

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony po 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów ropeginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko, co odpowiada 500 mikrogramom/ml.

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony po 0,5 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów ropeginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko, co odpowiada 1000 mikrogramom/ml.

Moc roztworu określa ilość interferonu alfa-2b w cząsteczce ropeginterferonu alfa-2b niepoddanego pegylacji.

Ropoginterferon alfa-2b jest to kowalencyjnie sprzężony interferon alfa-2b, wytwarzany z użyciem technologii rekombinowanego DNA w komórkach *Escherichia coli*, z cząsteczką metoksyglikolu polietylenowego (mPEG).

Siła działania tego produktu leczniczego nie powinna być porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka z tej samej klasy terapeutycznej (patrz punkt 5.1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 10 mg alkoholu benzyloвого na 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzyknięcie).

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Besremi jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

Dawkowanie

Faza dostosowania dawki

Dawka jest dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta począwszy od zalecanej dawki 100 mikrogramów (lub 50 mikrogramów u pacjentów otrzymujących inne leczenie cytoredukcyjne).

Dawkę należy stopniowo zwiększać o 50 mikrogramów co dwa tygodnie (przy jednoczesnym, stopniowym zmniejszaniu innego leczenia cytoredukcyjnego, jeżeli jest to uzasadnione) aż do osiągnięcia stabilizacji parametrów hematologicznych (hematokryt $<45\%$, płytki krwi $<400 \times 10^9/l$ i leukocyty $<10 \times 10^9/l$). Maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 500 mikrogramów wstrzykiwana co dwa tygodnie. Konieczna może okazać się flebotomia jako leczenie doraźne w celu unormowania nadmiernej lepkości krwi.

Faza podtrzymania dawki

Dawkę, przy której ustabilizowano parametry hematologiczne, należy podawać przez co najmniej 1,5 roku w dwutygodniowych odstępach. Następnie, w zależności od reakcji pacjenta, można skorygować dawkę i (lub) wydłużyć odstępy między kolejnymi podaniami leku do maksymalnie czterech tygodni.

Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią działania niepożądane, należy zmniejszyć podawaną dawkę lub czasowo przerwać leczenie aż do ustąpienia działań niepożądanych. Następnie leczenie należy wznowić, stosując mniejszą dawkę niż dawka, która spowodowała wystąpienie działania niepożądanego.

W przypadku zwiększenia się parametrów hematologicznych (hematokryt, płytki krwi, leukocyty) należy indywidualnie dostosować dawkę i (lub) odstępy między kolejnymi dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (grupa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) wykazano bezpieczeństwo stosowania innego produktu leczniczego zawierającego pegylowany interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki ropeginterferonu alfa-2b.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania interferonu alfa u pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby (grupy B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha) i jest on przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b obserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych. W przypadku postępującego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych dawkę należy zmniejszyć. Jeżeli mimo zredukowania dawki aktywność enzymów wątrobowych zwiększa się i jest klinicznie istotna lub jeżeli wystąpią objawy zaburzeń czynności wątroby, należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek profil farmakokinetyczny określono dla innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a i pegylowany interferon alfa-2b) (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 60–89 ml/min) lub umiarkowanymi (GFR 30–59 ml/min), nie jest wymagane dostosowanie dawki ropeginterferonu alfa-2b. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR 15–29 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej ropeginterferonu alfa-2b do 50 mikrogramów. Ropeginterferon alfa-2b jest przeciwwskazany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (GFR <15 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, w przypadku rozpoczynania leczenia nie jest konieczne dostosowanie zalecanej dawki ropeginterferonu alfa-2b (patrz punkt 5.2).

Osoby z otyłością lub niedowagą

Nie określono profilu farmakokinetycznego ropeginterferonu alfa-2b u pacjentów z otyłością lub niedowagą. Dla tej grupy osób nie można podać zaleceń dotyczących dostosowania dawki ropeginterferonu alfa-2b.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Besremi u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne (patrz 4.4).

Sposób podawania

Do podawania podskórnego. Ten produkt leczniczy jest wskazany do długotrwałego leczenia i może być podawany przez lekarza, pielęgniarkę, członka rodziny lub chorego, znających zasady wykonywania wstrzyknięć podskórnych za pomocą wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Należy postępować zgodnie z instrukcją użycia zawartą w ulotce dla pacjenta.

Zalecane miejsce wstrzyknięcia to skóra brzucha dookoła pępka, lecz w odległości co najmniej 5 cm od niego, lub udo. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejsca, w których skóra jest podrażniona, zaczerwieniona, zakażona albo gdzie widoczne są wylewy podskórne lub blizny. Dawki podawane za pomocą wstrzykiwacza można zwiększać o 50 mikrogramów w zakresie 50–250 mikrogramów lub 50–500 mikrogramów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Istniejąca choroba tarczycy, chyba że można ją kontrolować za pomocą konwencjonalnego leczenia.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkich zaburzeń psychicznych, w szczególności ciężkiej depresji, myśli samobójczych lub próby samobójczej.
- Ciężka, istniejąca choroba układu sercowo-naczyniowego (np. niekontrolowane nadciśnienie, zastoinowa niewydolność serca (\geq klasa II w skali NYHA), poważne zaburzenia rytmu serca, znaczne zwężenie tętnic wieńcowych, niestabilna dusznica bolesna) albo niedawny przebieżyty udar lub zawał mięśnia sercowego.
- Występująca obecnie lub w przeszłości choroba autoimmunologiczna.
- Osoby po przeszczepie otrzymujące leki immunosupresyjne.
- Podawanie jednocześnie z telbivudyną (patrz punkt 4.5).
- Niewyrównana marskość wątroby (grupa B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha).
- Schyłkowa niewydolność nerek (GFR <15 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Etap dostosowania dawki

Zalecane dawkowanie podczas etapu dostosowania dawki ropeginterferonu alfa-2b (patrz punkt 4.2) skutkuje wydłużonym czasem potrzebnym do osiągnięcia indywidualnej optymalnej dawki w porównaniu z hydroksykarbamidem. W badaniu klinicznym prowadzonym nad czerwienicą prawdziwą średni okres dostosowania indywidualnej dawki ropeginterferon alfa-2b wyniósł 3,7 miesiąca podawania leku, a hydroksykarbamidu około 2,6 miesiąca. W związku z tym inne produkty lecznicze (np. hydroksykarbamid) mogą być preferowane u pacjentów, u których konieczne jest wcześnie zmniejszenie podwyższonych parametrów hematologicznych w celu zapobiegnięcia zakrzepicy lub krwawieniom.

W trakcie etapu dostosowywania dawki skuteczność zmniejszania ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych związanych z leżącą u ich podstaw chorobą może

nie być w pełni określone. Pacjentów należy uważnie monitorować, szczególnie podczas etapu dostosowywania dawki. Badanie krwi, łącznie z określeniem hematokrytu oraz liczby leukocytów i płytek krwi, należy wykonywać regularnie, również po określeniu indywidualnej optymalnej dawki. Konieczna może okazać się flebotomia jako leczenie doraźne w celu unormowania nadmiernej lepkości krwi.

Układ endokrynologiczny

Przed rozpoczęciem leczenia ropeginterferonem alfa-2b, istniejące choroby tarczycy powinny być wyleczone i kontrolowane za pomocą konwencjonalnego leczenia (patrz punkt 4.3). U pacjentów, u których w trakcie przyjmowania ropeginterferonu alfa-2b wystąpią objawy wskazujące na zaburzenia czynności tarczycy, należy oznaczyć stężenie hormonu tyreotropowego (TSH). Leczenie można kontynuować jeżeli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w zakresie wartości prawidłowych.

Podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa obserwowano przypadki wystąpienia cukrzycy (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których choroba ta, nie może być skutecznie kontrolowana przez leki, nie należy rozpoczynać leczenia ropeginterferonem alfa-2b. U pacjentów, u których choroba ta wystąpiła w trakcie leczenia i nie może być skutecznie kontrolowana lekami, należy przerwać podawanie ropeginterferonu alfa-2b.

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

W trakcie klinicznego programu badawczego u niektórych pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b obserwowano objawy ze strony OUN, w szczególności depresję (patrz punkt 4.8).

W przypadku stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, takie jak myśli samobójcze, próby samobójcze, agresja, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, manie i splątanie. Zaleca się uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia zaburzeń psychicznych, a w przypadku ich stwierdzenia lekarz prowadzący powinien rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych nasilają się, zaleca się przerwanie leczenia ropeginterferonem alfa-2b. Ropeginterferonu alfa-2b nie należy podawać pacjentom, u których występują lub występowały w przeszłości ciężkie zaburzenia psychiczne, w szczególności ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze (patrz punkt 4.3).

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia interferonem alfa mogą wystąpić choroby serca, takie jak kardiomiopatie, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków i choroba niedokrwienna serca (patrz punkt 4.8). Należy uważnie obserwować pacjentów z istniejącą lub występującą w przeszłości chorobą układu sercowo-naczyniowego w trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką, występującą wcześniej chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz u pacjentów, którzy niedawno przebyli udar lub zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.3).

Układ oddechowy

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano zaburzenia układu oddechowego, takie jak nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc lub nadciśnienie płucne (patrz punkt 4.8). Pacjentów, u których wystąpią objawy zaburzeń układu oddechowego, należy uważnie monitorować, a w razie potrzeby przerwać leczenie ropeginterferonem alfa-2b.

Narząd wzroku

U pacjentów leczonych interferonem alfa rzadko obserwowano zaburzenia oka, takie jak retinopatia, krwotok do siatkówki, wysięk do siatkówki, odwarstwienie siatkówki i niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki, które mogą doprowadzić do utraty wzroku (patrz punkt 4.8). Przed leczeniem ropeginterferonem alfa-2b i w jego trakcie u pacjentów, w szczególności tych z retinopatią związaną z chorobą, taką jak cukrzyca lub nadciśnienie, należy wykonywać badanie okulistyczne. U każdego pacjenta zgłaszającego osłabienie widzenia lub utratę wzroku lub inne objawy ze strony narządu wzroku należy niezwłocznie przeprowadzić badanie okulistyczne. U pacjentów, u których wystąpiły nowe zaburzenia oka lub objawy uległy pogorszeniu, należy rozważyć przerwanie leczenia ropeginterferonem alfa-2b.

Ostra nadwrażliwość

W trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi zawierającymi interferon alfa rzadko obserwowano ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (takie, jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli czy anafilaksja). W przypadku wystąpienia takich reakcji, należy przerwać podawanie ropeginterferonu alfa-2b i natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie. Przemijające wysypki skórne nie wymagają przerwania leczenia.

Czynność wątroby

Leczenie interferonem alfa zostało powiązane z hepatotoksycznością związaną z potencjalnie znacznym wzrostem aktywności enzymów wątrobowych. U pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C i leczonych innymi produktami leczniczymi zawierającymi interferon alfa zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b obserwowano zwiększenie aktywności ALT (≥ 3 -krotnie ponad górny limit normy), AST (≥ 3 -krotnie ponad górny limit normy) i GGT (≥ 3 -krotnie ponad górny limit normy) oraz wzrost stężenia bilirubiny (> 2 -krotnie ponad górny limit normy). Zmiany te miały przeważnie charakter przejściowy i występowały w pierwszym roku leczenia.

U pacjentów przewlekłe leczonych ropeginterferonem alfa-2b, zgłaszano zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8). U pacjentów długotrwale leczonych ropeginterferonem alfa-2b należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych i czynność wątroby. Leczenie ropeginterferonem alfa-2b należy przerwać, jeżeli, mimo zmniejszenia dawki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych postępuje i jest klinicznie istotny. U pacjentów, u których w trakcie leczenia pojawią się objawy zaburzeń czynności wątroby, należy przerwać stosowanie ropeginterferonu alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

Pacjentów należy monitorować bez względu na zastosowaną dawkę początkową i nasilenie zaburzeń czynności nerek. W przypadku pogorszenia się czynności nerek w trakcie leczenia, należy przerwać stosowanie ropeginterferonu alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b jest przeciwwskazany u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia zębów i przyzębia

W przypadku stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa zgłaszano zaburzenia zębów i przyzębia, które mogą prowadzić do utraty zębów (patrz punkt 4.8). Ponadto, w trakcie długotrwałego leczenia ropeginterferonem alfa-2b wystąpienie suchości jamy ustnej może mieć szkodliwy wpływ na zęby i błonę śluzową jamy ustnej. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty.

Zaburzenia skóry

Stosowanie ropeginterferonu alfa-2b wiąże się z zaburzeniami skóry (świąd, łysienie, wysypka, rumień, łuszczyca, skóra pergaminowata-barwnikowa, zapalenie skóry trądzikopodobne, hiperkeratoza, nadmierne pocenie). W przypadku wystąpienia lub nasilenia objawów zaburzeń skóry, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Substancje pomocnicze

Produkt Besremi zawiera alkohol benzylowy.

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

Produkt Besremi zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uważa się, że enzymy katabolizmu białek biorą udział w metabolizmie ropeginterferonu alfa-2b. Udział białek transportowych we wchłanianiu, dystrybucji i wydalaniu ropeginterferonu alfa-2b nie jest znany. Wykazano wpływ interferonu alfa na aktywność izoenzymów CYP1A2 i CYP2D6 cytochromu P450 (CYP).

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z ropeginterferonem alfa-2b.

