerka in izidu), o katerih so poročali v programu kliničnega razvoja ropeginterferona alfa-2b, so povzeti v Preglednici 1.

Preglednica 1. Najpogostejši neželeni učinki med zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b

NUZ > 10 % PT	N (%) N=178	SI	Stopnja jakosti po CTCAE ≥ 3 N (%)	Zmanjšanje odmerka N (%)	Prekinitev zdravlila N (%)	Ukinitev zdravlila N (%)	Izboljšanje N (%)
Levkopenija	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.p.	8 (22,2)
Trombocitopenija	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.p.	6 (18,2)
Artralgija	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Utrujenost	22 (12,4)	6,6	n.p.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Zvečana vrednost gama-glutamiltransferaze	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.p.	n.p.	4 (20,0)
Gripi podobna bolezen	20 (11,2)	4,9	n.p.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.p.	10 (50,0)
Mialgija	19 (10,7)	3,5	n.p.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.p.	9 (47,4)

Za navedene prednostne izraze niso poročali o neželenih učinkih stopnje 5 (smrtni izid) po CTCAE. 1 neželeni učinek stopnje 4 (ogrožajo življenje ali povzročijo hudo prizadetost) je bil poročan pri zvečani vrednosti gama-glutamiltransferaze

Okrajšave: CTCAE (common terminology criteria for adverse events) - enotna terminološka merila za neželene dogodke; n.p. - ni poročano; NUZ - neželeni učinek; PT - priporočeni izraz; SI, povprečna stopnja incidence neželenih učinkov na 100 bolnik-let; n - število bolnikov. N (%) - število in odstotek bolnikov, ki so imeli neželene učinke.

Bolezni prebavil

Pri drugih zdravlilih z interferonom alfa so poročali o boleznih prebavil, prav tako pa so o njih poročali pri 15,7 % bolnikov, ki so se zdravili z ropeginterferonom alfa-2b. V teh študijah so bile najpogostejše bolezni prebavil diareja (5,1 %; stopnja incidence: 2,8 dogodkov/100 bolnik-let) in navzea (4,5 %; stopnja incidence: 1,2 dogodka/100 bolnik-let).

CŽS

V programu kliničnega razvoja ropeginterferona alfa-2b je prišlo do 2 primerov resne depresije (1,1 %; stopnja incidence: 0,4 dogodkov/100 bolnik-let). Bolniki so po trajni ukinitvi zdravljenja popolnoma okrevali. En bolnik, ki je doživel resno akutno stresno reakcijo (0,6 %; stopnja incidence: 0,2 dogodkov/100 bolnik-let) zmerne jakosti, je po zmanjšanju odmerka ropeginterferona alfa-2b popolnoma okrevail. Pri interferonu alfa so poročali o učinkih na CŽS, vključno s poskusom samomora, samomorilnimi mislimi, agresijo, bipolarno motnjo, manijo in zmedenostjo (glejte poglavje 4.4).

Srčno-žilni sistem

Med zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b je pri dveh bolnikih prišlo do treh primerov atrijske fibrilacije (1,1 %; stopnja incidence: 0,3 dogodka/100 bolnik-let) stopnje 1 do 3. Zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b so nadaljevali, bolniki pa so za zdravljenje teh dogodkov prejeli ustrezna zdravila. Bolniki so po dveh dogodkih okrevali, en dogodek pa je v času ocene še potekal.

Dihala

Pri interferonu alfa so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za PAH (kot je portalna hipertenzija, okužba s HIV, ciroza). O tem so poročali v različnih časovnih točkah, običajno več mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Vid

Pri interferonu alfa so poročali o resnih boleznih oči, kot so retinopatija, mrežnična krvavitev, mrežnični eksudati, odstop mrežnice in zapora mrežnične arterije ali vene (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V programu kliničnih študij so poročali o enemu primeru nenamernega prevelikega odmerjanja z ropeginterferonom alfa-2b. Bolnik je prejel 10-krat večji začetni odmerek od priporočenega in razvil gripi podobne simptome, ki so trajali tri dni in jih niso ocenili kot resne. Bolnik je po zdravljenju s paracetamolom in začasni prekinitvi zdravljenja z ropeginterferonom alfa-2b popolnoma okrevail.

Za to zdravilo antidota ni na voljo. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika skrbno spremljati in uvesti simptomatsko zdravljenje, če je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB15

Ropeginterferon alfa-2b je rekombinantni interferon alfa-2b, konjugiran na dvovertični mPEG s stopnjo substitucije 1 mol polimera na 1 mol beljakovine. Povprečna molekulska masa je približno 60 kDa, od tega predstavlja del PEG približno 40 kDa.

Mehanizem delovanja

Interferon alfa spada v skupino interferonov tipa I, ki svoje učinke na celice izražajo z vezavo na transmembranske receptorje, imenovane interferon alfa receptorji (IFNAR). Vezava na IFNAR sproži kaskado potovanja signalov navzdol prek aktivacije kinaz, še zlasti Janusove kinaze 1 (JAK1) in tirozin kinaze 2 (TYK2), ter beljakovin, ki prenašajo signale in aktivirajo transkripcije (STAT). Translokacija beljakovin STAT v jedru nadzira ekspresijo določenih programov izražanja genov in zavira različne celične učinke. Pokazali so, da ima interferon alfa zaviralni učinek na proliferacijo fibroblastnih hematopoetskih matičnih celic in fibroblastnih matičnih celic v kostnem mozgu ter preprečuje delovanje rastnih dejavnikov in drugih citokinov, ki imajo vlogo v razvoju mielofibroze. Ta delovanja so lahko vpletena v terapevtske učinke interferona alfa pri pravi policitemiji.

Nadalje so dokazali, da je interferon alfa pri bolnikih s pravo policitemijo zmožen zmanjšati breme mutiranega alela *JAK2V617F* (točkovna mutacija V617F v kinazi JAK2, ki je znak prave policitemije in je prisotna pri približno 95 % bolnikov).

Klinična učinkovitost in varnost

V odprti, randomizirani študiji III. faze (PROUD-PV) so ovrednotili učinkovitost in varnost ropeginterferona alfa-2b v primerjavi s hidroksikarbamidom pri 254 odraslih bolnikih s pravo policitemijo (randomizacija 1:1). Bolnike so stratificirali glede na predhodno izpostavljenost hidroksikarbamidu, starost ob presejanju (≤ 60 ali > 60 let) in prisotnost trombemboličnih dogodkov v anamnezi. Značilnosti populacije v študiji so predstavljene v Preglednici 2.

Preglednica 2. Značilnosti bolnikov ob presejanju v študiji PROUD-PV

	Skupina, zdravljenja z ropeginterferonom alfa-2b (n = 127)	Kontrolna skupina zdravljenja (n = 127)
Starost Leta*	58,5 $\pm$ 10,81	57,9 $\pm$ 13,10
Spol Ženski n (%) Moški n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Rasa Bela n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Trajanje PV (mesece)*	12,6 $\pm$ 24,70	15,7 $\pm$ 25,65
Breme alela <i>JAK2V617F</i> (%)*	41,9 $\pm$ 23,49	42,8 $\pm$ 24,14
Hematološki parametri Haematokrit (%)* Trombociti ($10^9/l$)* Levkociti ($10^9/l$)*	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
Prisotnost splenomegalije Ne n (%) Da n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*vrednosti so povprečje $\pm$ SD.

Bolnike, ki predhodno niso prejeli zdravljenja s hidroksikarbamidom (n = 160) ali pa so zdravljenje s hidroksikarbamidom prejeli (n = 94), so randomizirali, da so prejeli ropeginterferon alfa-2b ali hidroksikarbamid. Odmerek so postopoma zvečevali glede na odziv na zdravljenje in prenašanje (pri ropeginterferonu alfa-2b so dajali od 50 do 500 mikrogramov subkutano vsaka dva tedna). Povprečni odmerek po 12 mesecih zdravljenja je znašal 382 ($\pm$ 141) mikrogramov ropeginterferona alfa-2b.

Odziv bolezni (določen kot hematokrit < 45 % brez flebotomije [najmanj 3 mesece od zadnje flebotomije], trombociti < $400 \times 10^9/l$ in levkociti < $10 \times 10^9/l$ po 12 mesecih zdravljenja) je bil 43,1 % [53/123 bolnikov] v skupini z ropeginterferonom alfa-2b po 12 mesecih zdravljenja.

Odprta podaljšana študija faze IIIb (CONTINUATION-PV) je vključevala 169 odraslih bolnikov s pravo policitemijo, ki so pred tem zaključili študijo PROUD-PV, in je ocenjevala dolgoročno učinkovitost in varnost ropeginterferona alfa-2b. Petindevetdeset bolnikov je nadaljevalo s prejemanjem ropeginterferona alfa-2b (od 50 do 500 mikrogramov subkutano, danih vsaka dva, tri ali štiri tedne). Povprečni odmerki po 36 in 72 mesecih zdravljenja (12-mesečno trajanje zdravljenja v študiji PROUD-PV in 24-mesečno ter 60-mesečno trajanje zdravljenja v podaljšani študiji) so znašali 363 (± 149) mikrogramov ter 356 (± 144) mikrogramov ropeginterferona alfa-2b.

Odziv na zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b je predstavljen v Preglednici 3 in Preglednici 4. Po 72 mesecih zdravljenja je bil odziv bolezni opredeljen kot popoln hematološki odziv, pri čemer je 54,5 % in 39,8 % bolnikov pokazalo popoln hematološki odziv z izboljšanjem bremena bolezni. Bolniki so imeli statistično pomembno razliko v bremenu alela *JAK2V617F* (16,6 %) in spremembi od izhodišča alela *JAK2V617F* (-25,4 %).

Preglednica 3. Odziv bolezni po 12 do 72 mesecih zdravljenja z ropeginterferonom alfa-2b

Odziv bolezni	Bolniki, zdravljeni z ropeginterferonom alfa-2b			
	Odzivni bolniki* N (%)			
	12 mesecev	24 mesecev ¹	36 mesecev ²	72 mesecev ³
Popoln hematološki odziv^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Popoln hematološki odziv^a in izboljšanje bremena bolezni^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* Po 12, 24, 36 in 72 mesecih je zaradi prekinitev študije iz katerega koli razloga 0, 7, 12 oziroma 25 bolnikov veljalo za neodzivne.

^a Določeno kot hematokrit < 45 % brez flebotomije (najmanj 3 mesece od zadnje flebotomije), trombociti < $400 \times 10^9/l$ in levkociti < $10 \times 10^9/l$; bolniki, ki so prekinili študijo, so veljali za neodzivne.

^b Določeno kot izboljšanje z boleznijo povezanih znakov (klinično pomembna splenomegalija) in z boleznijo povezanih simptomov (mikrovaskularne motnje, pruritus, glavobol); bolniki, ki so prekinili študijo, so veljali za neodzivne.

¹ 12-mesečno trajanje zdravljenja v študiji PROUD-PV in 12-mesečno trajanje zdravljenja v podaljšani študiji.

² 12-mesečno trajanje zdravljenja v študiji PROUD-PV in 24-mesečno trajanje zdravljenja v podaljšani študiji.

³ 12-mesečno trajanje zdravljenja v študiji PROUD-PV in 60-mesečno trajanje zdravljenja v podaljšani študiji.

Povprečno breme alela *JAK2V617F* se je med 6-letnim zdravljenjem z ropeginterferonom alfa-2b nenehno zmanjševalo, in sicer iz 42,8 % v izhodišču (pred zdravljenjem v študiji PROUD-PV) na 15,5 % v 72 mesecih.