Badania dotyczące interakcji innych produktów leczniczych zawierających pegylowany interferon alfa
Równoczesne podawanie pegylowanego interferonu alfa-2a z telbivudyną u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B zwiększało ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej. Leczenie telbivudyną jednocześnie z ropeginterferonem alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U zdrowych mężczyzn stosowanie pegylowanego interferonu alfa-2a w dawce 180 mikrogramów raz w tygodniu przez 4 tygodnie nie powodowało jakiegokolwiek wpływu na właściwości farmakokinetyczne mefenytoiny, dapsonu, debryzochiny i tolbutamidu, co sugeruje, że pegylowany interferon alfa-2a w warunkach *in vivo* nie wpływa na czynność metaboliczną izoenzymów 3A4, 2C9, 2C19 i 2D6 cytochromu P450 (CYP). W tym samym badaniu obserwowano zwiększenie wartości AUC dla teofiliny o 25% (substrat CYP1A2), co wskazuje, że pegylowany interferon alfa-2a jest inhibitorem CYP1A2.

Równoczesne podanie pegylowanego interferonu alfa-2b wykazało brak istotnych interakcji z tolbutamidem (substrat CYP2C9), midazolamem (substrat CYP3A4), dapsonem (substrat N-acetylotransferazy) i nieznacznie zwiększoną ekspozycję na kofeinę (substrat CYP1A2) i dezypraminę (substrat CYP2D6).

W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania ropeginterferonu alfa-2b z substratami CYP1A2, szczególnie tych z wąskim marginesem terapeutycznym, jak teofilina i metadon. Podobnie, zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania substratów CYP2D6 (takich, jak wortioksetyna lub rysperydon) z ropeginterferonem alfa-2b. Ropoginterferon alfa-2b może hamować aktywność CYP1A2 i CYP2D6 i w związku z tym może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych we krwi.

W przypadku jednoczesnego podawania ropeginterferonu alfa-2b z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9/19, CYP3A4 lub N-acetylotransferazę, nie jest konieczne dostosowanie dawki ropeginterferonu alfa-2b.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania ropeginterferonu alfa-2b z innymi substancjami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym/chemioterapeutycznym. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania leków narkotycznych, uspokajających i nasennych z ropeginterferonem alfa-2b.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b, o ile lekarz nie zezwoli inaczej.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania interferonu alfa u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ropoginterferon alfa-2b może mieć taki sam wpływ, i w związku z tym Besremi nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ropeginterferon alfa-2b przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Besremi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu leczenia ropeginterferonem alfa-2b na płodność u kobiet lub mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Besremi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których w trakcie leczenia produktem Besremi wystąpią zawroty głowy, senność lub omamy (patrz punkt 4.8), powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to leukopenia (20,2%), małopłytkowość (18,5%), ból stawów (13,5%), zmęczenie (12,4%), zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (11,2%), objawy grypopodobne (11,2%), ból mięśni (10,7%), niedokrwistość (9,6%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (8,4%), neutropenia (7,9%), podwyższona temperatura ciała (7,9%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (7,3%), świąd (6,8%), ból kończyn (6,7%), łysienie (6,7%), ból głowy (6,2%), biegunka (5,7%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5,6%), dreszcze (5,1%) i zawroty głowy (5,1%).

Ciężkie działania niepożądane to depresja (1,1%), migotanie przedsionków (1,1%) i ostra reakcja na stres (0,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zgłoszono w trakcie prowadzenia badań klinicznych dotyczących ropeginterferonu alfa-2b u 178 dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Działania niepożądane produktu przedstawiono w tabeli według klasyfikacji układów i narządów zgodnie z częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>często</i>	zakażenie dróg oddechowych, grypa, nieżyt nosa, grzybicze zakażenie skóry
	<i>niezbyt często</i>	opryszczka wargowa, półpasiec, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, zapalenie zatok przynosowych, zakażenie drożdżakowe przełyku, grzybicze zakażenie sromu i pochwy, jęczmień, grzybica paznokci
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>bardzo często</i>	leukopenia, małopłytkowość
	<i>często</i>	pancytopenia, neutropenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>niezbyt często</i>	sarkoidoza
	<i>bardzo rzadko</i>	samoistna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa [#]
	<i>częstość nieznana</i>	choroba Vogta-Koyanagiego-Harady [#] , ostre reakcje nadwrażliwości ^{***}
Zaburzenia endokrynologiczne	<i>często</i>	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy

	<i>niezbyt często</i>	choroba Basedowa, cukrzyca [#]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>często</i>	hipertrójglicerydemia, zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	<i>często</i>	depresja, agresja [#] , bezsenność, niepokój, zmiana nastroju, wahania nastroju, zaburzenia nastroju
	<i>niezbyt często</i>	próby samobójcze [#] , myśli samobójcze [#] , stan splątania [#] , ostra reakcja na stres, omamy, stres emocjonalny, nerwowość, koszmary senne, rozdrażnienie
	<i>rzadko</i>	zaburzenia afektywne dwubiegunowe [#] , mania [#]
Zaburzenia układu nerwowego	<i>często</i>	ból głowy, zawroty głowy, niedoczulica, senność, parestezje
	<i>niezbyt często</i>	polineuropatia, obwodowa neuropatia ruchowa, radikulopatia, migrena, zaburzenia psychiczne, drżenie, aura
Zaburzenia oka	<i>często</i>	suchość oczu
	<i>niezbyt często</i>	krwotok do siatkówki [#] , wysięk do siatkówki [#] , upośledzenie widzenia, zmniejszona ostrość widzenia, niewyraźne widzenie, uczucie dyskomfortu w oczach, egzema na powiekach
	<i>rzadko</i>	retinopatia [#] , neuropatia nerwu wzrokowego [#] , niedrożność tętnicy siatkówki [#] , niedrożność żyły siatkówki [#]
	<i>bardzo rzadko</i>	ślepotą [#]
	<i>częstość nieznana</i>	odwarstwienie siatkówki [#]
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>niezbyt często</i>	głuchota, szumy uszne, zawroty głowy
Zaburzenia serca	<i>często</i>	migotanie przedsionków
	<i>niezbyt często</i>	zawał mięśnia sercowego [#] , blok przedsionkowo-komorowy, zakrzep wewnątrzsercowy, niedomykalność zastawki aortalnej, zaburzenia układu sercowo-naczyniowego
	<i>rzadko</i>	kardiomiopatia [#] , dusznica bolesna [#]
	<i>bardzo rzadko</i>	choroba niedokrwienności serca [#]
Zaburzenia naczyniowe	<i>często</i>	mikroangiopatia
	<i>niezbyt często</i>	objaw Raynauda, nadciśnienie, krwaki, nagłe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>często</i>	duszność
	<i>niezbyt często</i>	śródmiaśszowe zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>), kaszel, krwawienia z nosa, podrażnienie gardła
	<i>bardzo rzadko</i>	naciek w płucach [#]
	<i>częstość nieznana</i>	zwłóknienie płuc [#] , zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>) [#] , nadciśnienie płucne ^{#*}
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>często</i>	biegunka, nudności, ból brzucha, zaparcie, rozdęcie brzuszne, suchość w jamie ustnej
	<i>niezbyt często</i>	zapalenie błony śluzowej żołądka, choroby ściany jamy brzusznej, wzdęcia z odchodzeniem wiatrów, częste wypróżnienia, bolesne połykanie, krwawienie z dziąseł
	<i>częstość nieznana</i>	choroby zębów [#] , choroby przyzębia [#]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>bardzo często</i>	zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy
	<i>często</i>	zaburzenia czynności wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność

		aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi
	<i>niezbyt często</i>	hepatotoksyczność, toksyczne zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, porfiria nieostra
	<i>rzadko</i>	niewydolność wątroby [#]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>często</i>	świąd, łysienie, wysypka, rumień, łuszczyca, skóra pergaminowata-barwnikowa, zapalenie skóry trądzikopodobne, hiperkeratoza, nadmierne pocenie, sucha skóra
	<i>niezbyt często</i>	nadwrażliwość na światło, łuszczenie skóry, dystrofia paznokci
	<i>częstość nieznana</i>	depigmentacja skóry [#]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>bardzo często</i>	ból stawów, ból mięśni
	<i>często</i>	zespół Sjogrena, zapalenie stawów, ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości, skurcze mięśni
	<i>niezbyt często</i>	osłabienie mięśniowe, ból szyi, ból w pachwinie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<i>niezbyt często</i>	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, dysuria, parcie na pęcherz moczowy, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>niezbyt często</i>	zaburzenia erekcji, hematospermia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>bardzo często</i>	Objawy grypopodobne, zmęczenie
	<i>często</i>	podwyższona temperatura ciała, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, dreszcze, ogólne pogorszenie fizycznego stanu zdrowia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	<i>niezbyt często</i>	ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, wrażliwość na zmiany pogody
	<i>częstość nieznana</i>	przebarwienia języka [#]
Badania diagnostyczne	<i>często</i>	obecność przeciwciał skierowanych przeciw tarczycy, zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, podwyższona temperatura ciała, obecność przeciwciał przeciwjądrowych, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, utrata masy ciała
	<i>niezbyt często</i>	zwiększona liczba płytek krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, pozytywny odczyn Coombsa

[#]Działanie niepożądane zgłoszone w trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi zawierającymi interferon alfa.

*Dotyczy klasy produktów leczniczych zawierających interferon, patrz poniżej „nadciśnienie płucne”.

**Np. pokrzywka, obrzęk naczynioworuchowy lub anafilaksja.

Opis wybranych działań niepożądanych

Najczęściej występujące działania niepożądane

W Tabeli 1 zestawiono najczęściej występujące działania niepożądane (wraz z liczbą pacjentów, częstością występowania, stopniem nasilenia, koniecznością dostosowania dawki i wynikiem) zgłaszane w trakcie klinicznego programu badawczego dotyczącego ropeginterferonu alfa-2b.

Tabela 1. Najczęstsze działania niepożądane w trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b.

NDL > 10% ZT	n (%) n = 178	IR	Stopień nasilenia według CTCAE ≥ 3 n (%)	Zmniejsze nie dawki n (%)	Wstrzymani e stosowania produktu leczniczego n (%)	Przerwanie stosowania produktu leczniczego	Ustąpienie n (%)
--------------	------------------	----	---	------------------------------	---	--	---------------------

						n (%)	
Leukopenia	36 (20,2%)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.z.	8 (22,2)
Małopłytkowość	33 (18,5%)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.z.	6 (18,2)
Ból stawów	24 (13,5%)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Zmęczenie	22 (12,4%)	6,6	n.z.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	20 (11,2%)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.z.	n.z.	4 (20,0)
Objawy grypopodobne	20 (11,2%)	4,9	n.z.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.z.	10 (50,0)
Ból mięśni	19 (10,7%)	3,5	n.z.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.z.	9 (47,4)

Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych stopnia 5 (zgon) wg CTCAE dla tych preferowanych określeń; 1 działanie niepożądane stopnia 4 (zagrożające życiu lub zagrożające upośledzeniem) zgłoszono dla zwiększenia aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Skróty: CTCAE - powszechne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych, n.z. - nie zgłoszono; NDL - niepożądane działanie leku; ZT - zalecany termin; IR - częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentów na rok; n - liczba pacjentów
n (%) - liczba i odsetek pacjentów z danym działaniem niepożądanym

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia żołądka i jelit zgłaszano w trakcie stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa oraz u 15,7% pacjentów stosujących ropeginterferon alfa-2b. Najczęstsze zaburzenia żołądka i jelit zgłaszane w tych badaniach to biegunka (5,1%; częstość wystąpienia: 2,8 [zdarzeń/100 pacjentów na rok]) i nudności (4,5%; częstość wystąpienia: 1,2 [zdarzeń/100 pacjentów na rok]).

OUN

W trakcie klinicznego programu badawczego dotyczącego ropeginterferonu alfa-2b wystąpiły dwa przypadki ciężkiej depresji (1,1%; częstość wystąpienia: 0,4 zdarzeń/100 pacjentów na rok). Po odstawieniu na stałe produktu leczniczego objawy te całkowicie ustąpiły. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka ostra reakcja na stres (0,6%; częstość wystąpienia: 0,2 zdarzeń/100 pacjentów na rok) o umiarkowanym nasileniu. Objawy w pełni ustąpiły po zmniejszeniu dawki ropeginterferonu alfa-2b. W trakcie stosowania interferonu alfa zgłaszano objawy ze strony OUN, takie jak próby samobójcze, myśli samobójcze, agresja, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania i splątanie (patrz punkt 4.4).

Układ sercowo-naczyniowy

W trakcie leczenia ropeginterferonem alfa-2b u dwóch pacjentów wystąpiły trzy przypadki migotania przedsionków o stopniu nasilenia od 1 do 3 (1,1%; częstość wystąpienia: 0,3 zdarzeń/100 pacjentów na rok). Podawanie ropeginterferonu alfa-2b kontynuowano, a pacjenci otrzymali właściwe produkty lecznicze w leczeniu tej choroby. W dwóch przypadkach migotanie przedsionków skutecznie wyleczono; jeden przypadek był w trakcie leczenia, gdy przeprowadzano ocenę.

Układ oddechowy

W trakcie leczenia interferonem alfa zgłoszono przypadki nadciśnienia płucnego, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia nadciśnienia płucnego, takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV i marskość wątroby. Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, zwykle kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

Narząd wzroku

W trakcie stosowania interferonu alfa zgłaszano ciężkie zaburzenia oka, takie jak retinopatia, krwotok do siatkówki, wysięk do siatkówki, odwarstwienie siatkówki i niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W trakcie prowadzenia klinicznego programu badawczego zgłoszono jeden przypadek przedawkowania ropeginterferonu alfa-2b. U pacjenta, który otrzymał dawkę 10-krotnie większą niż zalecana dawka początkowa przez trzy dni wystąpiły objawy grypopodobne ocenione jako nie ciężkie. Po podaniu paracetamolu i tymczasowym przerwaniu leczenia ropeginterferonem alfa-2b objawy te w pełni ustąpiły.

Brak jest antidotum na ten produkt leczniczy. W przypadku przedawkowania zaleca się uważne monitorowanie pacjenta, a w razie potrzeby leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB15

Ropginterferon alfa-2b to rekombinowany interferon alfa-2b sprzężony z dwuramiennym mPEG przy podstawieniu jednego mola polimeru na mol białka. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 60 kDa, z czego cząsteczka PEG stanowi w przybliżeniu 40 kDa.

Mechanizm działania

Interferon alfa należy do klasy interferonów typu I, które wykazują działanie komórkowe, wiążąc się z receptorem międzybłonowym nazywanym receptorem interferonu alfa (INFAR). Wiązanie z INFAR uruchamia zstępującą kaskadę sygnałową poprzez aktywację kinaz, w szczególności kinazy janusowej 1 (JAK1), kinazy tyrozynowej 2 (TYK2), transduktora sygnału i aktywatora białek transkrypcyjnych (STAT). Translokacja jądrowa białek STAT kontroluje różne programy ekspresji genów i warunkuje różne odpowiedzi komórkowe. Interferon alfa wykazuje także hamujący wpływ na proliferację krwiotwórczych komórek progenitorowych i komórek progenitorowych fibroblastów w szpiku kostnym oraz antagonizm wobec czynników wzrostu i innych cytokin, które mają udział we włóknieniu szpiku. Mechanizmy te mogą uczestniczyć w działaniu leczniczym interferonu alfa u chorych z czerwienicą prawdziwą.

Ponadto wykazano, że interferon alfa może zmniejszyć zawartość zmutowanego allelu *JAK2V617F* u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (mutacja punktowa V617F w kinazie JAK2 jest cechą charakterystyczną czerwienicy prawdziwej i występuje u około 95% chorych).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanym badaniu III fazy prowadzonym metodą otwartej próby (PROUD-PV) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ropeginterferonu alfa-2b w porównaniu do hydroksykarbamidu u 254 dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą (randomizacja w stosunku 1:1). Stratyfikacji pacjentów dokonano na podstawie wcześniejszej ekspozycji na hydroksykarbamid, wieku w fazie przesiewowej (≤ 60 lub > 60 lat) i wystąpienia w przeszłości incydentów zakrzepowozatorowych. Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów w fazie przesiewowej badania PROUD-PV.

	Grupa leczona ropeginterferonem alfa-2b (n = 127)	Grupa kontrolna (n = 127)
Wiek Lata*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Płeć Kobieta n (%) Mężczyzna n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Rasa Biała n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Czas trwania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (miesiące)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Obecność zmutowanego allelu <i>JAK2V617F</i> (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Parametry hematologiczne Hematokryt (%)* Płytki krwi (10 ⁹ /l)* Leukocyty (10 ⁹ /l)*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
Splenomegalia Nie n (%) Tak n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*średnie wartości ±SD.

Pacjenci wcześniej nie leczeni hydroksykarbamidem (n=160) oraz pacjenci leczeni hydroksykarbamidem (n=94) zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej ropeginterferon alfa-2b lub hydroksykarbamid. Dawkę stopniowo zwiększano w zależności od odpowiedzi i tolerancji na leczenie (ropeginterferon alfa-2b – od 50 do 500 mikrogramów podawany podskórnie co dwa tygodnie). Średnia dawka ropeginterferonu alfa-2b po 12 miesiącach leczenia wynosiła 382 (±141) mikrogramów.

Odpowiedź na leczenie ropeginterferonem alfa-2b (zdefiniowana jako hematokryt <45% bez flebotomii [co najmniej 3 miesiące od ostatniej flebotomii], płytki krwi <400 x 10⁹/l i leukocyty <10 x 10⁹/l po 12 miesiącach leczenia) wyniosła 43,1% [53/123 pacjentów] po 12 miesiącach leczenia.

Badanie kontynuacyjne fazy IIIb prowadzone metodą otwartej próby (CONTINUATION-PV) objęło 169 dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, którzy uprzednio zakończyli udział w badaniu PROUD-PV. Miało ono na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ropeginterferonu alfa-2b. 95 pacjentów nadal otrzymywało ropeginterferon alfa-2b (od 50 do 500 mikrogramów podawany podskórnie co dwa, trzy lub cztery tygodnie). Średnie dawki ropeginterferonu alfa-2b po 36 i 72 miesiącach leczenia (12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV oraz 24- i 60-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego) wynosiła odpowiednio 363 (±149) mikrogramów i 356 (±144) mikrogramów.

W tabelach 3 i 4 zestawiono odpowiedzi na leczenie ropeginterferonem alfa-2b. Po 72 miesiącach leczenia, odpowiedź choroby definiowana tylko jako całkowita odpowiedź hematologiczna wyniosła 54,5% a 39,8% pacjentów wykazało pełną odpowiedź hematologiczną z poprawą obciążenia chorobą. Pacjenci wykazali statystycznie istotną różnicę w zawartości zmutowanego allelu *JAK2V617F* (16,6%) i zmianę zawartości nieprawidłowego allelu *JAK2V617F* względem wartości wyjściowych (-25,4%).

Tabela 3. Odpowiedź choroby po 12 do 72 miesiącach leczenia ropeginterferonem alfa-2b.

Odpowiedź choroby	Pacjenci otrzymujący ropeginterferon alfa-2b Pacjenci odpowiadający na leczenie n (%)			
	12 miesięcy	24 miesiące ¹	36 miesięcy ²	72 miesiące ³
Całkowita odpowiedź hematologiczna^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Całkowita odpowiedź hematologiczna^a i poprawa objawów choroby^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^a zdefiniowane jako hematokryt <45% bez flebotomii (co najmniej 3 miesiące od ostatniej flebotomii), płytki krwi <400 x 10⁹/l i leukocyty <10 x 10⁹/l.

^b zdefiniowane jako złagodzenie objawów przedmiotowych związanych z chorobą (klinicznie znaczącej splenomegalii) i objawów podmiotowych związanych z chorobą (zaburzenia mikrokrążenia, świąd, ból głowy).

¹ 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

² 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 24-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

³ 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 60-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

Średnia wartość obecności zmutowanego allelu JAK2V617F stale zmniejszała się w ciągu 6 lat leczenia ropeginterferonem alfa-2b, z 42,8% na początku (przed leczeniem w badaniu PROUD-PV) do 15,5% po 72 miesiącach leczenia.

Tabela 4. Obecność zmutowanego allelu JAK2V617F [%] wartości bezwzględne i zmiana zawartości zmutowanego allelu JAK2V617F względem wartości wyjściowych w badaniu kontynuacyjnym CONTINUATION-PV.

Miesiące badania	n	Średnia (±SD)	Zmiana od wartości wyjściowych
Wartość wyjściowa	94	42,8 (±23,40)	-
12 miesięcy	92	30,1 (±23,03)	-12,13 (± 17,04)
24 miesiące ¹	73	18,5 (±17,09)	-24,59 (± 22,07)
36 miesięcy ²	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (± 24,39)
72 miesiące ³	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (± 27,29)

¹ 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

² 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 24-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

³ 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 60-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Besremi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu czerwienicy prawdziwej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie ropeginterferonu alfa-2b jest przedłużone w czasie, a maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 3 do 6 dniach.

Nie badano całkowitej biodostępności ropeginterferonu alfa-2b po podaniu podskórnym u ludzi. W związku z tym nie można dokładnie oszacować całkowitej biodostępności. W oparciu o dane

u małp, wynosi ona w przybliżeniu 80%, podobnie jak w przypadku pegylowanego interferonu alfa-2a.

Dystrybucja

Po podaniu podskórnym u ludzi, ropeginterferon alfa-2b jest wykrywany głównie we krwi i płynie pozakomórkowym, a objętość dystrybucji (V_d) w stanie stacjonarnym wynosi 6,6 do 17 litrów (dla dawki w zakresie 50–450 mikrogramów). U pacjentów po wielokrotnym podskórnym podaniu dawek średnia wartość C_{max} wynosiła od 2,4 ng/mL (dla dawek 50–80 mikrogramów) do 49 ng/mL (dla dawki 450 mikrogramów), a wartość AUC_{0-t} wyniosła od 28,5 ng*h/mL (dla dawek 50–80 mikrogramów) do 552,6 ng*h/mL (dla dawki 450 mikrogramów). U zdrowych ochotników zmienność osobnicza wynosiła 25% i 35% odpowiednio dla AUS i C_{max} .

U pacjentów otrzymujących ropeginterferon alfa-2b w odstępach co 2 tygodnie (400–500 mikrogramów, grupa PK 1) lub w odstępach co 4 tygodnie (100–500 [średnia 350] mikrogramów, grupa PK 2) w stanie stacjonarnym, średnia wartość V_d w stanie stacjonarnym wynosiła 10,7 L w grupie PK 1 i 18,3 L w grupie PK 2. W grupie PK 1 średnie C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiło 28,26 ng/mL, AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wynosiło 7504,0 ng*h/mL, a C_{min} wynosiło 14,52 ng/mL. W grupie PK 2 średnie C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiło 18,82 ng/mL, AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wynosiło 6021,3 ng*h/mL, a C_{min} wynosiło 2,10 ng/mL.

Z badań bilansu masy, dystrybucji tkankowej oraz badań autoradioluminograficznych całego organizmu przeprowadzonych na szczurach wynika, że podobne produkty lecznicze, zawierające interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a) osiągały duże stężenie we krwi oraz były dystrybuowane do wątroby, nerek i szpiku kostnego.

Metabolizm

Metabolizm ropeginterferonu alfa-2b nie jest w pełni scharakteryzowany. Przyłączanie interferonu alfa-2b do cząsteczki rozgałęzionego glikolu polietylenowego o wysokiej masie cząsteczkowej (40 kDa) uważa się za główną przyczynę różnic w eliminacji w porównaniu z niepegyelowanymi interferonami. Badania przeprowadzone na szczurach z użyciem podobnych produktów leczniczych zawierających interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a) wykazały, że jest on wydany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego. Uważa się, że droga wydalania ropeginterferonu alfa-2b jest taka sama.

Badania interakcji farmakokinetycznej u ludzi, u których podawano pegylowany interferon alfa-2a wskazywały na umiarkowany, hamujący wpływ na substraty metabolizowane przez CYP1A2 i CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Eliminacja ropeginterferonu alfa-2b nie jest w pełni scharakteryzowana. Badania dotyczące podobnego produktu leczniczego zawierającego interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a) wskazywały, że nerki są głównym narządem wydalania znakowanych radioaktywnie produktów metabolizmu (badania na szczurach) i że u ludzi klirens układowy pegylowanego interferonu alfa-2a jest około 100 razy mniejszy w porównaniu z klirensiem endogennej niepegylowanego interferonu alfa-2a.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym (dawki 50–500 mikrogramów) końcowy okres półtrwania ropeginterferonu alfa-2b wynosi u pacjentów 6 do 10 dni, a klirens ropeginterferonu alfa-2b – 0,023 do 0,066 L/h.

Udział białek transportowych we wchłanianiu, dystrybucji i wydalaniu ropeginterferonu alfa-2b nie jest znany.

Liniowość lub nieliniowość

W badaniach farmakokinetyki u zdrowych osób dawki z zakresu 24 do 270 mikrogramów powodowały proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości C_{max} ropeginterferonu alfa-2b. Zaobserwowano

większe niż proporcjonalne zwiększenie ekspozycji. Zmienność osobnicza dla ropeginterferonu alfa-2b wynosiła 35% (C_{max}) i 25% (AUC).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z wyrównaną (grupa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) i niewyrównaną marskością wątroby, u których podawano inny produkt leczniczy zawierający interferon alfa (pegylowany interferon alfa-2a) opisano podobną ekspozycję i profil farmakokinetyczny. Nie oceniono farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o większym stopniu nasilenia.

Zaburzenia czynności nerek

Profil farmakokinetyczny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym i ciężkim oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oceniono wyłącznie dla innych produktów leczniczych zawierających pegylowany interferon alfa.

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek otrzymujący pegylowany interferon alfa-2a w dawce 180 mikrogramów jeden raz w tygodniu wykazywali odpowiednio podobną i większą o 60% ekspozycję na lek w osoczu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U 13 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających przewlekłe hemodializ podawanie pegylowanego interferonu alfa-2a w dawce 135 mikrogramów jeden raz w tygodniu skutkowało mniejszą o 34% ekspozycją na lek niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 1,0 mikrogramów/kg pegylowanego interferonu alfa-2b wykazali zwiększoną zależność między wartościami C_{max} , AUC i okresem półtrwania od stopnia zaburzenia czynności nerek. Po wielokrotnym podaniu dawek pegylowanego interferonu alfa-2b (1,0 mikrogram/kg podawany podskórnie co tydzień przez cztery tygodnie), klirens pegylowanego interferonu alfa-2b zmniejszył się średnio o 17% i 44% odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Na podstawie wyników po podaniu jednorazowym, klirens u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niepoddawanych hemodializom i hemodializowanych był podobny.

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są jedynie ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania ropeginterferonu alfa-2b u osób w podeszłym wieku. Na podstawie wyników z badań PROUD-PV i CONTINUATION-PV dotyczących ekspozycji na lek, odpowiedzi farmakodynamicznej i tolerancji, uważa się, że nie ma konieczności dostosowania dawki ropeginterferonu alfa-2b u osób w tej grupie wiekowej.

Osoby z otyłością lub niedowagą

Nie określono profilu farmakokinetycznego ropeginterferonu alfa-2b u pacjentów z otyłością lub niedowagą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie wskazują szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ropeginterferonu alfa-2b na rozród i rozwój potomstwa. Wykazano, że interferon alfa ma działanie poronne na ssaki z rzędu naczelnych i przewiduje się, że ropeginterferon alfa-2b ma podobny wpływ. Nie oceniono wpływu na płodność.