Preglednica 4. Breme alela *JAK2V617F* (%) absolutne vrednosti in spremembe od izhodišča v podaljšani študiji CONTINUATION-PV

Študija mesec	n	Povprečje ($\pm$ SD)	Sprememba v izhodišču
izhodišče	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-mesečno trajanje zdravljenja v študiji PROUD-PV in 12-mesečno trajanje zdravljenja v podaljšani študiji.

² 12-mesečno trajanje zdravljenja v študiji PROUD-PV in 24-mesečno trajanje zdravljenja v podaljšani študiji.

³ 12-mesečno trajanje zdravljenja v študiji PROUD-PV in 60-mesečno trajanje zdravljenja v podaljšani študiji.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Besremi za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje prave policitemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija ropeginterferona alfa-2b pri bolnikih je trajna, največje serumske koncentracije pa so dosežene po 3 do 6 dneh.

Absolutna biološka uporabnost subkutano danega ropeginterferona alfa-2b pri ljudeh ni bila preiskovana. Zato ni mogoče podati veljavne ocene absolutne biološke uporabnosti. Glede na podatke pri opicah je približno 80 %, podobno kot so opazili pri pegiliranem interferonu alfa-2a.

Porazdelitev

Rpeginterferon alfa-2b najdemo predvsem v krvnem obtoku in zunajcelični tekočini, kar je razvidno tudi iz volumna porazdelitve, ki v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) pri bolnikih po subkutanem dajanju znaša 6,6 do 17 litrov (razpon odmerka 50–450 mikrogramov). Pri bolnikih je po večkratnem subkutanem odmerjanju povprečni C_{max} znašal 2,4 ng/ml (pri odmerku 50–80 mikrogramov) do 49 ng/ml (pri odmerku 450 mikrogramov), AUC_{0-t} pa je znašal od 28,5 ng*h/ml (pri odmerku 50–80 mikrogramov) do 552,6 ng*h/ml (pri odmerku 450 mikrogramov). Pri zdravih prostovoljcih so bile razlike med preskušanci opazene pri 25 % in 35 % za AUC in C_{max} .

Pri bolnikih, ki so v 2-tedenskem intervalu prejeli zdravljenje z ropeginterferonom alfa-2b (400-500 mikrogramov, PK skupina 1) ali v 4-tedenskem intervalu (100 - 500 [povprečje 350] mikrogramov, PK skupina 2) v stanju dinamičnega ravnovesja, je bil povprečni $V_{d,ss}$ 10,7 L v PK skupini 1 in 18,3 L v PK skupini 2. V PK skupini 1 je bila povprečna $C_{max,ss}$ 28,26 ng/mL, $AUC_{tau,ss}$ je bila 7504,0 ng*h/mL in C_{min} je bila 14,52 ng/mL. V PK skupini 2 je bila povprečna $C_{max,ss}$ 18,82 ng/mL, $AUC_{tau,ss}$ je bila 6021,3 ng*h/mL in C_{min} je bila 2,10 ng/mL.

Raziskave masnega ravnovesja, porazdelitve v tkiva in raziskave avtoradioluminografije celega telesa pri podganah so pokazale, da se podobno zdravilo z interferonom alfa (pegiliran interferon alfa-2a) porazdeli v jetra, ledvice in kostni mozeg poleg tega, da je visoko koncentriran v krvi.

Biotransformacija

Presnova ropeginterferona alfa-2b ni popolnoma opredeljena. Menijo, da je vezava interferona alfa-2b na razvejan polietilenglikol z visoko molekulsko maso (40 kDa) glavni razlog za razlike v izločanju v primerjavi z nepegiliranimi interferoni. Študije na podganah s podobnim zdravilom z interferonom alfa (pegiliran interferon alfa-2a) so pokazale primarno izločanje s presnovo v jetrih. Menijo, da je pot izločanja ropeginterferona alfa-2b enaka.

Študije farmakokinetičnih medsebojnih delovanj s pegiliranim interferonom alfa-2a pri ljudeh so pokazale zmeren zaviralni učinek na substrate, ki se presnavljajo preko CYP1A2 in CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Izločanje ropeginterferona alfa-2b ni popolnoma opredeljeno. Študije s podobnim zdravilom z interferonom alfa (pegiliran interferon alfa-2a) so pokazale, da so ledvice glavni organ za izločanje radioaktivno označenih presnovkov (študija na podganah) in da je sistemski očistek pegiliranega interferona alfa-2a pri ljudeh približno 100-krat manjši v primerjavi z nespremenjenim, nepegiliranim interferonom alfa-2a.

Po večkratnem subkutanem odmerjanju (razpon odmerkov 50–500 mikrogramov) je končni razpolovni čas ropeginterferona alfa-2b pri bolnikih znašal približno 6 do 10 dni, očistek ropeginterferona alfa-2b pa je znašal od 0,023 do 0,066 l/h.

Vpletenost prenašalnih beljakovin v absorpcijo, porazdelitev in izločanje ropeginterferona alfa-2b ni znana.

Linearnost/nelinearnost

V farmakokinetični študiji zdravih preskušancev se je pri razponu odmerkov od 24 do 270 mikrogramov C_{max} ropeginterferona alfa-2b zvečevala sorazmerno z odmerkom. Opazili so izpostavljenost, ki je bila več kot sorazmerna. Razlike med preskušanci za ropeginterferon alfa-2b so bile 35 % (C_{max}) in 25 % (AUC).

Okvara jeter

Pri drugem zdravilu z interferonom alfa (pegiliran interferon alfa-2a) so pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A) in bolnikih brez ciroze poročali o primerljivi izpostavljenosti in farmakokinetičnem profilu. Pri bolnikih z okvaro jeter hujše jakosti farmakokinetike niso ovrednotili.

Okvara ledvic

Farmakokinetični profil pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so ovrednotili le za druga zdravila s pegiliranim interferonom alfa.

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro ledvic, ki so prejeli 180 mikrogramov pegiliranega interferona alfa-2a enkrat na teden, so imeli primerljivo ali 60 % večjo izpostavljenost zdravilu v plazmi v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic.

Pri 13 bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so potrebovali hemodializo, je dajanje 135 mikrogramov pegiliranega interferona alfa-2a enkrat na teden povzročilo 34 % manjšo izpostavljenost kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro ledvic, ki so prejeli enkratni odmerek 1,0 mikrograma/kg pegiliranega interferona alfa-2b, so imeli C_{max} , AUC in razpolovni čas povečan skladno s stopnjo ledvične okvare.

Po večkratnem odmerjanju pegiliranega interferona alfa-2b (1,0 mikrograma/kg subkutano enkrat na teden štiri tedne) se je očistek pegiliranega interferona alfa-2b pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro in hudo ledvično okvaro zmanjšal za povprečno 17 % in povprečno 44 % v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Glede na podatke za enkratni odmerek je bil očistek pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki niso na hemodializi, podoben kot pri tistih na hemodializi.

Starejši

Iz uporabe ropeginterferona alfa-2b pri starejših so na voljo le omejeni farmakokinetični podatki. Glede na rezultate izpostavljenosti zdravilu, farmakodinamičnega odziva in prenašanja iz študij PROUD-PV in CONTINUATION-PV, prilagajanje odmerka ropeginterferona alfa-2b pri starejših ni potrebno.

Prekomerno prehranjeni ali podhranjeni bolniki

Pri prekomerno prehranjenih ali podhranjenih bolnikih farmakokinetičnega profila ropeginterferona alfa-2b niso ovrednotili.

Rasa

Glede na analizo razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov, ki so vključevali belopolte, japonske in kitajske preskušance, rasa ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko ropeginterferona alfa-2b.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij vpliva na razmnoževanje in razvoj z ropeginterferonom alfa-2b niso opravili. Ugotovili so, da interferon alfa deluje abortivno pri primatih in pričakujejo, da ima ropeginterferon alfa-2b podoben učinek. Učinkov na plodnost niso vrednotili.

Ni znano, ali se učinkovina v tem zdravilu izloča v mleko pri eksperimentalnih živalih ali materino mleko pri človeku (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
brezvodni natrijev acetat
koncentrirana očetna kislina
benzilalkohol
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

3 leta

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

3 leta

Po prvi uporabi

Napolnjen injekcijski peresnik lahko shranjujete v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 30 dni, če je shranjen z nameščenim pokrovčkom peresnika in v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Napolnjen injekcijski peresnik lahko znotraj teh 30 dni uporabite do dvakrat. Zdravilo, ki je preostalo v peresniku po drugi uporabi in/ali 30 dneh, je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Napolnjen injekcijski peresnik je izdelan iz belega polipropilena in ima siv potisni gumb, na nalepki pa ima s sivo označeno jakost "250 mcg/0,5 ml". Z njim lahko odmerite od 50 mikrogramov do 250 mikrogramov. Vsak klik in vsaka pika v okencu za odmerjanje predstavlja 5 mikrogramov. Vsak drugi klik in pika sta dodatno označena s številom mikrogramov (tj. v korakih po 10 mikrogramov).

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v 2 pakiranjih:

- pakiranje, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik in 2 injekcijski igli;
- pakiranje, ki vsebuje 3 napolnjene injekcijske peresnike in 6 injekcijskih igel.

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Napolnjen injekcijski peresnik je izdelan iz belega polipropilena in ima moder potisni gumb, na nalepki pa ima z modro označeno jakost "500 mcg/0,5 ml". Možni odmerki so 50 mikrogramov, 100 mikrogramov, 150 mikrogramov, 200 mikrogramov in 250 mikrogramov, 300 mikrogramov, 350 mikrogramov, 400 mikrogramov, 450 mikrogramov in 500 mikrogramov.

Eno pakiranje zdravila Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik in 2 injekcijski igli.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje vložek (brezbarvno steklo tipa I) s sivim batom (bromobutilna guma) in prirobljeno zaporko (aluminij) z zamaškom (bromobutilna guma). Vložek je zaprt v injekcijski peresnik. En peresnik vsebuje 0,5 ml raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred uporabo pustite napolnjen injekcijski peresnik do 15 minut na sobni temperaturi (15 °C – 25 °C).

Ker je zdravilo Besremi raztopina, resuspendiranje pred injiciranjem ni potrebno. Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti se sme le, če je raztopina bistra, brezbarvna do blede rumena in brez vidnih delcev.

Pred vsakim injiciranjem je treba preveriti nalepko napolnjenega injekcijskega peresnika, da se izognemo nenamerni zamenjavi zdravil Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje in Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje. Napolnjen injekcijski peresnik z 250 mikrogrami/0,5 ml ima siv potisni gumb. Napolnjen injekcijski peresnik s 500 mikrogrami/0,5 ml ima moder potisni gumb.

Pred vsakim injiciranjem je treba na napolnjen injekcijski peresnik skrbno namestiti novo, sterilno iglo, ki je priložena napolnjenem injekcijskem peresniku. Igle je treba zavreči takoj po uporabi.

Če napolnjen injekcijski peresnik uporabljate prvič, peresnik za injiciranje pripravite z vrtenjem odmernega gumba, dokler v odmernem okencu ni vidna ikona »kaplje«. Med tem, ko napolnjen

injekcijski peresnik držite tako, da je igla obrnjena navzgor, narahlo potrkajte po njem s prsti, da se zračni mehurčki dvignejo proti igli. Nato pritisnite potisni gumb, dokler v odmernem okencu ni vidna »0«. To bo morda treba ponoviti do šestkrat. Ko se na konici igle pojavi kapljica tekočine, napolnjen injekcijski peresnik in igla delujeta pravilno.

Odmerek lahko izberete z vrtenjem odmernega gumba. Če določenega odmerka ne morete nastaviti, je lahko v peresniku ostala nezadostna količina zdravila in uporabiti je treba nov peresnik.

Iglo morate vstaviti v kožo. Potisni gumb je treba pritisniti do konca in pred umikom igle peresnik tiščati ob kožo vsaj 10 sekund.

Za preprečevanje morebitnega prenosa bolezni ali kakršne koli kontaminacije mora biti uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Besremi strogo omejena na enega bolnika, tudi če je igla zamenjana. Napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme uporabiti več kot dvakrat in ga je treba 30 dni po prvi uporabi zavreči, ne glede na to, ali je v napolnjenem injekcijskem peresniku ostalo še kaj zdravila.

Praznih peresnikov se nikoli ne sme ponovno uporabiti in jih je treba pravilno zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve: 15. februar 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 07. december 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku ropeginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik z 0,5 ml raztopine vsebuje 250 mikrogramov ropeginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine, kar ustreza 500 mikrogramom/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev klorid, polisorbit 80, brezvodni natrijev acetat, koncentrirano očetno kislino, vodo za injekcije in benzilalkohol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

1 napolnjen injekcijski peresnik + 2 injekcijski igli
3 napolnjeni injekcijski peresniki + 6 injekcijskih igel
0,5 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvi uporabi: shranjuje se lahko v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 30 dni, če je shranjeno z nameščenim pokrovčkom peresnika in v zunanji ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Besremi 250 mcg/0,5 ml injekcija
ropeginterferon alfa-2b
Subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
ropeginterferon alfa-2b

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik z 0,5 ml raztopine vsebuje 500 mikrogramov ropeginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine, kar ustreza 1000 mikrogramom/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev klorid, polisorbit 80, brezvodni natrijev acetat, koncentrirano očetno kislino, vodo za injekcije in benzilalkohol.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
1 napolnjen injekcijski peresnik + 2 injekcijski igli
0,5 ml raztopine

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po prvi uporabi: shranjuje se lahko v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 30 dni, če je shranjeno z nameščenim pokrovčkom peresnika in v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1352/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA PERESNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Besremi 500 mcg/0,5 ml injekcija
ropeginterferon alfa-2b
Subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Besremi 250 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku ropeginterferon alfa-2b

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Besremi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Besremi
3. Kako uporabljati zdravilo Besremi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Besremi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Besremi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Besremi vsebuje učinkovino ropeginterferon alfa-2b, ki spada v skupino zdravil, imenovanih interferoni. Interferone izdeluje vaš imunski sistem za onemogočanje rasti rakavih celic.

Zdravilo Besremi se uporablja kot monoterapija za zdravljenje prave policitemije pri odraslih. Prava policitemija je vrsta raka, pri katerem kostni mozeg izdeluje preveč rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov (celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Besremi

Ne uporabljajte zdravila Besremi

- če ste alergični na ropeginterferon alfa-2b ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate bolezen ščitnice, ki ni nadzorovana z zdravili;
- če imate ali ste imeli hudo duševno motnjo (kot je depresija ali samomorilne misli ali če ste poskušali napraviti samomor);
- če ste pred kratkim imeli hude težave s srcem (kot je srčni infarkt ali kap);
- če imate ali ste imeli avtoimuno bolezen (kot je revmatoidni artritis, luskavica ali vnetna črevesna bolezen);
- če so vam opravili presaditev organa in jemljete zdravila za zaviranje vašega imunskega sistema;
- če jemljete telbivudin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa B);
- če imate napredovalo, nenadzorovano bolezen jeter;
- če imate hudo bolezen ledvic (vaše ledvice delajo z manj kot 15 % normalne zmoglosti).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Besremi se posvetujte z zdravnikom:

- če imate bolezen ščitnice;
- če imate sladkorno bolezen ali visok krvni tlak – zdravnik vam bo morda naročil, da greste na očesni pregled;
- če imate težave z jetri – če ste na dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Besremi, vam bodo redno opravljali preiskave krvi za preverjanje delovanja vaših jeter;
- če imate težave z ledvicami;
- če imate luskavico ali druge težave s kožo, ker se lahko med zdravljenjem z zdravilom Besremi poslabšajo.

Po začetku zdravljenja z zdravilom Besremi se posvetujte z zdravnikom:

- če se vam pojavijo simptomi depresije (kot so občutek žalosti, potrnost in samomorilne misli);
- če se vam med uporabo zdravila Besremi pojavijo znaki hude alergijske reakcije (kot so oteženo dihanje, piskajoče dihanje ali koprivnica) – v tem primeru morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč;
- če se vam pojavijo simptomi prehlada ali druge okužbe dihal (kot so oteženo dihanje, kašelj, vročina in bolečina v prsnem košu);
- če se vam pojavijo spremembe vida – posvetujte se z zdravnikom in nemudoma pojdite na očesni pregled. Med zdravljenjem z zdravilom Besremi lahko pride do hudih težav z očmi. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja običajno preveril vaš vid. Če imate zdravstvene težave, ki lahko vodijo do težav z očmi, kot sta sladkorna bolezen in visok krvni tlak, vam mora zdravnik vid pregledovati tudi med zdravljenjem. Če se vaš vid poslabša, se zdravnik lahko odloči za prekinitev zdravljenja.

Pri zdravilih z interferoni lahko pride do boleznih zob in dlesni, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega lahko med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Besremi zaradi suhih ust pride do poškodb zob in ustne sluznice. Zobe si morate temeljito umiti dvakrat na dan in hoditi na redne zobozdravstvene kontrolne preglede.

Potrebno bo nekaj časa, da bo dosežen vaš individualni optimalni odmerek zdravila Besremi. Zdravnik bo odločil, če vas je treba zdraviti z drugim zdravilom za zgodnje zmanjšanje števila krvnih celic za preprečevanje krvnih strdkov in krvavitev.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, saj podatkov o uporabi zdravila Besremi pri tej starostni skupini ni na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Besremi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Ne uporabljajte zdravila Besremi, če jemljete telbivudin (za zdravljenje hepatitisa B), saj kombinacija teh zdravil povečuje tveganje za periferno nevropatijo (odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek v rokah in nogah). Obvestite zdravnika, če se zdravite s telbivudinom.

Obvestite zdravnika še zlasti, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- teofilin (zdravilo za zdravljenje boleznih dihal, kot je astma),
- metadon (zdravilo za zdravljenje bolečine in odvisnosti od opioidov),
- vortiooksetin ali risperidon (zdravila za zdravljenje duševnih motenj),
- zdravila proti raku, kot so tista, ki ustavijo ali upočasnijo rast krvotvornih celic v kostnem mozgu (npr. hidroksikarbamid),
- zdravila, ki delujejo na centralni živčni sistem in lajšajo bolečino, delujejo uspavalno ali imajo pomirjujoč učinek (npr. morfin, midazolam).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Učinek zdravila Besremi med nosečnostjo ni znan. Uporaba zdravila Besremi med nosečnostjo ni priporočljiva. Če ste ženska v rodni dobi, se bo zdravnik z vami pogovoril glede uporabe učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Besremi.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Besremi izloča v materino mleko. Zdravnik se vam bo pomagal odločiti, ali morate med uporabo tega zdravila prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med uporabo zdravila Besremi počutite omotično, zaspano ali zmedeno, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Besremi vsebuje benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 5 mg benzilalkohola na vsakih 0,5 ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravnika ali farmacevta vprašajte za nasvet:

- če ste noseči ali dojite,
- če imate bolezen jeter ali ledvic.

To storite zato, ker se lahko velike količine benzilalkohola nakopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »presnovna acidoza«).

Zdravilo Besremi vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,025 mg polisorbata 80 v vsakih 0,5 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Zdravilo Besremi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Besremi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo odmerek določil individualno glede na vašo bolezen. Običajni začetni odmerek zdravila Besremi je 100 mikrogramov vsaka 2 tedna. Zdravnik bo odmerek nato postopoma zvečeval in lahko med zdravljenjem vaš odmerek prilagodi.

Če imate hude težave z ledvicami, bo zdravnik vaš začetni odmerek zmanjšal na 50 mikrogramov.

To zdravilo je za subkutano uporabo, kar pomeni, da se injicira v podkožno tkivo. Ne sme se ga injicirati v predele telesa, kjer je koža razdražena, pordela, podpluta, okužena ali brazgotinasta.

Če si zdravilo injicirate sami, boste prejeli jasna navodila, kako ga pripraviti in injicirati.

Za preprečevanje morebitnega prenosa okužb ne smete peresnika zdravila Besremi nikoli deliti s katero koli drugo osebo, tudi če je bila igla zamenjana.

Podrobnosti glede priprave in injiciranja zdravila Besremi so navedene v Navodilu za uporabo. Preberite jih pred začetkom uporabe zdravila Besremi.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Besremi, kot bi smeli

Čim prej obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Besremi

Odmerek si injicirajte takoj, ko se spomnite. Če pa je od izpuščenega odmerka minilo več kot 2 dneva, odmerek izпустite in si injicirajte naslednjega, ko je čas zanj. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Besremi

Ne prenehajte uporabljati zdravila Besremi, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Besremi opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- spremembe srčnega ritma (kadar srce bije zelo hitro ali neenakomerno).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- poskus samomora, samomorilne misli,
- izguba vida, ki jo lahko povzroči mrežnična krvavitev (mrežnica je na svetlobo občutljiv sloj v očesu) ali kopičenje maščobe pod ali v mrežnici.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- izguba vida, ki jo lahko povzroči poškodba mrežnice (kot je oviranje pretoka v krvnih žilah v očesu) ali vidnega živca.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- slepota,
- težave z dihanjem, vključno s kratko sapo, kašljem in bolečino v prsnem košu, ki jih lahko povzroči infiltracija pljuč, pljučnica (okužba pljuč), pljučna arterijska hipertenzija (visok krvni tlak v krvnih žilah, ki dovajajo kri iz srca v pljuča) in pljučna fibroza (bolezen pljuč, pri kateri v pljučnem tkivu nastajajo brazgotine).

Neželeni učinki neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- odstop mrežnice (pojavijo se vam lahko težave z očmi, vključno s spremembami vida).