Nie wiadomo, czy substancja czynna produktu leczniczego przenika do mleka zwierząt doświadczalnych lub mleka ludzkiego (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu octan bezwodny
Kwas octowy lodowaty
Alkohol benzylowy
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
3 lata

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
3 lata

Po pierwszym użyciu

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w lodówce (2°C – 8°C) pod warunkiem nałożenia nasadki wstrzykiwacza i przechowywania w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Wstrzykiwacza można użyć maksymalnie dwa razy w okresie 30 dni. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego znajdujące się we wstrzykiwaczu po drugim użyciu i (lub) po upływie 30 dni należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Wstrzykiwacz jest wykonany z białego polipropylenu i ma szary przycisk. Moc „250 mcg/0,5 ml” wskazana jest na szaro na etykiecie. Za pomocą wstrzykiwacza można podawać dawki 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg i 250 µg.

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostępny w dwóch wielkościach opakowań:

- opakowania zawierające 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 2 igły do wstrzykiwań;
- opakowania zawierające 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione i 6 igieł do wstrzykiwań.

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Wstrzykiwacz jest wykonany z białego polipropylenu i ma niebieski przycisk. Moc „500 mcg/0,5 ml” oznaczona jest na niebiesko na etykiecie. Za pomocą wstrzykiwacza można podawać dawki 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg i 500 µg.

Każde opakowanie produktu Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu zawiera:

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 2 igły do wstrzykiwań.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera wkład (bezbarwne szkło typu 1) z szarym tłokiem (kautczuk bromobutyłowy) i kapslem (aluminium) z korkiem (kautczuk bromobutyłowy). Wkład jest zamknięty we wstrzykiwaczu. Każdy wkład zawiera 0,5 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony powinien być przeniesiony na 15 minut do temperatury pokojowej (15°C – 25°C).

Produkt Besremi to roztwór i w związku z tym nie wymaga dodania rozpuszczalnika. Przed zastosowaniem należy obejrzeć roztwór. Można go użyć jedynie wówczas, gdy jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i nie zawiera widocznych cząsteczek.

Przed każdym wstrzyknięciem, należy obejrzeć wstrzykiwacz, aby uniknąć błędnego dawkowania wynikającego z pomylenia produktu Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań z produktem Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań. Wstrzykiwacz 250 mikrogramów/0,5 ml ma szary przycisk, natomiast wstrzykiwacz 500 mikrogramów/0,5 ml – niebieski.

Przed każdym wstrzyknięciem do wstrzykiwacza należy zamocować nową, jałową igłę, którą dołączono do zestawu. Igłę należy wyrzucić natychmiast po użyciu.

W przypadku korzystania ze wstrzykiwacza po raz pierwszy, należy przygotować go do wstrzyknięcia, przekręcając pokrętkę dozującą do pojawienia się ikonki kropli. Trzymając wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry, delikatnie postukać palcami we wstrzykiwacz, aby umożliwić zebranie się pęcherzyków powietrza przy igle. Następnie nacisnąć przycisk do pojawienia się w okienku dozowania znaku „0”. Czynność tę można powtórzyć maksymalnie sześć razy. Pojawienie się kropli płynu na zakończeniu igły oznacza, że wstrzykiwacz i igła działają prawidłowo.

Dawkę można ustawić co 50 mikrogramów, przekręcając pokrętkę. Jeżeli nie można ustawić określonej dawki, może oznaczać to niewystarczającą ilość leku i należy użyć nowego wstrzykiwacza.

Iglę należy wbić w skórę. Przycisk należy wcisnąć do końca i przytrzymać przez co najmniej 10 sekund przed wyjęciem igły.

Aby zapobiec ewentualnemu przeniesieniu chorób i wszelkich innych zanieczyszczeń, nawet po zmianie igły, ze wstrzykiwacza może korzystać wyłącznie jeden pacjent. Ze wstrzykiwacza można korzystać maksymalnie dwa razy i należy go wyrzucić po 30 dniach od pierwszego użycia bez względu na to, czy we wstrzykiwaczu pozostała jakakolwiek ilość produktu leczniczego.

Pustych wstrzykiwaczy nigdy nie wolno ponownie używać i należy je wyrzucić we właściwy sposób.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
ropeginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony po 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów ropeginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko, co odpowiada 500 mikrogramom/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Również zawiera sodu chlorek, polisorbat 80, sodu octan bezwodny, kwas octowy lodowaty, wodę do wstrzykiwań i alkohol benzylowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony + 2 igły do wstrzykiwań
3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione + 6 igieł do wstrzykiwań
0,5 ml roztworu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym zastosowaniu: lek można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w lodówce (2°C – 8°C) pod warunkiem nałożenia nasadki wstrzykiwacza i przechowywania w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Besremi 250 mcg/0,5 ml wstrzyknięcie
ropeginterferon alfa-2b
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
ropeginterferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony po 0,5 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów ropeginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko, co odpowiada 1000 mikrogramom/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Również zawiera sodu chlorek, polisorbat 80, sodu octan bezwodny, kwas octowy lodowaty, wodę do wstrzykiwań i alkohol benzylowy.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony + 2 igły do wstrzykiwań
0,5 ml roztworu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po pierwszym zastosowaniu: lek można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w lodówce (2°C – 8°C) pod warunkiem nałożenia nasadki wstrzykiwacza i przechowywania w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1352/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Besremi 500 mcg/0,5 ml wstrzyknięcie
ropeginterferon alfa-2b
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu ropeginterferon alfa-2b

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Besremi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Besremi
3. Jak stosować lek Besremi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Besremi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Besremi i w jakim celu się go stosuje

Lek Besremi zawiera substancję czynną ropeginterferon alfa-2b, który należy do grupy leków zwanych interferonami. Interferony są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu w celu zahamowania rozwoju komórek nowotworowych.

Lek Besremi stosuje się w postaci monoterapii w celu leczenia czerwienicy prawdziwej u dorosłych. Czerwienica prawdziwa to rodzaj nowotworu, który charakteryzuje się zwiększoną produkcją krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi (elementy pomagające w krzepnięciu krwi) w szpiku kostnym.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Besremi

Kiedy nie stosować leku Besremi

- jeśli pacjent ma uczulenie na ropeginterferon alfa-2b lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma chorobę tarczycy, która nie jest kontrolowana lekami,
- jeśli pacjent ma lub miał poważne zaburzenia psychiczne (takie, jak depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze),
- jeśli pacjent miał poważne choroby serca (takie, jak zawał serca lub udar),
- jeśli pacjent ma lub miał chorobę autoimmunologiczną (taką, jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca lub nieswoiste zapalenie jelit),
- jeśli pacjent jest po przeszczepie narządu i przyjmuje leki, które hamują działanie układu odpornościowego,
- jeśli pacjent przyjmuje telbivudynę (lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B),
- jeśli pacjent ma zaawansowaną, niekontrolowaną chorobę wątroby,
- jeśli pacjent ma poważną chorobę nerek (nerki pracują na poziomie mniejszym niż 15% normy u zdrowej osoby).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Besremi należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent ma chorobę tarczycy,
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub wysokie ciśnienie tętnicze krwi – lekarz może zalecić badanie okulistyczne,
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby – w trakcie stosowania leku Besremi konieczne będą regularne badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby,
- jeśli pacjent ma chorobę nerek,
- jeśli pacjent ma łuszczycę lub inne choroby skóry, ponieważ ich objawy mogą się nasilić w trakcie stosowania leku Besremi.

Po rozpoczęciu stosowania leku Besremi należy to omówić z lekarzem:

- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy depresji (takie, jak uczucie smutku, przygnębienie i myśli samobójcze),
- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie, jak problemy z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka) w trakcie stosowania leku Besremi – w takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do lekarza,
- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy przeziębienia lub innych zakażeń dróg oddechowych (takie, jak problemy z oddychaniem, kaszel, gorączka lub ból w klatce piersiowej),
- jeśli wzrok pacjenta uległ zmianie – należy skontaktować się z lekarzem i natychmiast wykonać badanie okulistyczne. W trakcie stosowania leku Besremi mogą wystąpić poważne problemy ze wzrokiem. Lekarz zazwyczaj bada wzrok przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku problemów zdrowotnych, które mogą doprowadzić do pogorszenia widzenia, takich jak cukrzyca lub wysokie ciśnienie tętnicze krwi, lekarz powinien badać wzrok pacjenta również w trakcie leczenia. W przypadku pogorszenia widzenia lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia.

W trakcie przyjmowania leku z grupy interferonów istnieje możliwość wystąpienia choroby dziąseł i problemów stomatologicznych, które mogą doprowadzić do wypadania zębów. Ponadto w trakcie długotrwałego leczenia lekiem Besremi suchota w jamie ustnej może uszkodzić zęby i błonę śluzową jamy ustnej. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty.

Ustalenie indywidualnej optymalnej dawki leku Besremi wymaga określonego czasu. Lekarz podejmie decyzję, czy konieczne jest stosowanie innego leku w celu wczesnego zmniejszenia parametrów hematologicznych w celu zapobiegnięcia zakrzepom i krwawieniom.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży, ponieważ brak jest dostępnych danych na temat stosowania Besremi w tej grupie wiekowej.

Lek Besremi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie należy stosować leku Besremi w przypadku przyjmowania telbivudyny (lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B), ponieważ jednoczesne stosowanie tych leków zwiększa ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej (drętwienie, mrowienie lub uczucie pieczenia w rękach i nogach). Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- teofilina (lek stosowany w leczeniu chorób dróg oddechowych, takich jak astma),
- metadon (lek stosowany w łagodzeniu bólu i leczeniu uzależnienia od opioidów),
- wortioksetyna i rysperydon (leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych),

- leki przeciwnowotworowe, takie jak leki hamujące lub spowalniające rozwój komórek wytwarzających elementy krwi w szpiku kostnym (np. hydroksykarbamid),
- leki, które oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy w celu złagodzenia bólu, ułatwienia zaśnięcia lub uspokojenia (np. morfina lub midazolam).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie jest znany wpływ przyjmowania leku Besremi w okresie ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Besremi w okresie ciąży. Lekarz omówi z pacjentkami, które są w okresie rozrodczym, czy w trakcie leczenia lekiem Besremi należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Besremi przenika do mleka kobiecego. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać karmienie piersią w okresie stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, senności lub dezorientacji podczas stosowania leku Besremi.

Lek Besremi zawiera alkohol benzylowy

Lek ten zawiera 5 mg alkoholu benzylowego na 0,5 ml roztworu. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

W poniższych przypadkach należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po radę:

- ciąża lub karmienie piersią,
- choroba wątroby lub nerek.

Alkohol benzylowy może gromadzić się w organizmie w dużej ilości i powodować działania niepożądane (zwane kwasicą metaboliczną).

Lek Besremi zawiera sól

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Besremi

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz ustali dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta i jego stanu. Zwykle dawka początkowa leku Besremi wynosi 100 mikrogramów co 2 tygodnie. Lekarz następnie stopniowo zwiększa dawkę i może ją dostosować w trakcie leczenia.

W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, lekarz zmniejszy dawkę początkową do 50 mikrogramów.

Lek ten jest przeznaczony do podania podskórnego, co oznacza, że jest wstrzykiwany w tkankę pod skórą. Nie należy go wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest podrażniona, zaczerwieniona lub zakażona albo gdzie widoczne są wylewy podskórne (siniaki) lub blizny.

Pacjenci wykonujący wstrzyknięcia samodzielnie otrzymają jasne instrukcje dotyczące przygotowania i wstrzyknięcia leku.

Aby zapobiec przenoszeniu chorób zakaźnych, nigdy nie należy przekazywać wstrzykiwacza Besremi innym osobom, nawet jeżeli zmieniono igłę.

Szczegółowe informacje na temat przygotowania i wstrzykiwania leku Besremi podano w Instrukcji używania. Należy zapoznać się z jej treścią przed rozpoczęciem stosowania leku Besremi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Besremi

Należy jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Besremi

Należy jak najszybciej, po przypomnieniu sobie, wstrzyknąć dawkę. Jednak po upływie dwóch dni od pominiętej dawki nie należy jej uzupełniać, lecz wstrzyknąć kolejną zgodnie z planem leczenia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku Besremi

Nie należy przerywać stosowania leku Besremi bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych podczas stosowania leku Besremi:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zaburzenia rytmu serca (serce bije bardzo szybko i nierówno).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- próby samobójcze, myśli o odebraniu sobie życia,
- utrata wzroku, która może być spowodowana krwotokiem w siatkówce (siatkówka to warstwa w oku wrażliwa na światło) albo nagromadzeniem tłuszczu w siatkówce.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- utrata wzroku, która może być spowodowana uszkodzeniem siatkówki (takim jak niedrożność naczyń krwionośnych w oku) lub nerwu wzrokowego.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- ślepota,
- problemy z oddychaniem, w tym duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej, które mogą być spowodowane naciekiem w płucach, zapaleniem płuc, nadciśnieniem płucnym (wysokie ciśnienie tętnicze w naczyniach krwionośnych kierujących krew z serca do płuc) i zwłóknieniem płuc (choroba płuc związana z tworzeniem się blizn w tkance płucnej).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- odwarstwienie siatkówki (pacjent może mieć problemy ze wzrokiem, w tym widzenie może ulec zmianie).