Ostali neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila vrste belih krvnih celic (imenovanih levkociti) in celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (imenovanih trombociti),
- bolečina v sklepih in mišicah,
- gripi podobni simptomi, občutek utrujenosti,
- krvne preiskave: zvečana vrednost encima, imenovanega gama-glutamilttransferaza.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba dihal, izcedek iz nosu ali zamašen nos, glivične okužbe, gripa
- zmanjšanje števila ali velikosti rdečih krvnih celic,
- zvečanje ali zmanjšanje aktivnosti žleze ščitnice, zvečanje vrednosti tirotropina, vnetje žleze ščitnice,
- zvečana raven trigliceridov (vrste lipidov) v krvi, zmanjšan apetit,

- agresivno vedenje, občutek depresije, občutek tesnobe, težave s spanjem ali začetkom spanja, spremembe razpoloženja, pomanjkanje telesne energije ali motivacije,
- glavobol, občutek omotice, zmanjšan občutek za dotik ali zaznavanje, občutek zaspanosti, občutek mravljinčenja in zbadanja,
- suhe oči,
- poškodbe kapilar (zelo majhnih krvnih žil) v telesu,
- težave z dihanjem,
- driska, navzea, bolečina ali nelagodje v trebuhu, zaprtje, suha usta,
- bolezen jeter, zvečanje vrednosti nekaterih jetrnih encimov (vidno pri krvnih preiskavah),
- srbenje, izguba las in dlak, izpuščaj, pordela koža, luskavica, suha in luskasta koža, akne, zadebelitev zunanje sloja kože, povečano znojenje,
- bolezen, imenovana Sjögrenov sindrom, pri kateri telesni imunski sistem napade žleze, v katerih nastaja tekočina (kot so solzne žleze in žleze slinavke), artritis, bolečina v rokah in nogah, bolečina v kosteh, nenadno boleče krčenje mišice,
- vročina, šibkost, mrzlica, splošne zdravstvene težave, razdražena ali pordela koža na mestu injiciranja, zmanjšanje telesne mase,
- pri krvnih preiskavah: protitelesa, ki jih izdeluje telesni imunski sistem, zvečana vrednost encima, imenovanega laktat-dehidrogenaza.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba in ponovna okužba s herpesom, bakterijske okužbe,
- zvečano število trombocitov,
- avtoimuna bolezen žleze ščitnice, sarkoidoza (področja vnetega tkiva v različnih delih telesa),
- sladkorna bolezen,
- napadi panike, halucinacije (pojav, pri katerem vidite, slišite ali čutite nekaj, česar ni), občutek stresa, občutek živčnosti, pomanjkanje zanimanja za aktivnosti, nočne more, razdražljivost, zmedenost,
- poškodbe živčevja, migrena, duševne motnje (zdravstveno stanje, ki vključuje spremembe mišljenja, občutenja ali obnašanja), motnje vida ali zaznavanja, tresenje rok,
- nelagodje v očesu, ekcem na vekah,
- izguba sluha, zvenenje v ušesih (tinitus), občutek vrtoglavice,
- bolezen srca, kot je srčni blok (motnje v električni aktivnosti srca), krvni strdk v krvnih žilah v srcu, puščanje aortne zaklopke,
- visok krvni tlak, zmanjšan dotok krvi v nekatere dele telesa, hematoma (kopičenje krvi pod kožo), zardevanje,
- vnetje pljučnega tkiva, kašljanje, krvavitev iz nosu, vneto žrelo,
- vnetje želodca, bolezen trebušne stene, kopičenje plinov v črevesu, slaba prebava, boleče požiranje, krvavitev iz dlesni
- vnetje jeter, poškodbe jeter, povečana jetra,
- občutljivost na sončno svetlobo, luščenje kože, bolezen nohtov,
- šibkost mišic, bolečina v vratu, bolečina v dimljah,
- težave s spolnostjo,
- bolečina ali srbenje na mestu injiciranja, občutljivost na vremenske spremembe,
- neakutna porfirija (jetrna bolezen, pri kateri se v koži kopičijo snovi, t.i. porfirini, ki ob izpostavljenosti soncu povzročajo lokalne poškodbe kože, kot so izpuščaji, mehurji, razjede ali nelagodje),
- pri krvnih preiskavah: zvečana vrednost sečne kisline, protitelesa proti rdečim krvnim celicam, ki jih izdeluje telesni imunski sistem.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- bipolarna motnja (spremembe razpoloženja z epizodami žalosti in navdušenja), manija (ekstremno navdušenje ali nerazumljiv entuziazem),
- kardiomiopatija (bolezni, ki prizadenejo srčno mišico), angina pectoris (huda bolečina v prsnem košu kot posledica blokade srčnih žil),
- odpoved jeter.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- idiopatska ali trombotična trombocitopenična purpura (zvečano pojavljanje podplutb, krvavitev, zmanjšana vrednost trombocitov, anemija in ekstremna šibkost),
- miokardna ishemija (zmanjšan dotok krvi v srčno mišico).

Neželeni učinki neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- Vogt-Koyanagi-Haradova bolezen (redka bolezen, ki lahko povzroči izgubo vida, sluha in obarvanosti kože), huda alergijska reakcija,
- obarvanje kože,
- boleznijo zob in obzobnih tkiv (prizadenejo dlesni), sprememba barve jezika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Besremi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odprtju lahko napolnjen injekcijski peresnik shranjujete v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 30 dni, če je shranjen z nameščenim pokrovčkom peresnika in v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je peresnik videti poškodovan ali je raztopina motna ali so v njej vidni delci ali kosmiči ali je katere koli druge barve kot brezbarvna ali rahlo rumena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Besremi

- Učinkovina je ropeginterferon alfa-2b.
En napolnjen injekcijski peresnik z 0,5 ml raztopine vsebuje 250 mikrogramov ropeginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine, kar ustreza 500 mikrogramom/ml.
- Druge sestavine so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol, brezvodni natrijev acetat, koncentrirana očetna kislina in voda za injekcije. Za benzilalkohol, polisorbit 80 in natrij glejte poglavje 2 »Zdravilo Besremi vsebuje benzilalkohol«, »Zdravilo Besremi vsebuje polisorbit 80« in »Zdravilo Besremi vsebuje natrij«.

Izgled zdravila Besremi in vsebina pakiranja

Zdravilo Besremi je raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 0,5 ml raztopine. Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik in 2 injekcijski igli (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm);

- 3 napolnjene injekcijske peresnike in 6 injekcijskih igel (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Pred uporabo zdravila Besremi 250 mikrogramov napolnjen injekcijski peresnik natančno preberite to navodilo. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik ali farmacevt vam bo pokazal, kako uporabljati peresnik.

Zdravilo Besremi 250 mikrogramov napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite za injiciranje odmerkov v razponu od 50 do 250 mikrogramov. Isti injekcijski peresnik lahko uporabite dvakrat, če vsota dveh odmerkov ne presega 250 mikrogramov. Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek potrebujete. Zabeležite si datume injiciranja in odmerek, kot vam bo naročil zdravnik.

Če potrebujete odmerek, ki je večji od 250 mikrogramov, boste potrebovali dva napolnjena injekcijska peresnika zdravila Besremi 250 mikrogramov. Za vsakega od peresnikov morate uporabiti drugo mesto injiciranja. Zdravnik ali farmacevt vam bo pojasnil, kako uporabiti dva peresnika.

Peresnik shranjujte v zunanji ovojnini in ga hranite v hladilniku.

Peresnik vzemite iz hladilnika 15 minut pred injiciranjem in ga pustite, da doseže sobno temperaturo. Za injiciranje poiščite miren in dobro osvetljen prostor.

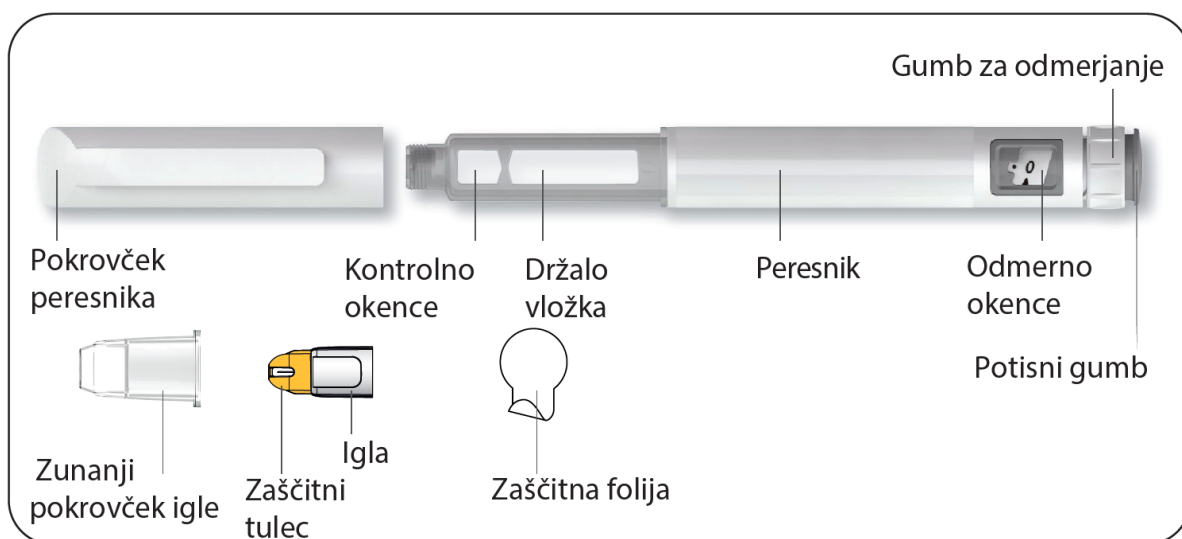
Za injiciranje boste potrebovali naslednje pripomočke:

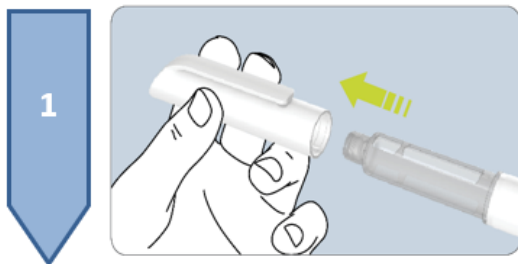
- napolnjen injekcijski peresnik zdravila Besremi,
- iglo (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm),
- alkoholni zloženec (ni priložen),
- izbirno: samolepilni obliž (ni priložen).

Pakiranje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Besremi vsebuje dve ali šest igel (odvisno od velikosti pakiranja). Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo.

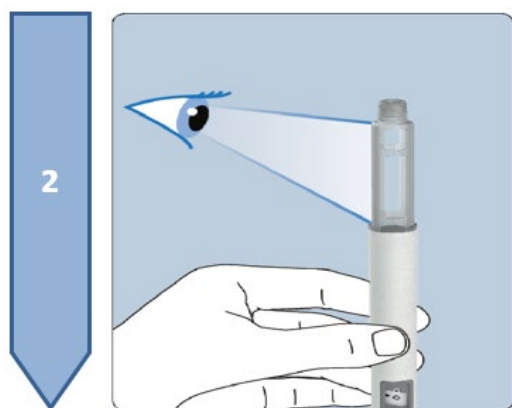
Ne uporabljajte peresnika, če je videti poškodovan. Če imate med uporabo peresnika kadar koli občutek, da ste ga poškodovali (npr. da vam je padel ali ste uporabili pretirano silo), ga ne uporabljajte več. Priskrbite si nov peresnik in začnite znova.

Opis napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Besremi 250 mikrogramov

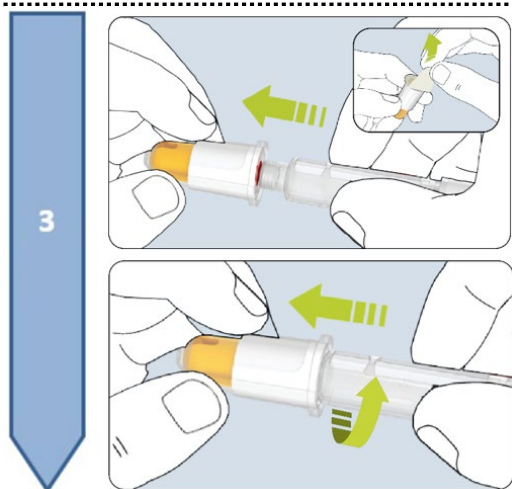




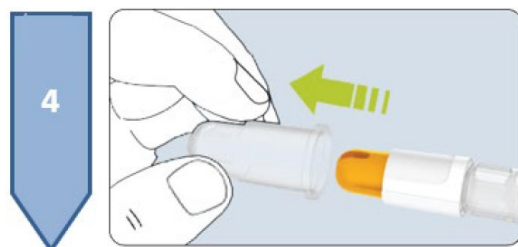
- Pred uporabo zdravila Besremi si umijte roke.
- Preverite, da ni potekel rok uporabnosti zdravila.
- S peresnika odstranite pokrovček.



- Skozi kontrolna okenca, ki potekajo vzdolž držala vložka, preverite raztopino.
- Ne uporabite peresnika, če je raztopina motna, so v njej vidni delci ali kosmiči ali če ni brezbarvna ali rahlo rumena.

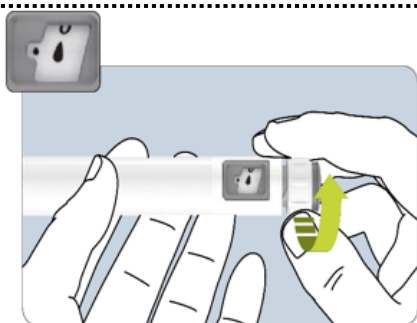


- Vzemite novo iglo in odstranite zaščitno folijo.
- Peresnik pritrdite na iglo, pri čemer ga držite naravnost in poravnane na sredino, da preprečite, da bi se igla zvila ali ukrivila.
- Prepričajte se, da je dobro pritrjen.
- Privijte iglo na peresnik, tako da rahlo pritisnete na peresnik in ga vrtite v smeri urnega kazalca, dokler se ne ustavi.



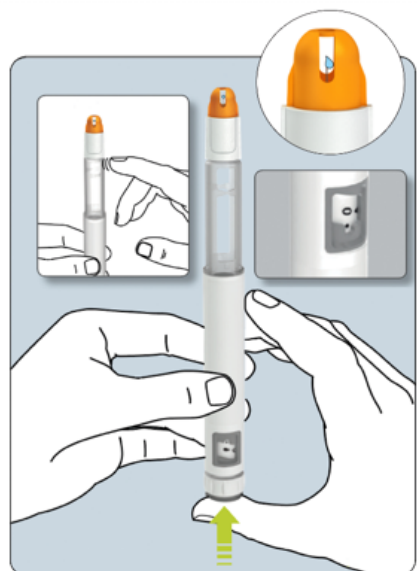
- Odstranite zunanji pokrovček igle z igle.
- Zunanji pokrovček igle ne nameščajte nazaj na iglo, dokler si zdravila ne injicirate. V nobenem primeru se ne dotikajte konice igle.
- Če ste vaš napolnjen injekcijski peresnik zdravila Besremi 250 mikrogramov pred tem že enkrat uporabili in ga boste uporabili drugič, nadaljujte neposredno s korakom 7.
- Če ta peresnik uporabljate prvič, nadaljujte s pripravo peresnika, kot opisuje korak 5.

5



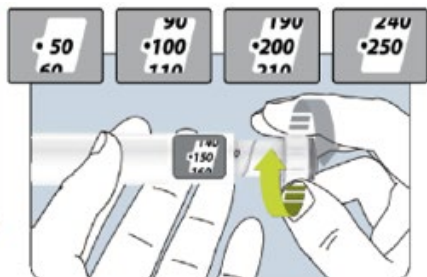
- Če ta peresnik uporabljate prvič, peresnik za injiciranje pripravite z vrtenjem odmernega gumba, dokler v okencu nista vidni ikona »kaplje« in pika. Ikona »kaplje« v odmernem okencu mora biti poravnana s piko.

6

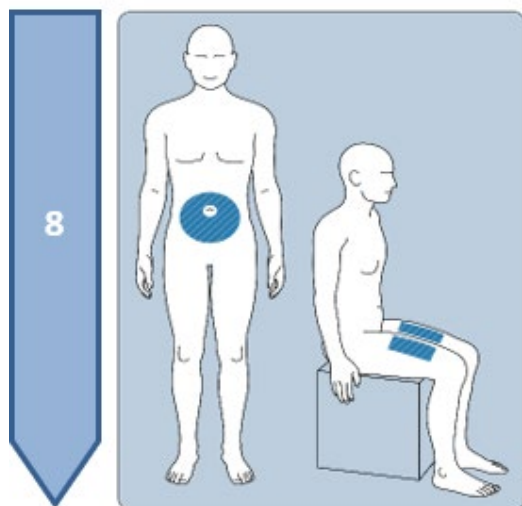


- Peresnik držite tako, da je igla obrnjena navzgor, in se prepričajte, da je odmerno okence obrnjeno proti vam.
- Peresnika ne usmerjajte v smer svojega obraza ali obraza katere koli druge osebe.
- S prsti narahlo potrkajte po peresniku (držalu vložka), da se morebitni zračni mehurčki dvignejo na vrh držala vložka.
- Pritisnite potisni gumb, dokler v odmernem okencu ni vidna oznaka »0« in je poravnana s piko.
- V okencu se bosta zamenjali ikona »kapljice« in oznaka »0«, ko se gumb premika, pa boste zaslišali rahle klikajoče zvoke.
- Če pogledate skozi odprtino na vrhu oranžnega tulca za iglo, bi morali na konici igle videti kapljo tekočine.
- Če na konici igle ni videti kaplje, ponovite koraka 5 in 6 do šestkrat, dokler se kaplja ne pojavi.
- Če po sedmem poskusu kaplje še vedno ni videti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

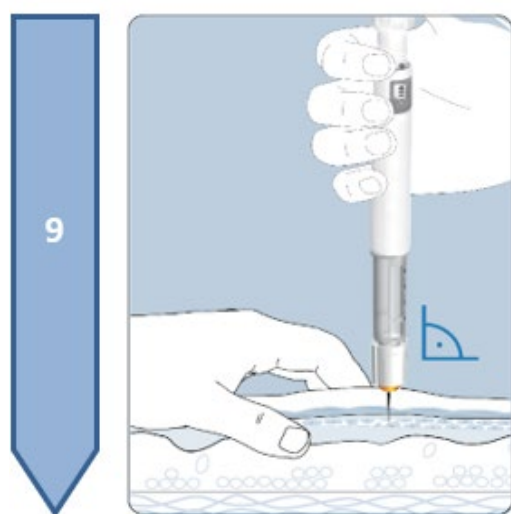
7



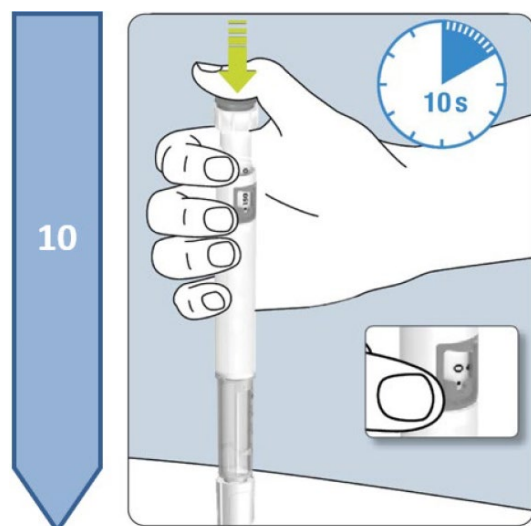
- Z vrtenjem odmernega gumba nastavite odmerek, ki vam ga je svetoval zdravnik, tako da bo predpisani odmerek viden v okencu. Izbrani odmerek mora biti poravnana s piko v odmernem okencu. Če je treba, odmerek popravite z vrtenjem gumba navzgor in navzdol.
- Če z vrtenjem odmernega gumba ne morete doseči zahtevane nastavitve odmerka, v vašem peresniku morda ni več dovolj zdravila. Ne poskušajte z uporabo dodatne sile. Namesto tega si priskrbite nov peresnik.



- Kožo na mestu injiciranja pred injiciranjem razkužite z alkoholnim zložencem.
- Preden zdravilo injicirate, počakajte, da se področje posuši.
- Zdravilo si morate injicirati subkutano (pod kožo). Zdravnik vam bo povedal, kam si ga morate injicirati.
- Možna mesta injiciranja so področje popka (več kot pet centimetrov stran od popka) ali stegno.
- Če potrebujete dva peresnika, za vsakega od njiju uporabite drugo mesto injiciranja (npr. leva in desna stran popka ali levo in desno stegno).
- Nikakor ne injicirajte v razdraženo, pordelo, podpluto, okuženo ali brazgotinasto kožo.

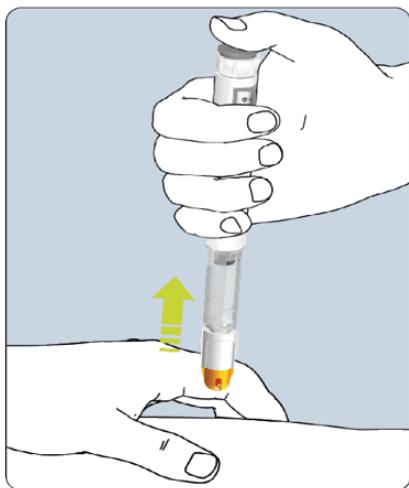


- Peresnik držite tako, da sta odmerni okence in nalepka med injiciranjem vidna.
- S palcem in kazalcem napravite kožno gubo.
- Iglo vstavite pod kotom 90 stopinj, dokler oranžni zaščitni tulec ne bo več viden.



- Pritisnite potisni gumb popolnoma navzdol, dokler oznaka »0« ni poravnana s piko v odmernem okencu.
- Rahli klikajoči zvoki bodo prenehali, ko bo injiciranje končano.
- Še naprej pritiskajte na potisni gumb in držite iglo v koži.
- Počasi štejte do 10. Peresnika med injiciranjem ne dvigajte ali premikajte.
- Če iglo odstranite prezgodaj, lahko iz konice igle priteče curek raztopine. To pomeni, da odmerek ni bil vbrizgan v celoti.

11

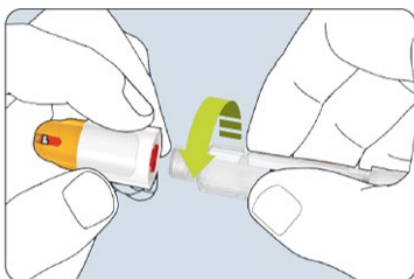


- Iglo pazljivo izvlecite iz kože v smeri naravnost navzgor.
- Mesto injiciranja ohranite čisto, dokler se majhna injekcijska rana ne zapre. Če je treba, namestite samolepilni obliž.

Opomba:

- Oranžni zaščitni tulec se avtomatsko zaskoči in sedaj vidni rdeči indikator zaklepa prekrije iglo za vašo zaščito. Če se to ne zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Po odstranitvi igle lahko na koži ostane majhna kaplja tekočine. To je normalno in ne pomeni, da ste prejeli premajhen odmerek.

12

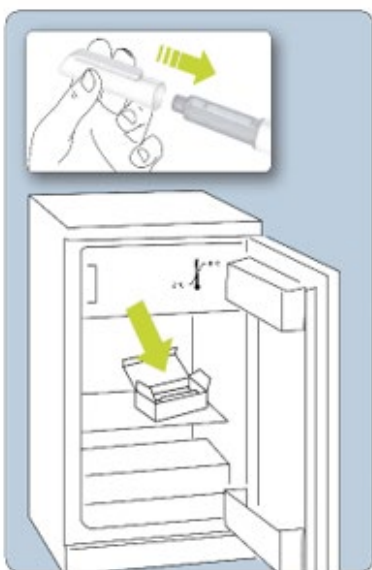


- Peresnik zavrtite v nasprotni smeri urnega kazalca in iglo pravilno odstranite.