Inne działania niepożądane

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby krwinek białych (zwanych leukocytami) i liczby komórek biorących udział w krzepnięciu krwi (zwanych płytkami krwi),

- ból mięśni lub stawów,
- objawy grypopodobne, uczucie zmęczenia,
- w badaniu krwi: zwiększenie aktywności enzymu gamma-glutamylotransferaza.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie dróg oddechowych, katar lub zatłoczony (nieprzepuszczający) nos, zakażenia grzybicze, grypa,
- zmniejszenie liczby lub wielkości krwinek czerwonych,
- zwiększenie lub zmniejszenie aktywności tarczycy, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego, zapalenie tarczycy,
- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczów) we krwi, zmniejszone łaknienie (apetyt),
- zachowanie agresywne, uczucie przygnębienia, uczucie niepokoju, problemy z zasypianiem lub utrzymaniem ciągłości snu, zmiany nastroju, brak energii lub motywacji,
- ból głowy, zawroty głowy, zmniejszona wrażliwość na dotyk, senność, uczucie mrowienia i drętwienia,
- suchość oczu,
- uszkodzenie naczyń włosowatych (bardzo małe naczynia krwionośne) w organizmie,
- problemy z oddychaniem,
- biegunka, nudności, ból brzucha lub dolegliwości żołądkowe, zaparcie, uczucie suchości w jamie ustnej,
- zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności określonych enzymów wątrobowych (widoczne w badaniu krwi),
- swędzenie (świąd), wypadanie włosów, zaczerwienienie skóry, łuszczyca, sucha lub łuszcząca się skóra, trądzik, zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry, zwiększona potliwość,
- zaburzenie zwane zespołem Sjögrena, w którym własny układ odpornościowy atakuje gruczoły wytwarzające płyny (takie, jak gruczoły łzowe i ślinowe), zapalenie stawów, ból w rękach i nogach, bolesne nagle skurcze mięśni,
- gorączka, osłabienie, dreszcze, ogólne problemy zdrowotne, podrażnienie lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie masy ciała,
- w badaniu krwi: obecność przeciwciał, które są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu, zwiększona aktywność enzymu o nazwie dehydrogenaza mleczanowa.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zakażenie i ponowne zakażenie wirusem opryszczki, zakażenia bakteryjne,
- zwiększenie liczby płytek krwi,
- autoimmunologiczne zaburzenia czynności tarczycy, sarkoidoza (obszary zmienionej zapalnie tkanki w różnych miejscach organizmu),
- cukrzyca,
- ataki paniki, omamy (widzenie, słyszenie lub czucie rzeczy, które nie istnieją), uczucie zestresowania, uczucie nerwowości, brak zainteresowania aktywnością, koszmary senne, rozdrażnienie, dezorientacja,
- uszkodzenie układu nerwowego, migrena, zaburzenia psychiczne (stany zdrowotne obejmujące zmianę w myśleniu, emocjach i zachowaniu), zaburzenia widzenia lub czuciowe, drżenie rąk,
- uczucie dyskomfortu w oczach, egzema (wypryski) na powiekach,
- utrata słuchu, dzwonięcie w uszach (szumy uszne), uczucie wirowania (zawroty głowy),
- zaburzenia pracy serca, takie jak blok serca (zaburzenie przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu), zakrzepy w naczyniach krwionośnych serca, niedomykalność zastawki aortalnej,
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zmniejszony przepływ krwi do określonych części organizmu, krwaki (zebranie się krwi pod skórą), nagle zaczerwienienie twarzy,
- zapalenie tkanki płucnej, kaszel, krwotoki z nosa, ból gardła,
- zapalenie żołądka, choroby ścian jamy brzusznej, gazy jelitowe, niestrawność, bolesne przełykanie, krwawiące dziąsła,
- zapalenia wątroby, uszkodzenie wątroby, powiększenie wątroby,
- wrażliwość na światło słoneczne, łuszczenie się skóry, choroby paznokci,
- osłabienie mięśni, ból szyi, ból w pachwinie,

- zapalenie pęcherza moczowego, bolesne oddawanie moczu, zwiększona potrzeba oddawania moczu, niemożność oddawania moczu,
- zaburzenia funkcji seksualnych,
- ból lub świąd (swędzenie) w miejscu wstrzyknięcia, wrażliwość na zmiany pogody,
- porfiria nieostra (choroba wątroby, w której substancje zwane porfirydami gromadzą się w skórze, powodując po ekspozycji na słońce miejscowe uszkodzenia skóry, takie jak wysypki, pęcherze, owrzodzenia lub dyskomfort),
- w badaniu krwi: zwiększone stężenie kwasu moczowego, obecność przeciwciał, które są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu przeciw krwinkom czerwonym.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zaburzenia afektywne dwubiegunowe (zaburzenia nastroju z epizodami smutku i radości), mania (wyjątkowe pobudzenie lub nadmierny entuzjizm),
- kardiomiopatie (grupa chorób mięśnia sercowego), dusznica bolesna (ostry ból w klatce piersiowej w wyniku zablokowania naczyń krwionośnych w sercu),
- niewydolność wątroby.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- samoistna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa (nasilenie tworzenia się siniaków, nasilenie krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość (anemia) i krańcowe osłabienie),
- choroba niedokrwienna serca (zmniejszony przepływ krwi przez mięsień sercowy).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zespół Vogta-Koyanagi-Harady (rzadka choroba charakteryzująca się utratą widzenia, słyszenia i pigmentacji skóry), ciężka reakcja alergiczna,
- odbarwienie skóry,
- choroby przyzębia (obejmujące dziąsła) i problemy stomatologiczne, przebarwienie języka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” [wymienionego w załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Besremi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku zewnętrznym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu wstrzykiwacz można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w lodówce (2°C – 8°C) pod warunkiem nałożenia nasadki wstrzykiwacza i przechowywania w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie używać leku, jeżeli wstrzykiwacz nosi oznaki uszkodzenia albo roztwór jest mętny, zawiera cząsteczki lub jest koloru innego niż bezbarwny do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Besremi

- Substancją czynną leku jest ropeginterferon alfa-2b.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony po 0,5 ml roztworu zawiera 250 mikrogramów ropeginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko, co odpowiada 500 mikrogramom/ml.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, polisorbat 80, alkohol benzylowy, sodu octan bezwodny, kwas octowy lodowaty i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji o alkoholu benzylowym i sodzie, patrz punkt 2 „Lek Besremi zawiera alkohol benzylowy” i „Lek Besremi zawiera sól”.

Jak wygląda lek Besremi i co zawiera opakowanie

Lek Besremi ma postać roztworu do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Każdy wstrzykiwacz zawiera 0,5 ml roztworu. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających:

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 2 igły do wstrzykiwań (typu mylife Clickfine 8 mm);
- 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione i 6 igieł do wstrzykiwań (typu mylife Clickfine 8 mm).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Przed użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Besremi 250 mikrogramów należy zapoznać się uważnie z treścią ulotki. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz lub farmaceuta pokaże, jak używać wstrzykiwacza.

Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Besremi 250 mikrogramów można używać do wstrzyknięcia dawki w wielkości 50, 100, 150, 200 i 250 mikrogramów. W przypadku dawki do 100 mikrogramów tego samego wstrzykiwacza można użyć dwukrotnie. Lekarz poinformuje o wielkości dawki, która ma być stosowana u pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta o datach wstrzyknięć i wielkości dawek, a pacjent powinien to zapisać.

Jeżeli wymagana jest dawka większa niż 250 mikrogramów, należy skorzystać z dwóch wstrzykiwanych Besremi 250 mikrogramów. Wstrzyknięcia z każdego z dwóch wstrzykiwaczy, należy wykonać w innym miejscu. Lekarz lub farmaceuta wytłumaczy, jak używać dwóch wstrzykiwaczy.

Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w lodówce.

Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki na 15 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia, aby lek osiągnął temperaturę pokojową.

Wstrzyknięcie należy wykonywać w cichym, dobrze oświetlonym miejscu.

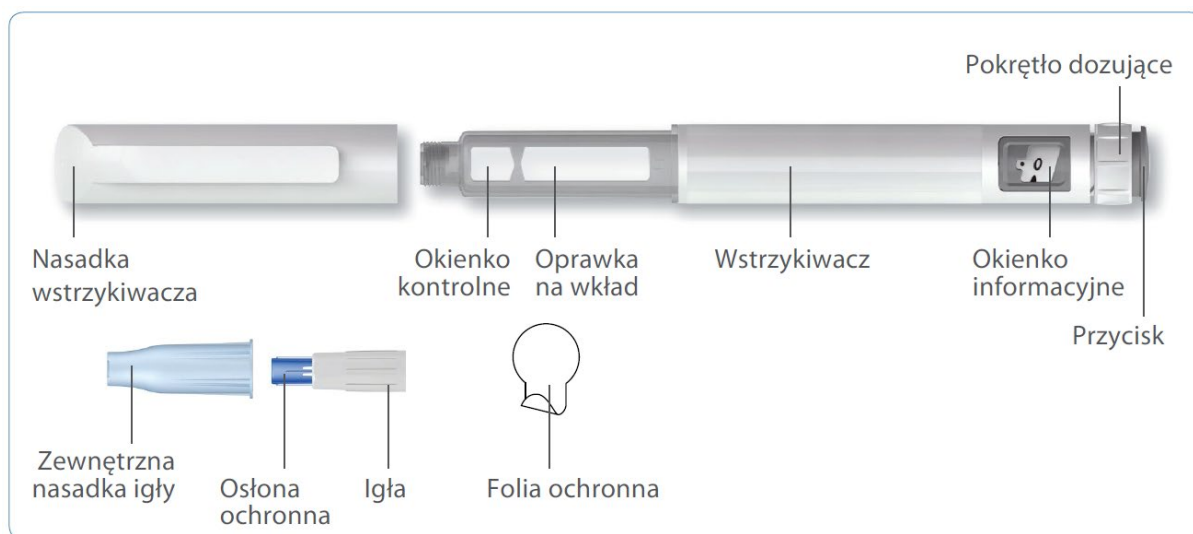
Do wykonania wstrzyknięcia potrzebne są następujące materiały:

- Besremi, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony,
- igła (typu mylife Clickfine 8 mm),
- wacik nasączony alkoholem (nie wchodzi w skład zestawu),
- opcjonalnie: plaster (nie wchodzi w skład zestawu).

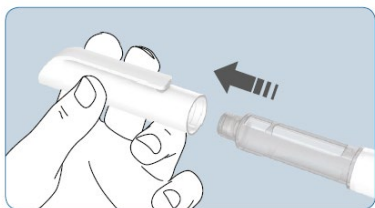
Do leku Besremi dołączone są dwie igły lub dołączonych jest sześć igieł (zależnie od wielkości opakowania). Przy każdym wstrzyknięciu należy korzystać z nowej igły.

Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli nosi oznaki uszkodzenia. Jeżeli w jakimkolwiek momencie korzystania ze wstrzykiwacza pacjent uzna, że mógł go uszkodzić (np. poprzez upuszczenie lub zastosowanie nadmiernej siły), nie należy dalej z niego korzystać, lecz użyć nowego wstrzykiwacza i zacząć procedurę od początku.

Opis użycia leku Besremi 250 mikrogramów, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

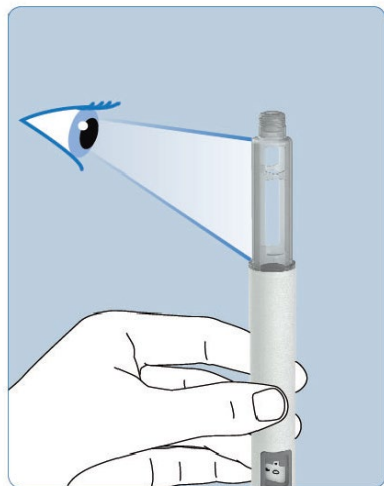


1



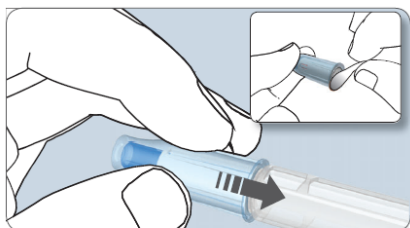
- Przed użyciem produktu Besremi należy umyć ręce.
- Należy sprawdzić datę ważności produktu.
- Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza.

2



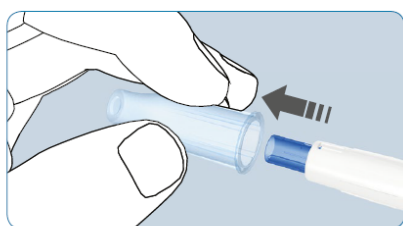
- Obejrzeć roztwór w okienkach kontrolnych przy oprawce na wkład.
- Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli roztwór jest mętny, zawiera cząsteczki lub jest koloru innego niż bezbarwny do jasnożółtego.

3



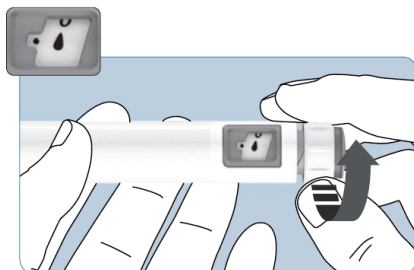
- Przygotować nową igłę i zdjąć folię ochronną.
- Umieścić igłę wraz z zewnętrzną nasadką na wstrzykiwaczu, kierując ją na wstrzykiwacz centralnie w linii prostej w celu uniknięcia odkształcenia i wygięcia igły.
- Upewnić się, że jest dobrze zamocowana.

4



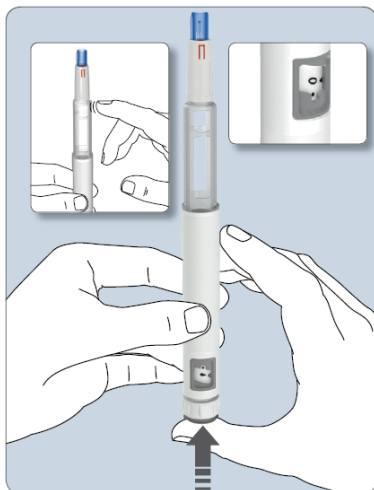
- Zdjąć z igły zewnętrzną nasadkę.
- Przed wstrzyknięciem leku nie nakładać zewnętrznej nasadki z powrotem na igłę. W żadnym razie nie należy dotykać zakończenia igły.
- W przypadku jednokrotnego wcześniejszego użycia wstrzykiwacza Besremi 250 mikrogramów i używania go po raz drugi przejść do punktu 7.
- W przypadku używania wstrzykiwacza po raz pierwszy kontynuować przygotowania zgodnie z punktem 5.

5



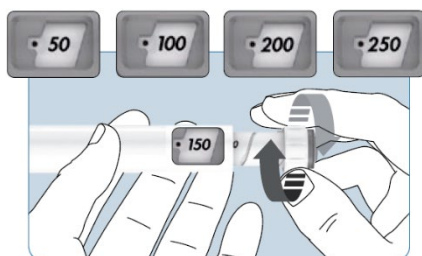
- W przypadku korzystania ze wstrzykiwacza po raz pierwszy należy przygotować wstrzykiwacz, przekręcając pokrętko dozujące do pojawienia się w okienku ikonki kropli oraz kropki. Ikonka kropli musi znaleźć się w jednej linii z kropką.

6



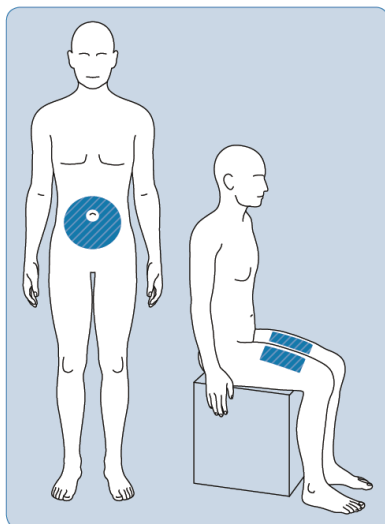
- Chwycić wstrzykiwacz tak, aby igła była skierowana w górę, a okienko skierowane w kierunku użytkownika.
- Nie kierować igły ani na własną ani na innych twarz.
- Delikatnie postukać wstrzykiwacz (oprawkę na wkład) palcami, aby ewentualne pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części wkładu.
- Kciukiem wcisnąć przycisk, aż znak „0” znajdzie się w jednej linii z kropką w okienku informacyjnym.
- Ikonka kropli zmieni się w okienku w znak „0”, a przesuwaniu się przycisku będą towarzyszyły delikatne kliknięcia.
- Na zakończeniu igły powinna pojawić się kropla.
- W przypadku jej braku maksymalnie sześciokrotnie powtórzyć kroki 5 i 6 do pojawienia się kropli.
- Jeżeli przy siódmej próbie kropla nadal nie będzie widoczna, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

7



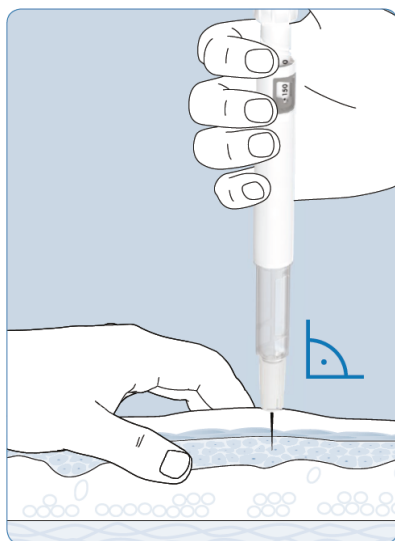
- Ustawić zalecaną przez lekarza dawkę poprzez przekręcenie pokrętki dozującego do momentu, gdy pojawi się przepisana dawka. Wybrana dawka musi się znajdować w jednej linii z kropką i być widoczna w okienku informacyjnym. W razie konieczności skorygować dawkę poprzez przekręcenie pokrętki.
- Jeżeli nie można ustawić wymaganej dawki pokrętkiem, we wstrzykiwaczu może znajdować się za mała ilość leku. Nie należy używać nadmiernej siły, lecz należy skorzystać z nowego wstrzykiwacza.

8



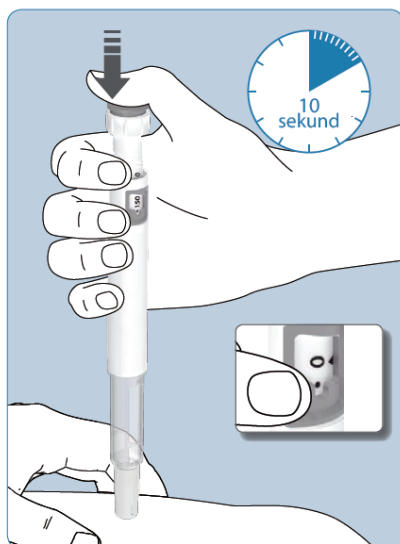
- Przed wstrzyknięciem skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować wacikiem nasączonym alkoholem.
- Odczekać do wyschnięcia skóry.
- Lek jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych (pod skórę) w miejsce wskazane przez lekarza.
- Możliwe miejsca wstrzyknięcia to brzuch (w odległości ponad pięciu centymetrów od pępka) oraz udo.
- W przypadku konieczności użycia dwóch wstrzykiwaczy każde wstrzyknięcie wykonać w inne miejsce (np. w prawą i lewą stronę brzucha lub w prawe i lewe udo).
- Nie wykonywać wstrzyknięć w miejsca, w których skóra jest podrażniona, zaczerwieniona lub zakażona albo gdzie widoczne są wylewy podskórne (siniaki) lub blizny.

9



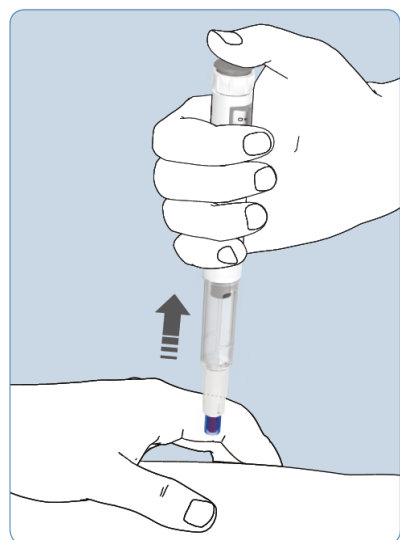
- Trzymać wstrzykiwacz tak, aby okienko informacyjne i etykieta były widoczne w trakcie wykonywania wstrzyknięcia.
- Unieść fałd skóry między kciukiem a palcem wskazującym. Stosując delikatny nacisk, wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni, aż niebieska osłona ochronna igły nie będzie widoczna.

10



- Wcisnąć przycisk do końca, aż znak „0” znajdzie się w jednej linii z kropką w okienku informacyjnym.
- Po zakończeniu wstrzyknięcia delikatny dźwięk klikania ustanie.
- Przed wyjęciem igły przytrzymać wciśnięty przycisk przez co najmniej 10 sekund. Nie podnosić wstrzykiwacza ani nim nie poruszać w trakcie wykonywania wstrzyknięcia.

11

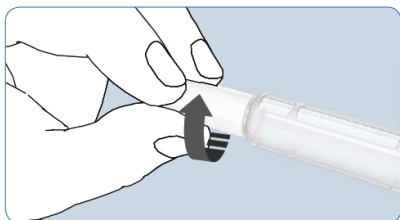


- Ostrożnie wyjąć igłę ze skóry.
- Miejsce wstrzyknięcia powinno być czyste do czasu ustania krwawienia w miejscu wkłucia. W razie potrzeby przykleić plaster.

Uwaga:

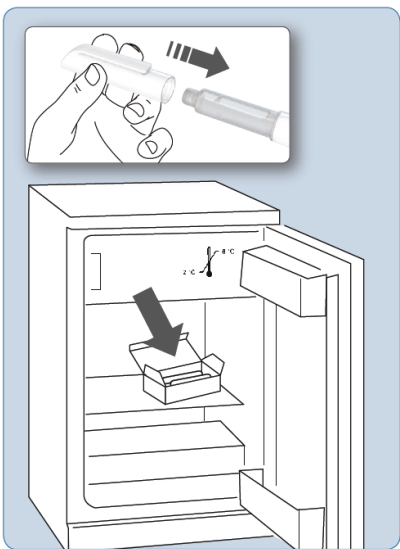
- Niebieska osłona ochronna automatycznie się blokuje, a widoczny czerwony wskaźnik blokady osłania igłę w celu ochrony pacjenta. Jeśli tak się nie dzieje, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Po wyjęciu igły na skórze może pozostać kropla płynu. Jest to normalne zjawisko i nie oznacza podania za małej dawki.

12



- Odkręcić igłę i wyrzucić ją zgodnie z zaleceniami.

13



- Nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz.

Ponowne użycie wstrzykiwacza:

- Lekarz poinformuje o możliwości użycia wstrzykiwacza do wykonania drugiego wstrzyknięcia. W takim przypadku wstrzykiwacz schować do pudełka zewnętrznego i przechowywać w lodówce do następnego użycia. Nie używać wstrzykiwacza po upływie więcej niż 30 dni.

Postępowanie ze zużytym wstrzykiwaczem i igłą:

- Zużyty wstrzykiwacz i igłę należy wyrzucić zgodnie z miejscowymi przepisami lub instrukcją lekarza lub farmaceuty.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu ropeginterferon alfa-2b

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Besremi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Besremi
3. Jak stosować lek Besremi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Besremi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Besremi i w jakim celu się go stosuje

Lek Besremi zawiera substancję czynną ropeginterferon alfa-2b, który należy do grupy leków zwanych interferonami. Interferony są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu w celu zahamowania rozwoju komórek nowotworowych.

Lek Besremi stosuje się w postaci monoterapii w celu leczenia czerwienicy prawdziwej u dorosłych. Czerwieńca prawdziwa to rodzaj nowotworu, który charakteryzuje się zwiększoną produkcją krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi (elementy pomagające w krzepnięciu krwi) w szpiku kostnym.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Besremi

Kiedy nie stosować leku Besremi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ropeginterferon alfa-2b lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma chorobę tarczycy, która nie jest kontrolowana lekami,
- jeśli pacjent ma lub miał poważne zaburzenia psychiczne (takie, jak depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze),
- jeśli pacjent miał poważne choroby serca (takie, jak zawał serca lub udar),
- jeśli pacjent ma lub miał chorobę autoimmunologiczną (taką, jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca lub nieswoiste zapalenie jelit),
- jeśli pacjent jest po przeszczepie narządu i przyjmuje leki, które hamują działanie układu odpornościowego,
- jeśli pacjent przyjmuje telbivudynę (lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B),
- jeśli pacjent ma zaawansowaną, niekontrolowaną chorobę wątroby,
- jeśli pacjent ma poważną chorobę nerek (nerki pracują na poziomie mniejszym niż 15% normy u zdrowej osoby).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Besremi należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent ma chorobę tarczycy,
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub wysokie ciśnienie tętnicze krwi – lekarz może zalecić badanie okulistyczne,
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby – w trakcie stosowania leku Besremi konieczne będą regularne badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby,
- jeśli pacjent ma chorobę nerek,
- jeśli pacjent ma łuszczycę lub inne choroby skóry, ponieważ ich objawy mogą się nasilić w trakcie stosowania leku Besremi.

Po rozpoczęciu stosowania leku Besremi należy to omówić z lekarzem:

- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy depresji (takie, jak uczucie smutku, przygnębienie i myśli samobójcze),
- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie, jak problemy z oddychaniem, świszczący oddech lub pokrzywka) w trakcie stosowania leku Besremi – w takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do lekarza,
- jeśli u pacjenta wystąpiły objawy przeziębienia lub innych zakażeń dróg oddechowych (takie, jak problemy z oddychaniem, kaszel, gorączka lub ból w klatce piersiowej),
- jeśli wzrok pacjenta uległ zmianie – należy skontaktować się z lekarzem i natychmiast wykonać badanie okulistyczne. W trakcie stosowania leku Besremi mogą wystąpić poważne problemy ze wzrokiem. Lekarz zazwyczaj bada wzrok przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku problemów zdrowotnych, które mogą doprowadzić do pogorszenia widzenia, takich jak cukrzyca lub wysokie ciśnienie tętnicze krwi, lekarz powinien badać wzrok pacjenta również w trakcie leczenia. W przypadku pogorszenia widzenia lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia.

W trakcie przyjmowania leku z grupy interferonów istnieje możliwość wystąpienia choroby dziąseł i problemów stomatologicznych, które mogą doprowadzić do wypadania zębów. Ponadto w trakcie długotrwałego leczenia lekiem Besremi suchość w jamie ustnej może uszkodzić zęby i błonę śluzową jamy ustnej. Należy dokładnie myć zęby dwa razy dziennie i regularnie kontrolować stan uzębienia u dentysty.

Ustalenie indywidualnej optymalnej dawki leku Besremi wymaga określonego czasu. Lekarz podejmie decyzję, czy konieczne jest stosowanie innego leku w celu wczesnego zmniejszenia parametrów hematologicznych w celu zapobiegnięcia zakrzepom i krwawieniom.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży, ponieważ brak jest dostępnych danych na temat stosowania Besremi w tej grupie wiekowej.