Opomba:

- Ko iglo odvijete, njen spodnji del prekrije še en rdeči indikator zaklepa za dodatno varnost.

13



Opomba: Pokrovček čvrsto namestite nazaj na peresnik.

Ponovna uporaba peresnika:

- Zdravnik vam bo povedal, če lahko peresnik uporabite za drugo injiciranje. V tem primeru peresnik dajte nazaj v zunanjo ovojnino in ga do naslednje uporabe shranjujte v hladilniku. Po preteku 30 dni peresnika ne uporabljajte več.

Odstranjevanje peresnika in igle:

- Po uporabi peresnik in iglo odstranite v skladu z lokalnimi predpisi ali kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt.

Navodilo za uporabo

Besremi 500 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku ropeginterferon alfa-2b

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Besremi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Besremi
3. Kako uporabljati zdravilo Besremi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Besremi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Besremi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Besremi vsebuje učinkovino ropeginterferon alfa-2b, ki spada v skupino zdravil, imenovanih interferoni. Interferone izdeluje vaš imunski sistem za onemogočanje rasti rakavih celic.

Zdravilo Besremi se uporablja kot monoterapija za zdravljenje prave policitemije pri odraslih. Prava policitemija je vrsta raka, pri katerem kostni mozeg izdeluje preveč rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov (celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi).

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Besremi

Ne uporabljajte zdravila Besremi:

- če ste alergični na ropeginterferon alfa-2b ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate bolezen ščitnice, ki ni nadzorovana z zdravili;
- če imate ali ste imeli hudo duševno motnjo (kot je depresija ali samomorilne misli ali če ste poskušali napraviti samomor);
- če ste pred kratkim imeli hude težave s srcem (kot je srčni infarkt ali kap);
- če imate ali ste imeli avtoimuno bolezen (kot je revmatoidni artritis, luskavica ali vnetna črevesna bolezen);
- če so vam opravili presaditev organa in jemljete zdravila za zaviranje vašega imunskega sistema;
- če jemljete telbivudin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa B);
- če imate napredovalo, nenadzorovano bolezen jeter;
- če imate hudo bolezen ledvic (vaše ledvice delajo z manj kot 15 % normalne zmoglosti).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Besremi se posvetujte z zdravnikom:

- če imate bolezen ščitnice;
- če imate sladkorno bolezen ali visok krvni tlak – zdravnik vam bo morda naročil, da greste na očni pregled;
- če imate težave z jetri – če ste na dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Besremi, vam bodo redno opravljali preiskave krvi za preverjanje delovanja vaših jeter;
- če imate težave z ledvicami;
- če imate luskavico ali druge težave s kožo, ker se lahko med zdravljenjem z zdravilom Besremi poslabšajo.

Po začetku zdravljenja z zdravilom Besremi se posvetujte z zdravnikom:

- če se vam pojavijo simptomi depresije (kot so občutek žalosti, potrnost in samomorilne misli);
- če se vam med uporabo zdravila Besremi pojavijo znaki hude alergijske reakcije (kot so oteženo dihanje, piskajoče dihanje ali koprivnica) – v tem primeru morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč;
- če se vam pojavijo simptomi prehlada ali druge okužbe dihal (kot so oteženo dihanje, kašelj, vročina in bolečina v prsnem košu);
- če se vam pojavijo spremembe vida – posvetujte se z zdravnikom in nemudoma pojdite na očni pregled. Med zdravljenjem z zdravilom Besremi lahko pride do hudih težav z očmi. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja običajno preveril vaš vid. Če imate zdravstvene težave, ki lahko vodijo do težav z očmi, kot sta sladkorna bolezen in visok krvni tlak, vam mora zdravnik vid pregledovati tudi med zdravljenjem. Če se vaš vid poslabša, se zdravnik lahko odloči za prekinitev zdravljenja.

Pri zdravilih z interferoni lahko pride do bolezni zob in dlesni, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega lahko med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Besremi zaradi suhih ust pride do poškodb zob in ustne sluznice. Zobe si morate temeljito umiti dvakrat na dan in hoditi na redne zobozdravstvene kontrolne preglede.

Potrebno bo nekaj časa, da bo dosežen vaš individualni optimalni odmerek zdravila Besremi. Zdravnik bo odločil, če vas je treba zdraviti z drugim zdravilom za zgodnje zmanjšanje števila krvnih celic za preprečevanje krvnih strdkov in krvavitev.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, saj podatkov o uporabi zdravila Besremi pri tej starostni skupini ni na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Besremi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Ne uporabljajte zdravila Besremi, če jemljete telbivudin (za zdravljenje hepatitisa B), saj kombinacija teh zdravil povečuje tveganje za periferno nevropatijo (odrevenelost, mravljinčenje ali pekoč občutek v rokah in nogah). Obvestite zdravnika, če se zdravite s telbivudinom.

Obvestite zdravnika še zlasti, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- teofilin (zdravilo za zdravljenje bolezni dihal, kot je astma),
- metadon (zdravilo za zdravljenje bolečine in odvisnosti od opioidov),
- vortiksetin ali risperidon (zdravila za zdravljenje duševnih motenj),
- zdravila proti raku, kot so tista, ki ustavijo ali upočasnijo rast krvotvornih celic v kostnem mozgu (npr. hidroksikarbamid),
- zdravila, ki delujejo na centralni živčni sistem in lajšajo bolečino, delujejo uspavalno ali imajo pomirjujoč učinek (npr. morfin, midazolam).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Učinek zdravila Besremi med nosečnostjo ni znan. Uporaba zdravila Besremi med nosečnostjo ni priporočljiva. Če ste ženska v rodni dobi, se bo zdravnik z vami pogovoril glede uporabe učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Besremi.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Besremi izloča v materino mleko. Zdravnik se vam bo pomagal odločiti, ali morate med uporabo tega zdravila prenehati z dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se med uporabo zdravila Besremi počutite omotično, zaspano ali zmedeno, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Besremi vsebuje benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 5 mg benzilalkohola na vsakih 0,5 ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravnika ali farmacevta vprašajte za nasvet:

- če ste noseči ali dojite,
- če imate bolezen jeter ali ledvic.

To storite zato, ker se lahko velike količine benzilalkohola nakopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »presnovna acidoza«).

Zdravilo Besremi vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,025 mg polisorbata 80 v vsakih 0,5 ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

Zdravilo Besremi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Besremi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo odmerek določil individualno glede na vašo bolezen. Običajni začetni odmerek zdravila Besremi je 100 mikrogramov vsaka 2 tedna. Zdravnik bo odmerek nato postopoma zvečeval in lahko med zdravljenjem vaš odmerek prilagodi.

Če imate hude težave z ledvicami, bo zdravnik vaš začetni odmerek zmanjšal na 50 mikrogramov.

To zdravilo je za subkutano uporabo, kar pomeni, da se injicira v podkožno tkivo. Ne sme se ga injicirati v predele telesa, kjer je koža razdražena, pordela, podpluta, okužena ali brazgotinasta.

Če si zdravilo injicirate sami, boste prejeli jasna navodila, kako ga pripraviti in injicirati.

Za preprečevanje morebitnega prenosa okužb ne smete peresnika zdravila Besremi nikoli deliti s katero koli drugo osebo, tudi če je bila igla zamenjana.

Podrobnosti glede priprave in injiciranja zdravila Besremi so navedene v Navodilu za uporabo. Preberite jih pred začetkom uporabe zdravila Besremi.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Besremi, kot bi smeli

Čim prej obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Besremi

Odmerek si injicirajte takoj, ko se spomnite. Če pa je od izpuščenega odmerka minilo več kot 2 dneva, odmerek izpustite in si injicirajte naslednjega, ko je čas zanj. Ne injicirajte si dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Besremi

Ne prenehajte uporabljati zdravila Besremi, ne da bi se prej pogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Besremi opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- spremembe srčnega ritma (kadar srce bije zelo hitro ali neenakomerno).

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- poskus samomora, samomorilne misli,
- izguba vida, ki jo lahko povzroči mrežnična krvavitev (mrežnica je na svetlobo občutljiv sloj v očesu) ali kopičenje maščobe pod ali v mrežnici.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- izguba vida, ki jo lahko povzroči poškodba mrežnice (kot je oviranje pretoka v krvnih žilah v očesu) ali vidnega živca.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- slepota,
- težave z dihanjem, vključno s kratko sapo, kašljem in bolečino v prsnem košu, ki jih lahko povzroči infiltracija pljuč, pljučnica (okužba pljuč), pljučna arterijska hipertenzija (visok krvni tlak v krvnih žilah, ki dovajajo kri iz srca v pljuča) in pljučna fibroza (bolezen pljuč, pri kateri v pljučnem tkivu nastajajo brazgotine).

Neželeni učinki neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- odstop mrežnice (pojavijo se vam lahko težave z očmi, vključno s spremembami vida).

Ostali neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila vrste belih krvnih celic (imenovanih levkociti) in celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (imenovanih trombociti),
- bolečina v sklepih in mišicah,
- gripi podobni simptomi, občutek utrujenosti,
- krvne preiskave: zvečana vrednost encima, imenovanega gama-glutamilttransferaza.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- okužba dihal, izcedek iz nosu ali zamašen nos, glivične okužbe, gripa
- zmanjšanje števila ali velikosti rdečih krvnih celic,
- zvečanje ali zmanjšanje aktivnosti žleze ščitnice, zvečanje vrednosti tirotopina, vnetje žleze ščitnice,
- zvečana raven trigliceridov (vrste lipidov) v krvi, zmanjšan apetit,
- agresivno vedenje, občutek depresije, občutek tesnobe, težave s spanjem ali začetkom spanja, spremembe razpoloženja, pomanjkanje telesne energije ali motivacije,
- glavobol, občutek omotice, zmanjšan občutek za dotik ali zaznavanje, občutek zaspanosti, občutek mravljinčenja in zbadanja,
- suhe oči,