Lek Besremi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie należy stosować leku Besremi w przypadku przyjmowania telbivudyny (lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B), ponieważ jednoczesne stosowanie tych leków zwiększa ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej (drętwienie, mrowienie lub uczucie pieczenia w rękach i nogach). Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent jest leczony telbivudyną.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- teofilina (lek stosowany w leczeniu chorób dróg oddechowych, takich jak astma),
- metadon (lek stosowany w łagodzeniu bólu i leczeniu uzależnienia od opioidów),
- wortioksetyna i rysperydon (leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych),
- leki przeciwnowotworowe, takie jak leki hamujące lub spowalniające rozwój komórek wytwarzających elementy krwi w szpiku kostnym (np. hydroksykarbamid),

- leki, które oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy w celu złagodzenia bólu, ułatwienia zaśnięcia lub uspokojenia (np. morfina lub midazolam).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie jest znany wpływ przyjmowania leku Besremi w okresie ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Besremi w okresie ciąży. Lekarz omówi z pacjentkami, które są w okresie rozrodczym, czy w trakcie leczenia lekiem Besremi należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek Besremi przenika do mleka kobiecego. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać karmienie piersią w okresie stosowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, senności lub dezorientacji podczas stosowania leku Besremi.

Lek Besremi zawiera alkohol benzyłowy

Lek ten zawiera 5 mg alkoholu benzyłowego na 0,5 ml roztworu. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

W poniższych przypadkach należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po radę:

- ciąża lub karmienie piersią,
- choroba wątroby lub nerek.

Alkohol benzyłowy może gromadzić się w organizmie w dużej ilości i powodować działania niepożądane (zwane kwasicą metaboliczną).

Lek Besremi zawiera sól

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Besremi

Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz ustali dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta i jego stanu. Zwykle dawka początkowa leku Besremi wynosi 100 mikrogramów co 2 tygodnie. Lekarz następnie stopniowo zwiększa dawkę i może ją dostosować w trakcie leczenia.

W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, lekarz zmniejszy dawkę początkową do 50 mikrogramów.

Lek ten jest przeznaczony do podania podskórnego, co oznacza, że jest wstrzykiwany w tkankę pod skórą. Nie należy go wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest podrażniona, zaczerwieniona lub zakażona albo gdzie widoczne są wylewy podskórne (siniaki) lub blizny.

Pacjenci wykonujący wstrzyknięcia samodzielnie otrzymają jasne instrukcje dotyczące przygotowania i wstrzyknięcia leku.

Aby zapobiec przenoszeniu chorób zakaźnych, nigdy nie należy przekazywać wstrzykiwacza Besremi innym osobom, nawet jeżeli zmieniono igłę.

Szczegółowe informacje na temat przygotowania i wstrzykiwania leku Besremi podano w Instrukcji używania. Należy zapoznać się z jej treścią przed rozpoczęciem stosowania leku Besremi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Besremi

Należy jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Besremi

Należy jak najszybciej, po przypomnieniu sobie, wstrzyknąć dawkę. Jednak po upływie dwóch dni od pominiętej dawki nie należy jej uzupełniać, lecz wstrzyknąć kolejną zgodnie z planem leczenia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku Besremi

Nie należy przerywać stosowania leku Besremi bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych podczas stosowania leku Besremi:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zaburzenia rytmu serca (serce bije bardzo szybko i nierówno).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- próby samobójcze, myśli o odebraniu sobie życia,
- utrata wzroku, która może być spowodowana krwotokiem w siatkówce (siatkówka to warstwa w oku wrażliwa na światło) albo nagromadzeniem tłuszczu w siatkówce.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- utrata wzroku, która może być spowodowana uszkodzeniem siatkówki (takim jak niedrożność naczyń krwionośnych w oku) lub nerwu wzrokowego.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- ślepota,
- problemy z oddychaniem, w tym duszność, kaszel i ból w klatce piersiowej, które mogą być spowodowane naciekiem w płucach, zapaleniem płuc, nadciśnieniem płucnym (wysokie ciśnienie tętnicze w naczyniach krwionośnych kierujących krew z serca do płuc) i zwłóknieniem płuc (choroba płuc związana z tworzeniem się blizn w tkance płucnej).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- odwarstwienie siatkówki (pacjent może mieć problemy ze wzrokiem, w tym widzenie może ulec zmianie).

Inne działania niepożądane

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby krwinek białych (zwanych leukocytami) i liczby komórek biorących udział w krzepnięciu krwi (zwanych płytkami krwi),
- ból mięśni lub stawów,
- objawy grypopodobne, uczucie zmęczenia,
- w badaniu krwi: zwiększenie aktywności enzymu gamma-glutamylotransferaza.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie dróg oddechowych, katar lub zatłoczony (nieprzepuszczający) nos, zakażenia grzybicze, grypa,
- zmniejszenie liczby lub wielkości krwinek czerwonych,
- zwiększenie lub zmniejszenie aktywności tarczycy, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego, zapalenie tarczycy,
- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczów) we krwi, zmniejszone łaknienie (apetyt),
- zachowanie agresywne, uczucie przygnębienia, uczucie niepokoju, problemy z zasypianiem lub utrzymaniem ciągłości snu, zmiany nastroju, brak energii lub motywacji,
- ból głowy, zawroty głowy, zmniejszona wrażliwość na dotyk, senność, uczucie mrowienia i drętwienia,
- suchość oczu,
- uszkodzenie naczyń włosowatych (bardzo małe naczynia krwionośne) w organizmie,
- problemy z oddychaniem,
- biegunka, nudności, ból brzucha lub dolegliwości żołądkowe, zaparcie, uczucie suchości w jamie ustnej,
- zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności określonych enzymów wątrobowych (widoczne w badaniu krwi),
- swędzenie (świąd), wypadanie włosów, zaczerwienienie skóry, łuszczyca, sucha lub łuszcząca się skóra, trądzik, zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry, zwiększona potliwość,
- zaburzenie zwane zespołem Sjögrena, w którym własny układ odpornościowy atakuje gruczoły wytwarzające płyny (takie, jak gruczoły łzowe i ślinowe), zapalenie stawów, ból w rękach i nogach, bolesne nagłe skurcze mięśni,
- gorączka, osłabienie, dreszcze, ogólne problemy zdrowotne, podrażnienie lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie masy ciała,
- w badaniu krwi: obecność przeciwciał, które są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu, zwiększona aktywność enzymu o nazwie dehydrogenaza mleczanowa.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- zakażenie i ponowne zakażenie wirusem opryszczki, zakażenia bakteryjne,
- zwiększenie liczby płytek krwi,
- autoimmunologiczne zaburzenia czynności tarczycy, sarkoidoza (obszary zmienionej zapalnie tkanki w różnych miejscach organizmu),
- cukrzyca,
- ataki paniki, omamy (widzenie, słyszenie lub czucie rzeczy, które nie istnieją), uczucie zestresowania, uczucie nerwowości, brak zainteresowania aktywnością, koszmary senne, rozdrażnienie, dezorientacja,
- uszkodzenie układu nerwowego, migrena, zaburzenia psychiczne (stany zdrowotne obejmujące zmianę w myśleniu, emocjach i zachowaniu), zaburzenia widzenia lub czuciowe, drżenie rąk,
- uczucie dyskomfortu w oczach, egzema (wypryski) na powiekach,
- utrata słuchu, dzwonięcie w uszach (szumy uszne), uczucie wirowania (zawroty głowy),
- zaburzenia pracy serca, takie jak blok serca (zaburzenie przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu), zakrzepy w naczyniach krwionośnych serca, niedomykalność zastawki aortalnej,
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zmniejszony przepływ krwi do określonych części organizmu, krwiaki (zebranie się krwi pod skórą), nagłe zaczerwienienie twarzy,
- zapalenie tkanki płucnej, kaszel, krwotoki z nosa, ból gardła,
- zapalenie żołądka, choroby ścian jamy brzusznej, gazy jelitowe, niestrawność, bolesne przełykanie, krwawiące dziąsła,
- zapalenia wątroby, uszkodzenie wątroby, powiększenie wątroby,
- wrażliwość na światło słoneczne, łuszczenie się skóry, choroby paznokci,
- osłabienie mięśni, ból szyi, ból w pachwinie,
- zapalenie pęcherza moczowego, bolesne oddawanie moczu, zwiększona potrzeba oddawania moczu, niemożność oddawania moczu,
- zaburzenia funkcji seksualnych,
- ból lub świąd (swędzenie) w miejscu wstrzyknięcia, wrażliwość na zmiany pogody,

- porfiria nieostra (choroba wątroby, w której substancje zwane porfirydami gromadzą się w skórze, powodując po ekspozycji na słońce miejscowe uszkodzenia skóry, takie jak wysypki, pęcherze, owrzodzenia lub dyskomfort),
- w badaniu krwi: zwiększone stężenie kwasu moczowego, obecność przeciwciał, które są wytwarzane przez układ odpornościowy organizmu przeciw krwinkom czerwonym.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zaburzenia afektywne dwubiegunowe (zaburzenia nastroju z epizodami smutku i radości), mania (wyjątkowe pobudzenie lub nadmierny entuzjazm),
- kardiomiopatie (grupa chorób mięśnia sercowego), dusznica bolesna (ostry ból w klatce piersiowej w wyniku zablokowania naczyń krwionośnych w sercu),
- niewydolność wątroby.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- samoistna lub zakrzepowa plamica małopłytkowa (nasilenie tworzenia się siniaków, nasilenie krwawień, zmniejszona liczba płytek krwi, niedokrwistość (anemia) i krańcowe osłabienie),
- choroba niedokrwienna serca (zmniejszony przepływ krwi przez mięsień sercowy).

Działania niepożądane o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zespół Vogta-Koyanagi-Harady (rzadka choroba charakteryzująca się utratą widzenia, słyszenia i pigmentacji skóry), ciężka reakcja alergiczna,
- odbarwienie skóry,
- choroby przyzębia (obejmujące dziąsła) i problemy stomatologiczne, przebarwienie języka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” [wymienionego w załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Besremi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku zewnętrznym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu wstrzykiwacz można przechowywać przez maksymalnie 30 dni w lodówce (2°C – 8°C) pod warunkiem nałożenia nasadki wstrzykiwacza i przechowywania w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie używać leku, jeżeli wstrzykiwacz nosi oznaki uszkodzenia albo roztwór jest mętny, zawiera cząsteczki lub jest koloru innego niż bezbarwny do jasnożółtego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Besremi

- Substancją czynną leku jest ropeginterferon alfa-2b.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony po 0,5 ml roztworu zawiera 500 mikrogramów ropeginterferonu alfa-2b w przeliczeniu na białko, co odpowiada 1000 mikrogramom/ml.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, polisorbat 80, alkohol benzylowy, sodu octan bezwodny, kwas octowy lodowaty i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji o alkoholu benzylowym i sodzie, patrz punkt 2 „Lek Besremi zawiera alkohol benzylowy” i „Lek Besremi zawiera sól”.

Jak wygląda lek Besremi i co zawiera opakowanie

Lek Besremi ma postać roztworu do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Każdy wstrzykiwacz zawiera 0,5 ml roztworu. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 2 igły do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wiedeń
Austria

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia

Przed użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Besremi 500mikrogramów należy zapoznać się uważnie z treścią ulotki. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz lub farmaceuta pokaże, jak używać wstrzykiwacza.

Wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Besremi 500 mikrogramów można używać do wstrzyknięcia dawki w wielkości 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 i 500 mikrogramów. W przypadku dawki do 250 mikrogramów tego samego wstrzykiwacza można użyć dwukrotnie. Lekarz poinformuje o wielkości dawki, która ma być stosowana u pacjenta. Lekarz poinformuje pacjenta o datach wstrzyknięć i wielkości dawek, a pacjent powinien to zapisać.

Wstrzykiwacz należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w lodówce.

Wstrzykiwacz należy wyjąć z lodówki na 15 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia, aby lek osiągnął temperaturę pokojową.

Wstrzyknięcie należy wykonywać w cichym, dobrze oświetlonym miejscu.

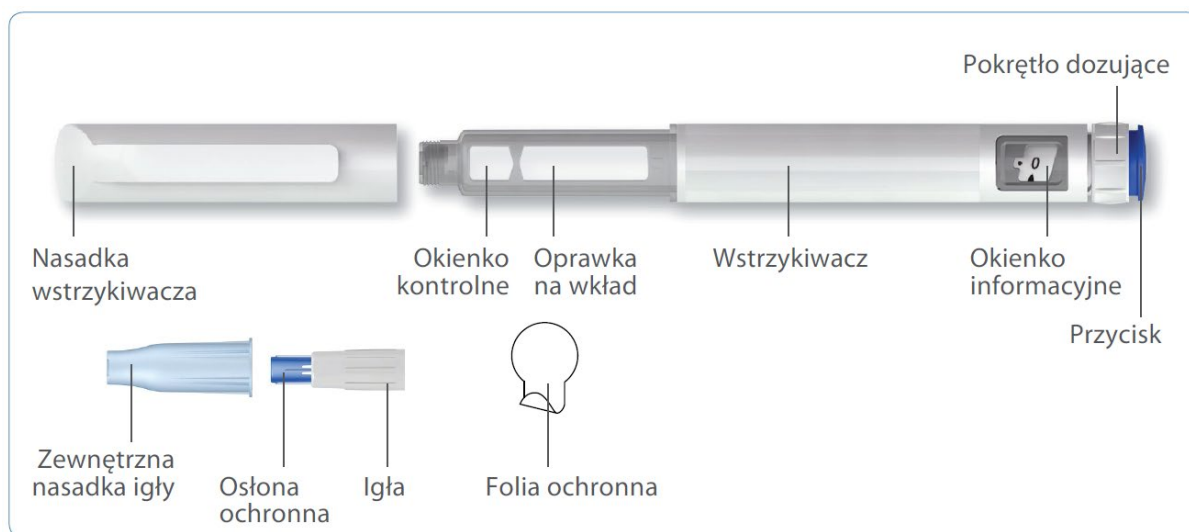
Do wykonania wstrzyknięcia potrzebne są następujące materiały:

- Besremi, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony,
- igła (typu mylife Clickfine 8 mm),
- wacik nasączony alkoholem (nie wchodzi w skład zestawu),
- opcjonalnie: plaster (nie wchodzi w skład zestawu).

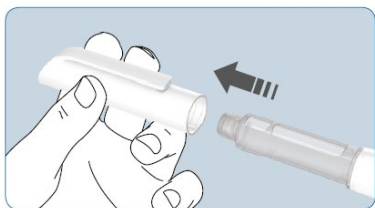
Do leku Besremi dołączone są dwie igły. Przy każdym wstrzyknięciu należy korzystać z nowej igły.

Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli nosi oznaki uszkodzenia. Jeżeli w jakimkolwiek momencie korzystania ze wstrzykiwacza pacjent uzna, że mógł go uszkodzić (np. poprzez upuszczenie lub zastosowanie nadmiernej siły), nie należy dalej z niego korzystać, lecz użyć nowego wstrzykiwacza.

Opis użycia leku Besremi 500 mikrogramów, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony

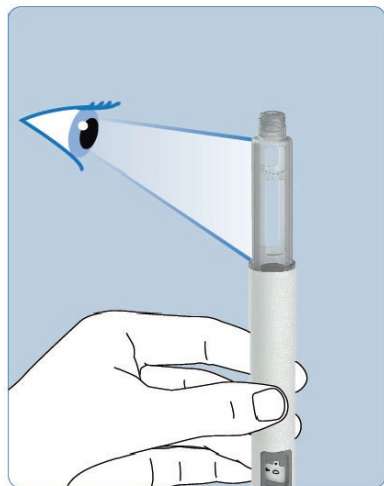


1



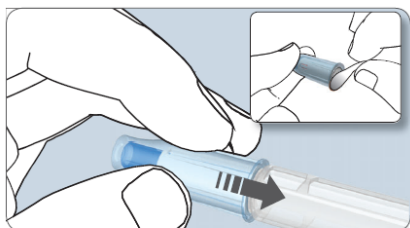
- Przed użyciem produktu Besremi należy umyć ręce.
- Należy sprawdzić datę ważności produktu. Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza.

2



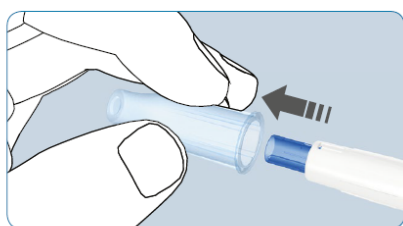
- Obejrzeć roztwór w okienkach kontrolnych przy oprawce na wkład.
- Nie używać wstrzykiwacza, jeżeli roztwór jest mętny, zawiera cząsteczki lub jest koloru innego niż bezbarwny do jasnożółtego.

3



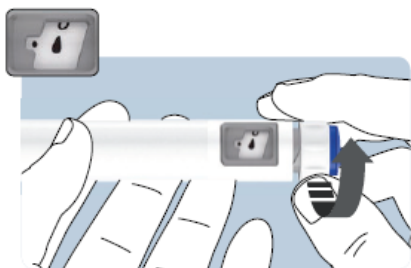
- Przygotować nową igłę i zdjąć folię ochronną.
- Umieścić igłę wraz z zewnętrzną nasadką na wstrzykiwaczu, kierując ją na wstrzykiwacz centralnie w linii prostej w celu uniknięcia odkształcenia i wygięcia igły.
- Upewnić się, że jest dobrze zamocowana.

4



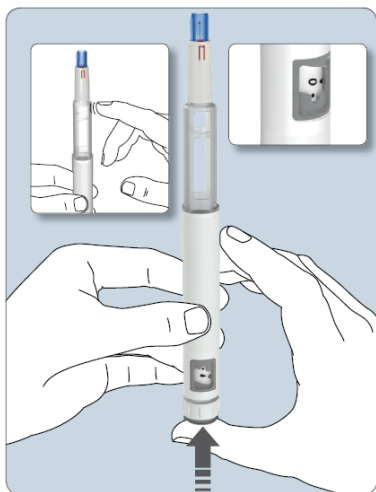
- Zdjąć z igły zewnętrzną nasadkę.
- Przed wstrzyknięciem leku nie nakładać zewnętrznej nasadki z powrotem na igłę.
- W żadnym razie nie należy dotykać zakończenia igły.
- W przypadku wcześniejszego użycia wstrzykiwacza Besremi 500 mikrogramów przejść do punktu 7.
- W przypadku używania wstrzykiwacza po raz pierwszy kontynuować przygotowania zgodnie z punktem 5.

5



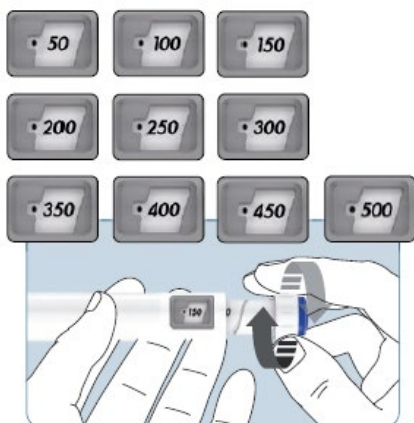
- W przypadku korzystania ze wstrzykiwacza po raz pierwszy należy przygotować wstrzykiwacz, przekręcając pokrętko dozujące do pojawienia się w okienku ikonki kropli oraz kropki. Ikonka kropli musi znaleźć się w jednej linii z kropką.

6



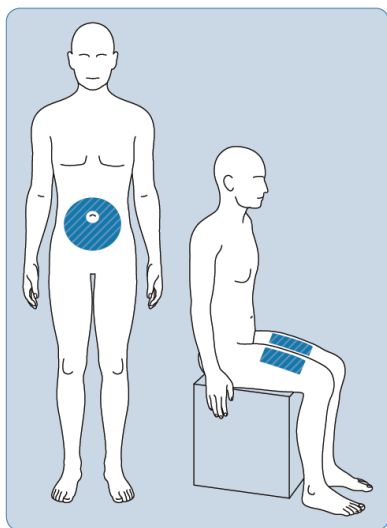
- Chwycić wstrzykiwacz tak, aby igła była skierowana w górę, a okienko skierowane w kierunku użytkownika.
- Nie kierować igły ani na własną ani na innych twarz.
- Delikatnie postukać wstrzykiwacz (oprawkę na wkład) palcami, aby ewentualne pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części wkładu.
- Kciukiem wcisnąć przycisk, aż znak „0” znajdzie się w jednej linii z kropką w okienku informacyjnym.
- Ikona kropli zmieni się w okienku w znak „0”, a ruchom przycisku będą towarzyszyły delikatne kliknięcia.
- Na zakończeniu igły powinna pojawić się kropla.
- W przypadku jej braku maksymalnie sześciokrotnie powtórzyć kroki 5 i 6 do pojawienia się kropli.
- Jeżeli przy siódmej próbie kropla nadal nie będzie widoczna, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

7



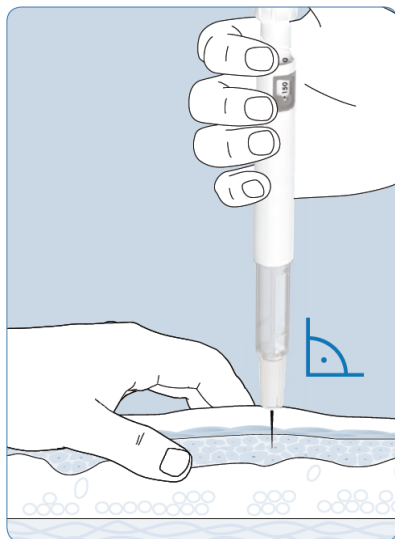
- Ustawić zalecaną przez lekarza dawkę poprzez przekręcenie pokrętki dozującego do momentu, gdy pojawi się przepisana dawka. Wybrana dawka musi się znajdować w jednej linii z kropką i być widoczna w okienku informacyjnym. W razie konieczności skorygować dawkę poprzez przekręcenie pokrętki.
- Jeżeli nie można ustawić wymaganej dawki pokrętkiem, we wstrzykiwaczu może znajdować się za mała ilość leku. Nie należy używać nadmiernej siły, lecz należy skorzystać z nowego wstrzykiwacza.

8



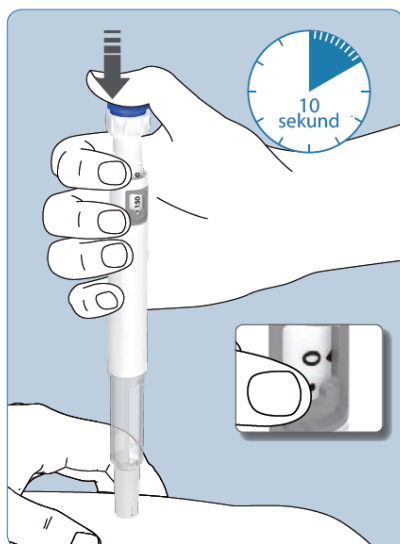
- Przed wstrzyknięciem skórę w miejscu wstrzyknięcia zdezynfekować wacikiem nasączonym alkoholem.
- Odczekać do wyschnięcia skóry.
- Lek jest przeznaczony do wstrzyknięć podskórnych (pod skórę) w miejsce wskazane przez lekarza.
- Możliwe miejsca wstrzyknięcia to brzuch (w odległości ponad pięciu centymetrów od pępka) oraz udo.
- W przypadku konieczności użycia dwóch wstrzykiwaczy każde wstrzyknięcie wykonać w inne miejsce (np. w prawą i lewą stronę brzucha lub w prawe i lewe udo).
- Nie wykonywać wstrzyknięć w miejsca, w których skóra jest podrażniona, zaczerwieniona lub zakażona albo gdzie widoczne są wylewy podskórne (siniaki) lub blizny.

9



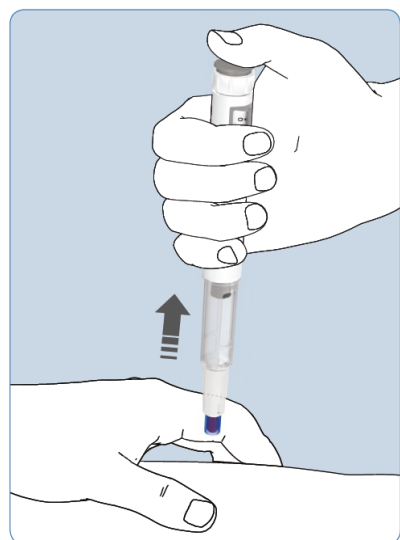
- Trzymać wstrzykiwacz tak, aby okienko informacyjne i etykieta były widoczne w trakcie wykonywania wstrzyknięcia.
- Unieść fałd skóry między kciukiem a palcem wskazującym.
- Stosując delikatny nacisk, wprowadzić igłę pod kątem 90 stopni, aż niebieska osłona ochronna igły nie będzie widoczna.

10



- Wcisnąć przycisk do końca, aż znak „0” znajdzie się w jednej linii z kropką w okienku informacyjnym.
- Po zakończeniu wstrzyknięcia delikatny dźwięk klikania ustanie.
- Przed wyjęciem igły przytrzymać wciśnięty przycisk przez co najmniej 10 sekund.
- Nie podnosić wstrzykiwacza ani nim nie poruszać w trakcie wykonywania wstrzyknięcia.

11

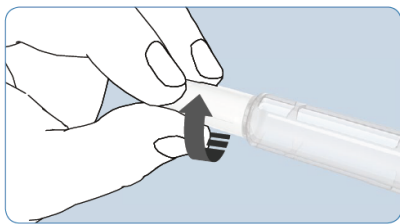


- Ostrożnie wyjąć igłę ze skóry.
- Miejsce wstrzyknięcia powinno być czyste do czasu ustania krwawienia w miejscu wkłucia. W razie potrzeby przykleić plaster.

Uwaga:

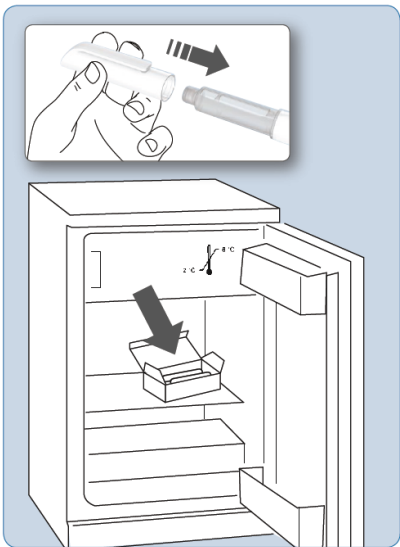
- Niebieska osłona ochronna automatycznie się blokuje, a widoczny czerwony wskaźnik blokady osłania igłę w celu ochrony pacjenta. Jeśli tak się nie dzieje, skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Po wyjęciu igły na skórze może pozostać kropla płynu. Jest to normalne zjawisko i nie oznacza podania za małej dawki.

12



- Odkręcić igłę i wyrzucić ją zgodnie z zaleceniami.

13



- Nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz.

Ponowne użycie wstrzykiwacza:

- Lekarz poinformuje o możliwości użycia wstrzykiwacza do wykonania drugiego wstrzyknięcia. W takim przypadku wstrzykiwacz schować do pudełka zewnętrznego i przechowywać w lodówce do następnego użycia. Nie używać wstrzykiwacza po upływie więcej niż 30 dni.

Postępowanie ze zużytym wstrzykiwaczem i igłą:

- Zużyty wstrzykiwacz i igłę należy wyrzucić zgodnie z miejscowymi przepisami lub instrukcją lekarza lub farmaceuty.