- poškodbe kapilar (zelo majhnih krvnih žil) v telesu,
- težave z dihanjem,
- driska, navzea, bolečina ali nelagodje v trebuhu, zaprtje, suha usta,
- bolezen jeter, zvečanje vrednosti nekaterih jetrnih encimov (vidno pri krvnih preiskavah),
- srbenje, izguba las in dlak, izpuščaj, pordela koža, luskavica, suha in luskasta koža, akne, zadebelitev zunanjega sloja kože, povečano znojenje,
- bolezen, imenovana Sjögrenov sindrom, pri kateri telesni imunski sistem napade žleze, v katerih nastaja tekočina (kot so solzne žleze in žleze slinavke), artritis, bolečina v rokah in nogah, bolečina v kosteh, nenadno boleče krčenje mišice,
- vročina, šibkost, mrzlica, splošne zdravstvene težave, razdražena ali pordela koža na mestu injiciranja, zmanjšanje telesne mase,
- pri krvnih preiskavah: protitelesa, ki jih izdeluje telesni imunski sistem, zvečana vrednost encima, imenovanega laktat-dehidrogenaza.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- okužba in ponovna okužba s herpesom, bakterijske okužbe,
- zvečano število trombocitov,
- avtoimuna bolezen žleze ščitnice, sarkoidoza (področja vnetega tkiva v različnih delih telesa),
- sladkorna bolezen,
- napadi panike, halucinacije (pojav, pri katerem vidite, slišite ali čutite nekaj, česar ni), občutek stresa, občutek živčnosti, pomanjkanje zanimanja za aktivnosti, nočne more, razdražljivost, zmedenost,
- poškodbe živčevja, migrena, duševne motnje (zdravstveno stanje, ki vključuje spremembe mišljenja, občutenja ali obnašanja), motnje vida ali zaznavanja, tresenje rok,
- nelagodje v očesu, ekcem na vekah,
- izguba sluha, zvenenje v ušesih (tinitus), občutek vrtoglavice,
- bolezen srca, kot je srčni blok (motnje v električni aktivnosti srca), krvni strdki v krvnih žilah v srcu, puščanje aortne zaklopke,
- visok krvni tlak, zmanjšan dotok krvi v nekatere dele telesa, hematoma (kopičenje krvi pod kožo), zardevanje,
- vnetje pljučnega tkiva, kašljanje, krvavitev iz nosu, vneto žrelo,
- vnetje želodca, bolezen trebušne stene, kopičenje plinov v črevesu, slaba prebava, boleče požiranje, krvavitev iz dlesni
- vnetje jeter, poškodbe jeter, povečana jetra,
- občutljivost na sončno svetlobo, luščenje kože, bolezen nohtov,
- šibkost mišic, bolečina v vratu, bolečina v dimljah,
- težave s spolnostjo,
- bolečina ali srbenje na mestu injiciranja, občutljivost na vremenske spremembe,
- neakutna porfirija (jetrna bolezen, pri kateri se v koži kopičijo snovi, imenovane porfirini, ki ob izpostavljenosti soncu povzročajo lokalne poškodbe kože, kot so izpuščaji, mehurji, razjede ali nelagodje),
- pri krvnih preiskavah: zvečana vrednost sečne kisline, protitelesa proti rdečim krvnim celicam, ki jih izdeluje telesni imunski sistem.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- bipolarna motnja (spremembe razpoloženja z epizodami žalosti in navdušenja), manija (ekstremno navdušenje ali nerazumljiv entuziazem),
- kardiomiopatija (bolezni, ki prizadenejo srčno mišico), angina pectoris (huda bolečina v prsnem košu kot posledica blokade srčnih žil),
- odpoved jeter.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- idiopatska ali trombotična trombocitopenična purpura (zvečano pojavljanje podplutb, krvavitev, zmanjšana vrednost trombocitov, anemija in ekstremna šibkost),
- miokardna ishemija (zmanjšan dotok krvi v srčno mišico).

Neželeni učinki neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- Vogt-Koyanagi-Haradova bolezen (redka bolezen, ki lahko povzroči izgubo vida, sluha in obarvanosti kože), huda alergijska reakcija,
- obarvanje kože,
- bolezní zob in obzobnih tkiv (prizadenejo dlesni), sprememba barve jezika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Besremi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odprtju lahko napolnjen injekcijski peresnik shranjujete v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 30 dni, če je shranjen z nameščenim pokrovčkom peresnika in v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je peresnik videti poškodovan ali je raztopina motna ali so v njej vidni delci ali kosmiči ali je katere koli druge barve kot brezbarvna ali rahlo rumena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Besremi

- Učinkovina je ropeginterferon alfa-2b.
En napolnjen injekcijski peresnik z 0,5 ml raztopine vsebuje 500 mikrogramov ropeginterferona alfa-2b, merjeno glede na beljakovine, kar ustreza 1000 mikrogramom/ml.
- Druge sestavine so natrijev klorid, polisorbit 80, benzilalkohol, brezvodni natrijev acetat, koncentrirana očetna kislina in voda za injekcije. Za benzilalkohol, polisorbit 80 in natrij glejte poglavje 2 »Zdravilo Besremi vsebuje benzilalkohol«, »Zdravilo Besremi vsebuje polisorbit 80« in »Zdravilo Besremi vsebuje natrij«.

Izgled zdravila Besremi in vsebina pakiranja

Zdravilo Besremi je raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjenem injekcijskem peresniku. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 0,5 ml raztopine. Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik in 2 injekcijski igli (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm);

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Dunaj
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Pred uporabo zdravila Besremi 500 mikrogramov napolnjen injekcijski peresnik natančno preberite to navodilo. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik ali farmacevt vam bo pokazal, kako uporabljati peresnik.

Zdravilo Besremi 500 mikrogramov napolnjen injekcijski peresnik lahko uporabite za injiciranje odmerkov po 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 in 500 mikrogramov. Isti injekcijski peresnik lahko uporabite dvakrat, če vsota dveh odmerkov ne presega 500 mikrogramov. Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek potrebujete. Zabeležite si datume injiciranja in odmere, kot vam bo naročil zdravnik.

Peresnik shranjujte v zunanji ovojnini in ga hranite v hladilniku.

Peresnik vzemite iz hladilnika 15 minut pred injiciranjem in ga pustite, da doseže sobno temperaturo. Za injiciranje poiščite miren in dobro osvetljen prostor.

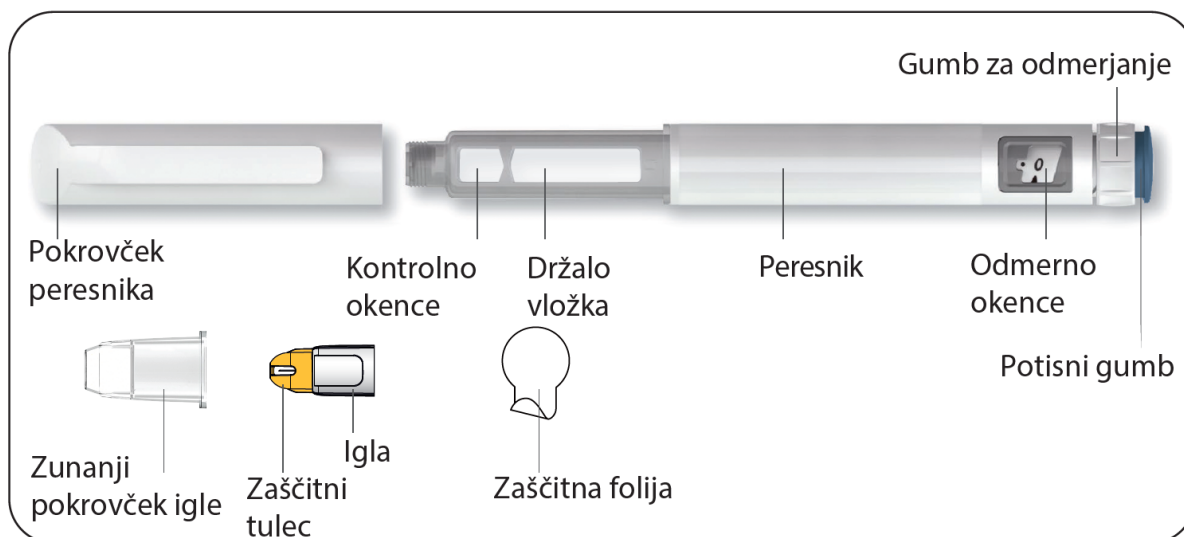
Za injiciranje boste potrebovali naslednje pripomočke:

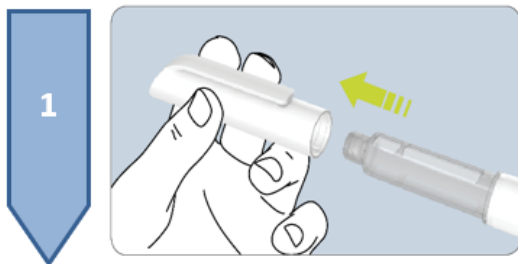
- napolnjen injekcijski peresnik zdravila Besremi,
- iglo (tip: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm),
- alkoholni zloženec (ni priložen),
- izbirno: samolepilni obliž (ni priložen).

Pakiranje napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Besremi vsebuje dve igli. Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo.

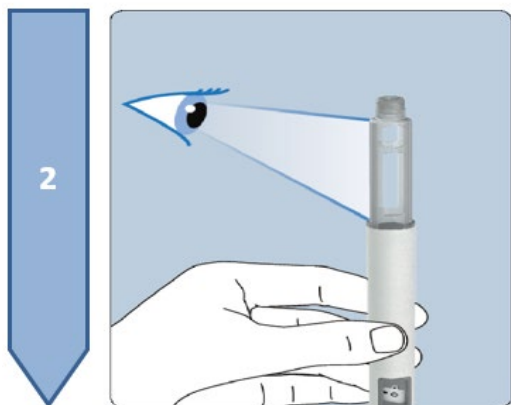
Ne uporabljajte peresnika, če je videti poškodovan. Če imate med uporabo peresnika kadar koli občutek, da ste ga poškodovali (npr. da vam je padel ali ste uporabili pretirano silo), ga prenehajte uporabljati. Priskrbite si nov peresnik in začnite znova.

Opis napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila Besremi 500 mikrogramov

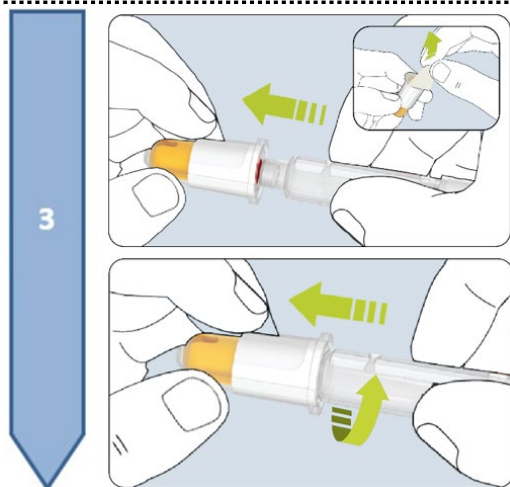




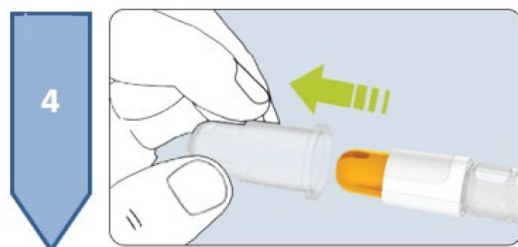
- Pred uporabo zdravila Besremi si umijte roke.
- Preverite, da ni potekel rok uporabnosti zdravila.
- S peresnika odstranite pokrovček.



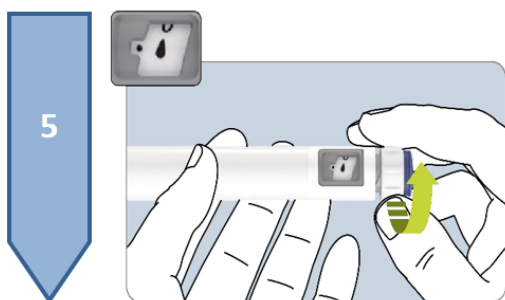
- Skozi kontrolna okenca, ki potekajo vzdolž držala vložka, preverite raztopino.
- Ne uporabite peresnika, če je raztopina motna, so v njej vidni delci ali kosmiči ali če ni brezbarvna ali rahlo rumena.



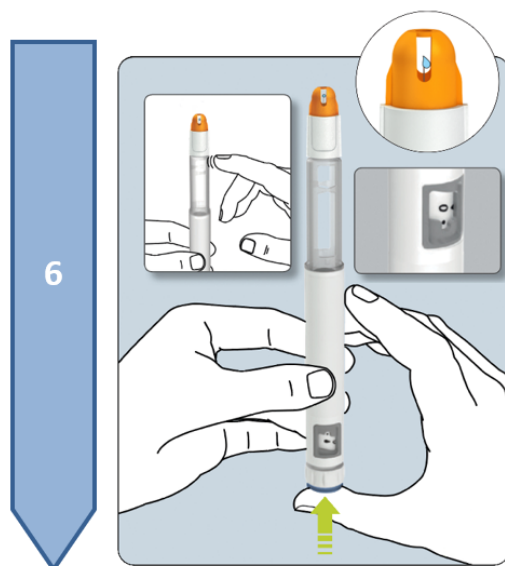
- Vzemite novo iglo in odstranite zaščitno folijo.
- Peresnik pritrdite na iglo, pri čemer ga držite naravnost in poravnane na sredino, da preprečite, da bi se igla zvila ali ukrivila.
- Prepričajte se, da je dobro pritrjen.
- Privijte iglo na peresnik, tako da rahlo pritisnete na peresnik in ga vrtite v smeri urnega kazalca, dokler se ne ustavi.



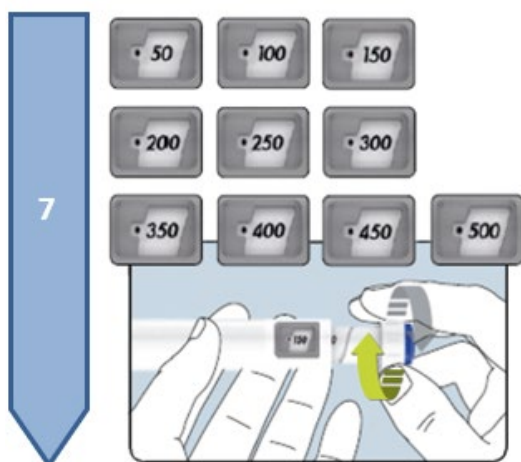
- Odstranite zunanji pokrovček igle z igle.
- Zunanji pokrovček igle ne nameščajte nazaj na iglo, dokler si zdravila ne injicirate. V nobenem primeru se ne dotikajte konice igle.
- Če ste vaš napolnjen injekcijski peresnik zdravila Besremi 500 mikrogramov pred tem že enkrat uporabili, nadaljujte neposredno s korakom 7.
- Če ta peresnik uporabljate prvič, nadaljujte s pripravo peresnika, kot opisuje korak 5.



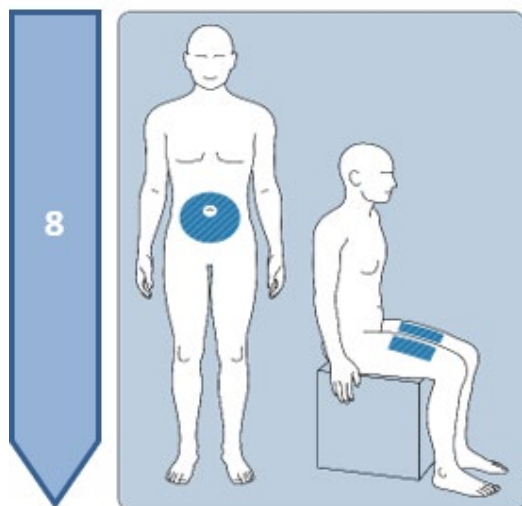
- Če ta peresnik uporabljate prvič, peresnik za injiciranje pripravite z vrtenjem odmernega gumba, dokler v okencu nista vidni ikona »kaplje« in pika. Ikona »kaplje« v odmernem okencu mora biti poravnana s piko.



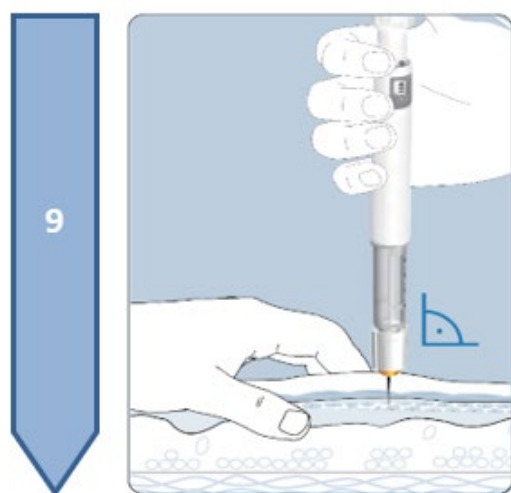
- Peresnik držite tako, da je igla obrnjena navzgor, in se prepričajte, da je odmerno okence obrnjeno proti vam.
- Peresnika ne usmerjajte v smer svojega obraza ali obraza katere koli druge osebe.
- S prsti narahlo potrkajte po peresniku (držalu vložka), da se morebitni zračni mehurčki dvignejo na vrh držala vložka.
- Pritisnite potisni gumb, dokler v odmernem okencu ni vidna oznaka »0« in je poravnana s piko.
- V okencu se bosta zamenjali ikona »kapljice« in oznaka »0«, ko se gumb premika, pa boste zaslišali rahle klikajoče zvoke.
- Če pogledate skozi odprtino na vrhu oranžnega tulca za iglo, bi morali na konici igle videti kapljo tekočine.
- Če na konici igle ni videti kaplje, ponovite koraka 5 in 6 do šestkrat, dokler se kaplja ne pokaže.
- Če po sedmem poskusu kaplje še vedno ni videti, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



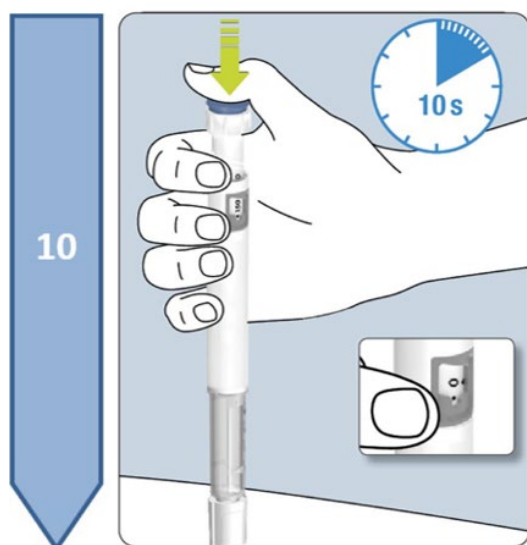
- Z vrtenjem odmernega gumba nastavite odmerek, ki vam ga je svetoval zdravnik, tako da bo predpisani odmerek viden v okencu. Izbrani odmerek mora biti poravnana s piko v odmernem okencu. Če je treba, odmerek popravite z vrtenjem gumba navzgor in navzdol.
- Če z vrtenjem odmernega gumba ne morete doseči zahtevane nastavitve odmerka, v vašem peresniku morda ni več dovolj zdravila. Ne poskušajte z uporabo dodatne sile. Namesto tega si priskrbite nov peresnik.



- Kožo na mestu injiciranja pred injiciranjem razkužite z alkoholnim zložencem.
- Preden zdravilo injicirate, počakajte, da se področje posuši.
- Zdravilo si morate injicirati subkutano (pod kožo). Zdravnik vam bo povedal, kam si ga morate injicirati.
- Možna mesta injiciranja so področje popka (več kot pet centimetrov stran od popka) ali stegno.
- Če potrebujete dva peresnika, za vsakega od njiju uporabite drugo mesto injiciranja (npr. leva in desna stran popka ali levo in desno stegno).
- Nikakor ne injicirajte v razdraženo, pordelo, podpluto, okuženo ali brazgotinasto kožo.

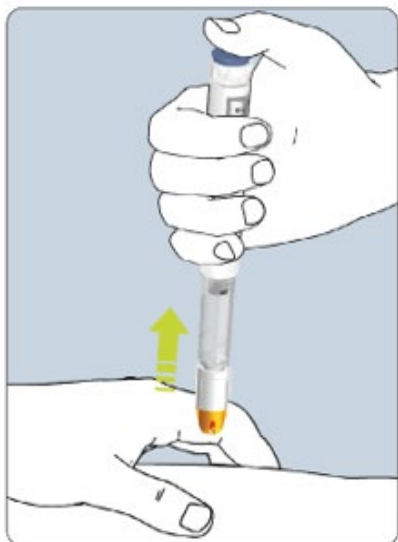


- Peresnik držite tako, da sta odmerni okence in nalepka med injiciranjem vidna.
- S palcem in kazalcem napravite kožno gubo.
- Iglo vstavite pod kotom 90 stopinj, dokler oranžni zaščitni tulec ne bo več viden.



- Pritisnite potisni gumb popolnoma navzdol, dokler oznaka »0« ni poravnana s piko v odmernem okencu.
- Rahli klikajoči zvoki bodo prenehali, ko bo injiciranje končano.
- Še naprej pritiskajte na potisni gumb in držite iglo v koži.
- Počasi štejte do 10. Peresnika med injiciranjem ne dvigajte ali premikajte.
- Če iglo odstranite prezgodaj, lahko iz konice igle priteče curek raztopine. To pomeni, da odmerek ni bil vbrizgan v celoti.

11

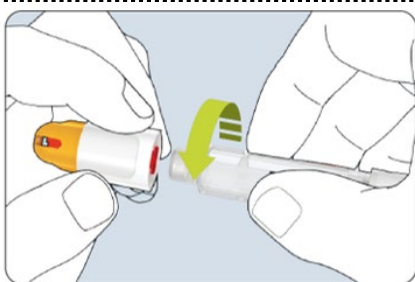


- Iglo pazljivo izvlecite iz kože v smeri naravnost navzgor.
- Mesto injiciranja ohranite čisto, dokler se majhna injekcijska rana ne zapre. Če je treba, namestite samolepilni obliž.

Opomba:

- Oranžni zaščitni tulec se avtomatsko zaskoči in sedaj vidni rdeči indikator zaklepa prekrije iglo za vašo zaščito. Če se to ne zgodi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Po odstranitvi igle lahko na koži ostane majhna kaplja tekočine. To je normalno in ne pomeni, da ste prejeli premajhen odmerek.

12

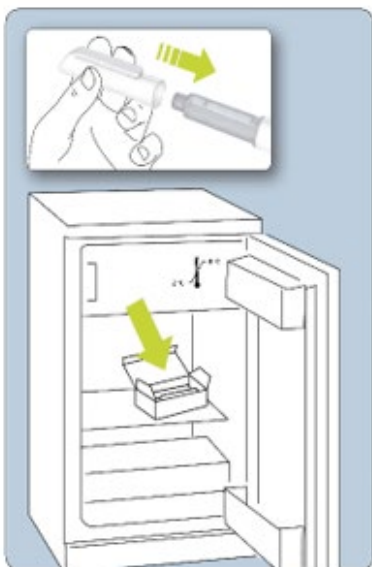


- Peresnik zavrtite v nasprotni smeri urnega kazalca in iglo pravilno odstranite.

Opomba:

- Ko iglo odvijete, njen spodnji del prekrije še en rdeči indikator zaklepa za dodatno varnost.

13



Opomba: Pokrovček čvrsto namestite nazaj na peresnik.

Ponovna uporaba peresnika:

- Zdravnik vam bo povedal, če lahko peresnik uporabite za drugo injiciranje. V tem primeru peresnik dajte nazaj v zunanjo ovojnino in ga do naslednje uporabe shranjujte v hladilniku. Po preteku 30 dni peresnika ne uporabljajte več.

Odstranjevanje peresnika in igle:

- Po uporabi peresnik in iglo odstranite v skladu z lokalnimi predpisi ali kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt.