

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram ropeginterferon alfa-2b, målt på proteinbasis, tilsvarende 500 mikrogram/ml.

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml oppløsning inneholder 500 mikrogram ropeginterferon alfa-2b, målt på proteinbasis, tilsvarende 1000 mikrogram/ml.

Styrken angir mengden av interferon alfa-2b-delen av ropeginterferon alfa-2b uten å ta hensyn til pegyleringen.

Rpeginterferon alfa-2b er et kovalent konjugat av proteinet interferon alfa-2b, produsert i *Escherichia coli*-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi, med en metoksypolyetylenglykol (mPEG)-del.

Potensen av dette legemidlet bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner i samme terapeutiske klasse (se pkt. 5.1).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ferdigfylte penn inneholder 10 mg benzylalkohol pr. ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn (injeksjon).

Klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Besremi er indisert som monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres under overvåking av lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Dosering

Titreringsfase

Dosen titreres individuelt med en anbefalt startdose på 100 mikrogram (eller 50 mikrogram hos pasienter som mottar annen cytoreduktiv behandling). Dosen bør økes gradvis med 50 mikrogram annenhver uke (samtidig bør annen cytoreduktiv behandling reduseres gradvis etter behov) til stabilisering av hematologiske parametre er oppnådd (hematokrit $< 45\%$, blodplater $< 400 \times 10^9/l$ og leukocytter $< 10 \times 10^9/l$). Maksimal anbefalt enkeltdose er 500 mikrogram, injisert annenhver uke. Flebotomi kan være påkrevet som nødbehandling for å normalisere hyperviskositet i blodet.

Vedlikeholdsfase

Dosen som gir stabilisering av hematologiske parametre bør opprettholdes med et administreringsintervall på 2 uker i minst 1,5 år. Etter det kan dosen tilpasses og/eller administreringsintervallet forlenges opptil hver fjerde uke etter pasientens behov.

Dersom det oppstår bivirkninger under behandling, bør administrert dose reduseres eller behandling seponeres midlertidig inntil bivirkningene reduseres; dessuten bør behandlingen gjenopptas med en lavere dose enn dosen som forårsaket bivirkningene.

Dersom det observeres en økning av hematologiske parametre (hematokrit, blodplater, leukocytter), må dosen og/eller doseringsintervallet tilpasses individuelt.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med kompensert cirrhose (dvs. Child-Pugh A), er et annet pegylert alfainterferon (pegylert interferon alfa-2a) påvist å være sikkert. Det er ikke nødvendig med dosejustering av ropeginterferon alfa-2b hos voksne pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Bruken av alfainterferoner er ikke vurdert hos pasienter med dekompensert cirrhose (dvs. Child-Pugh B eller C), og er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Forhøyede leverenzymmer er observert hos pasienter som blir behandlet med ropeginterferon alfa-2b. Hvis økningen av nivåene av leverenzymmer er progressiv og vedvarende, bør dosen reduseres. Hvis økningen av leverenzymmer er progressiv og klinisk signifikant til tross for dosereduksjon eller hvis det er tegn på hepatisk dekompensasjon, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Den farmakokinetiske profilen av andre alfainterferoner (pegylert interferon alfa-2a og pegylert interferon alfa-2b) ble evaluert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Det er ikke nødvendig med dosejustering av ropeginterferon alfa-2b hos voksne pasienter med lett (GFR 60-89 ml/min) eller moderat (GFR 30-59 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. En redusert startdose med ropeginterferon alfa-2b på 50 mikrogram er anbefalt for pasienter med alvorlig (GFR 15-29 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Ropeginterferon alfa-2b er kontraindisert hos pasienter med terminal nyresykdom (GFR < 15 ml/min) (se pkt. 4.3).

Eldre

Justeringer i den anbefalte dosen med ropeginterferon alfa-2b er ikke nødvendig ved oppstart av behandling hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Overvektige eller undervektige pasienter

Den farmakokinetiske profilen til ropeginterferon alfa-2b er ikke fastslått hos overvektige og undervektige pasienter. Det kan ikke gis noen anbefalinger om dosejusteringer av ropeginterferon alfa-2b for disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Besremi hos barn og unge er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk. Dette legemidlet er ment for langtidsbehandling og kan administreres av lege, sykepleier, familiemedlem eller pasienten selv hvis det blir gitt opplæring i administrering av subkutane injeksjoner med den ferdigfylte pennen. Følg bruksanvisningen i pakningsvedlegget.

Anbefalt injeksjonssted er bukhuden minst 5 cm fra navlen eller låret. Ikke injiser i et område der huden er irritert, er rød, har blåmerker, er infisert eller har arrvev. Pennen kan justeres til å administrere doser i intervaller på 50 mikrogram fra 50 til 250 mikrogram eller 50 til 500 mikrogram.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- Eksisterende tyroideasykdom, med mindre den kan kontrolleres med konvensjonell behandling
- Nåværende eller tidligere alvorlige psykiske lidelser, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk
- Alvorlig eksisterende kardiovaskulær sykdom (dvs. ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt ($\geq$ NYHA klasse 2), alvorlig arytmi, betydelig koronar arteriestenose, ustabil angina) eller nylig slag eller hjerteinfarkt
- Tidligere eller nåværende autoimmun sykdom
- Immunsupprimerte transplanterte pasienter
- Kombinasjon med telbivudin (se pkt. 4.5)
- Dekompensert levercirrhose (Child-Pugh B eller C)
- Terminal nyresykdom (GFR < 15 ml/min)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Dosetitreringsfase

Anbefalt dosering for titreringsfasen for ropeginterferon alfa-2b (se pkt. 4.2) fører til forlenget tid for å oppnå den individuelle optimale dosen, sammenlignet med hydroksykarbamid. I en klinisk studie med polycytemi vera, ble slutten av den gjennomsnittlige individuelle titreringsfasen for ropeginterferon alfa-2b nådd etter ca. 3,7 måneder og for hydroksykarbamid etter ca. 2,6 måneder med behandling. Derfor kan andre legemidler (f.eks. hydroksykarbamid) bli foretrukket hos pasienter der en tidlig reduksjon av forhøyede blodverdier er nødvendig for å forebygge trombose og blødning.

Under titreringsfasen kan effekten for å redusere kardiovaskulær og tromboembolisk risiko ved underliggende sykdom ikke være fullstendig etablert. Pasienter bør overvåkes nøye, særlig under titreringsfasen; fullstendig blodstatus inkludert bestemmelse av hematokrit, leukocytter og blodplater bør utføres regelmessig, også etter at den individuelle optimale dosen er etablert. Flebotomi som redningsbehandling for å normalisere hyperviskositeten i blodet kan bli nødvendig.

Det endokrine systemet

Før behandling med ropeginterferon alfa-2b, må all eksisterende tyroideasykdom behandles og kontrolleres med konvensjonell behandling (se pkt. 4.3). Hos pasienter som utvikler symptomer som tyder på unormal tyreoidfunksjon under behandling med ropeginterferon alfa-2b, må nivåene av tyreoidestimulerende hormon (TSH) undersøkes. Dersom TSH-nivåene kan kontrolleres innenfor normalområdet, kan behandlingen fortsette.

Diabetes mellitus er blitt observert med andre alfainterferoner (se pkt. 4.8). Pasienter med denne tilstanden som ikke kan kontrolleres effektivt med legemidler bør ikke begynne behandling med ropeginterferon alfa-2b. Hos pasienter som utvikler denne tilstanden under behandling og som ikke kan kontrolleres med legemidler, bør behandling med ropeginterferon alfa-2b seponeres.

Sentralnervesystemet (CNS)

CNS-effekter, særlig depresjon, er observert hos visse pasienter som ble behandlet med ropeginterferon alfa-2b under det kliniske utviklingsprogrammet (se pkt. 4.8). Andre CNS-effekter, inkludert selvmordstanker, selvmordsforsøk, aggresjon, bipolar lidelse, mani og forvirring er blitt observert med andre alfainterferoner. Pasientene må overvåkes nøye for symptomer på psykiatiske lidelser, og terapeutiske inngrep bør vurderes av behandlende lege dersom slike symptomer oppstår. Dersom psykiatiske symptomer blir forverret, anbefales det å seponere behandling med ropeginterferon alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b må ikke administreres hos pasienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatiske lidelser, særlig alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk (se pkt. 4.3).

Det kardiovaskulære systemet

Kardiovaskulære hendelser, inkludert kardiomyopati, hjerteinfarkt, atrieflimmer og iskemiske koronararteriesykdommer er blitt forbundet med behandling med alfainterferoner (se pkt. 4.8). Pasienter med eksisterende eller tidligere hjertesykdommer bør overvåkes nøye under behandling med ropeginterferon alfa-2b. Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med eksisterende alvorlig kardiovaskulær sykdom som nylig har vært rammet av slag eller hjerteinfarkt (se pkt. 4.3).

Respirasjonssystemet

Respiratoriske lidelser som lungeinfiltrater, pneumonitt, pneumoni og pulmonal arteriell hypertensjon er sjelden observert hos pasienter som blir behandlet med alfainterferoner (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler respiratoriske symptomer bør overvåkes nøye, og hvis nødvendig bør behandling med ropeginterferon alfa-2b seponeres.

Synssystemet

Alvorlige øyesykdommer som retinopati, blødninger i retina, retinale eksudater, netthinneløsning og retinal arterie- eller veneokklusjon som kan føre til blindhet er sjeldent observert hos pasienter som behandles med alfainterferoner (se pkt. 4.8). Pasienter bør ta øyeundersøkelser før og under behandling med ropeginterferon alfa-2b, særlig pasienter med sykdommer forbundet med retinopati som f.eks. diabetes mellitus og hypertensjon. Alle pasienter som rapporterer om nedsatt syn eller synstap eller andre øyesymptomer bør få en umiddelbar øyeundersøkelse. Seponering av ropeginterferon alfa-2b bør vurderes hos pasienter som utvikler ny eller forverret øyesykdom.

Akutt overfølsomhet

Alvorlige, akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylakse) er sjeldent observert med andre alfainterferoner. Dersom noen av disse oppstår, må behandling med ropeginterferon alfa-2b seponeres og hensiktsmessig medisinsk behandling igangsettes umiddelbart. Forbigående utslett behøver ikke medføre at behandlingen avbrytes.

Leverfunksjon

Behandling med interferon alfa er blitt forbundet med hepatotoksisitet, kjennetegnet ved potensielt signifikante økninger av leverenzymer. Leversvikt hos pasienter infisert med hepatitt C-virus ble rapportert med andre alfainterferoner (se pkt. 4.8).

Økninger i nivåene av ALAT (≥ 3 ganger øvre normalgrense), ASAT (≥ 3 ganger øvre normalgrense), GGT (≥ 3 ganger øvre normalgrense) og bilirubin (> 2 ganger øvre normalgrense) er blitt observert

hos pasienter som behandles med ropeginterferon alfa-2b. Disse økningene var oftest forbigående og oppsto i løpet av det første året med behandling.

Lever sykdommer er blitt rapportert etter langtidsbehandling med ropeginterferon alfa-2b (se pkt. 4.8). Leverenzymene og leverfunksjon bør kontrolleres regelmessig hos pasienter som står på langtidsbehandling med ropeginterferon alfa-2b. Behandling med ropeginterferon alfa-2b bør seponeres dersom økningene i nivåene av leverenzymene er progressiv og klinisk signifikant, til tross for dosereduksjon. Hos pasienter som utvikler tegn på hepatisk dekompenasjon under behandlingen bør ropeginterferon alfa-2b seponeres. Ropeginterferon alfa-2b er kontraindisert hos pasienter med dekompenert levercirrhose (se pkt. 4.3).

Nyrefunksjon

Uansett startdose eller grad av nedsatt nyrefunksjon bør pasientene overvåkes. Dersom nyrefunksjonen svekkes under behandling, bør behandling med ropeginterferon alfa-2b seponeres. Ropeginterferon alfa-2b er kontraindisert hos pasienter med terminal nyresykdom (se pkt. 4.3).

Dentale og periodontale sykdommer

Dentale og periodontale sykdommer som kan føre til tap av tenner har vært rapportert hos pasienter som fikk andre alfainterferoner (se pkt. 4.8). I tillegg kan munntørrehet ha en skadelig effekt på tenner og slimhinner i munnen ved langtidsbehandling med ropeginterferon alfa-2b. Pasienter bør pusse tennene nøye to ganger daglig og ha jevnlig undersøkelser hos tannlege.

Hudsykdommer

Bruk av ropeginterferon alfa-2b er forbundet med hudsykdommer (pruritus, alopesi, utslett, erytem, psoriasis, xeroderma, dermatitis acneiform, hyperkeratose, hyperhidrose). I tillegg disse hudsykdommene oppstår eller forverres, bør avslutning av behandling vurderes.

Hjelpestoffer

Besremi inneholder benzylalkohol.

Store volum bør brukes med forsiktighet og bare hvis nødvendig, spesielt hos personer med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, på grunn av risikoen for akkumulering og toksisitet (metabolsk acidose).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. er tilnærmet «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det antas at enzymer i proteinkatabolismen er involvert i metabolismen av ropeginterferon alfa-2b. Involveringen av transportproteiner i absorpsjon, distribusjon og eliminasjon av ropeginterferon alfa-2b er ikke kjent. Alfainterferon er vist å påvirke aktiviteten til cytokrom P450 (CYP)-isozymene CYP1A2 og CYP2D6.

Ingen interaksjonsstudier med ropeginterferon alfa-2b er blitt utført.

Interaksjonsstudier av andre pegylerte alfainterferoner

Samtidig administrering av pegylert ropeginterferon alfa-2a og telbivudin hos pasienter med hepatitt B økte risikoen for utvikling av perifer nevropati. Kombinasjonsbehandling med telbivudin og ropeginterferon alfa-2b er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Administrering av 180 mikrogram pegylert interferon alfa-2a én gang i uken i 4 uker hos friske frivillige menn viste ingen effekt på de farmakokinetiske profilene til mefenytoin, dapson, debrisoquin og tolbutamid, og det tyder på at pegylert interferon alfa-2a ikke har noen effekt på den metabolske aktiviteten av isoenzymene i cytokrom P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6 *in vivo*. I den samme

studien ble det observert en 25 % økning i AUC for teofyllin (CYP1A2-substrat), som viser at pegylert interferon alfa-2a er en hemmer av CYP1A2 aktivitet.

Samtidig administrering av interferon alfa-2b viste ingen signifikant interaksjon med tolbutamid (CYP2C9-substrat), midazolam (CYP3A4-substrat), dapson (N-acetyltransferase-substrat) og en liten økning av eksponeringen av koffein (CYP1A2-substrat) og desipramin (CYP2D6-substrat).

Derfor skal det utvises forsiktighet når ropeginterferon alfa-2b administreres samtidig med CYP1A2-substrater, spesielt de med smalt terapeutisk vindu som f.eks. teofyllin og metadon. Likeledes anbefales det å utøve forsiktighet med CYP2D6-substrater (f.eks. vortioksetin og risperidon), kombinert med ropeginterferon alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b kan hemme aktiviteten av CYP1A2 og CYP2D6, og kan således øke blodkonsentrasjonene av disse legemidlene.

Det bør ikke være nødvendig med dosejusteringer med ropeginterferon alfa-2b ved samtidig administrering med legemidler som metaboliseres via CYP2C9/19, CYP3A4 eller av N-acetyltransferase.

Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrering med ropeginterferon alfa-2b og andre potensielt myelosuppressive/kjemoterapeutiske midler.

Narkotika, hypnotika og sedativa må administreres med forsiktighet når de brukes samtidig med ropeginterferon alfa-2b.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med ropeginterferon alfa-2b med mindre noe annet er avtalt med legen.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av alfainterferoner hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Ropeginterferon alfa-2b kan ha samme effekt, Besremi er derfor ikke anbefalt under graviditet og til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om ropeginterferon alfa-2b utskilles i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Besremi skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av ropeginterferon alfa-2b på fertiliteten hos kvinner eller menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Besremi har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet, somnolens eller hallusinasjoner (se pkt. 4.8) under behandling med Besremi bør unngå å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er leukopeni (20,2 %), trombocytopeni (18,5 %), artralgi (13,5 %), fatigue (12,4 %), forhøyet gammaglutamyltransferase (11,2 %), influensalignende sykdom (11,2 %), myalgi (10,7 %), anemi (9,6 %), forhøyet alaninaminotransferase (8,4 %), nøytropeni (7,9 %), pyreksi (7,9 %), forhøyet aspartataminotransferase (7,3 %), pruritus (6,8 %), smerter i ekstremiteter (6,7 %), alopeci (6,7 %), hodepine (6,2 %), diaré (5,7 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (5,6 %), frysninger (5,1 %) og svimmelhet (5,1 %).

Alvorlige bivirkninger er depresjon (1,1 %), atrieflimmer (1,1 %) og akutt stresslidelse (0,6 %).

Bivirkningstabell

Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger ble rapportert med ropeginterferon alfa-2b i kliniske studier av 178 voksne pasienter med polycytemia vera. Bivirkninger er listet opp i henhold til organklasser og frekvens (svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>vanlige</i>	luftveisinfeksjon, influensa, rinitt, fungal hudinfeksjon
	<i>mindre vanlige</i>	oral herpes, herpes zoster, oral kandidose, sinusitt, øsofageal kandidose, vulvovaginal mykotisk infeksjon, hordeolum, onykomykose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>svært vanlige</i>	leukopeni, trombocytopeni
	<i>vanlige</i>	pancytopeni, nøytropeni, anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>mindre vanlige</i>	sarkoidose [#]
	<i>svært sjeldne</i>	idiopatisk eller trombotisk trombocytopenisk purpura [#]
	<i>ikke kjent</i>	Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom [#] , akutte overfølsomhetsreaksjoner ^{***}
Endokrine sykdommer	<i>vanlige</i>	hypotyroidisme, hypertyreoidisme, tyroiditt
	<i>mindre vanlige</i>	Basedows sykdom, diabetes mellitus [#]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>vanlige</i>	hypertriglyseridemi, nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser	<i>vanlige</i>	depresjon, aggresjon [#] , insomni, angst, humørendring, humørssvingninger, stemningsforstyrrelser
	<i>mindre vanlige</i>	selvmordsforsøk [#] , selvmordstanker [#] , forvirringstilstand [#] , akutt stresslidelse, hallusinasjoner, emosjonell forstyrrelse, nervøsitet, mareritt, irritabilitet
	<i>sjeldne</i>	bipolar lidelse [#] , mani [#]
Nevrologiske sykdommer	<i>vanlige</i>	hodepine, svimmelhet, hypoestesi, somnolens, parestesi
	<i>mindre vanlige</i>	polynevropati, perifer motorisk nevropati, radikulopati, migræne, mental svekkelse, tremor, aura
Øyesykdommer	<i>vanlige</i>	tørre øyne
	<i>mindre vanlige</i>	retinalblødning [#] , retinale eksudater [#] , nedsatt syn, nedsatt skarpsyn, tåkesyn, okulært ubehag, eksem på øyelokket
	<i>sjeldne</i>	retinopati [#] , optisk nevropati [#] , retinal arterieokklusjon [#] , retinal veneokklusjon [#]
	<i>svært sjeldne</i>	blindhet [#]
	<i>ikke kjent</i>	netthinneløsning [#]
Sykdommer i øre og labyrint	<i>mindre vanlige</i>	døvhets, tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer	<i>vanlige</i>	atrieflimmer

	<i>mindre vanlige</i>	myokardinfarkt [#] , atrioventrikulær blokk, intrakardiell trombe, redusert aortaklaffunksjon, kardiovaskulær lidelse
	<i>sjeldne</i>	kardiomyopati [#] , angina pectoris [#]
	<i>svært sjeldne</i>	myokardiskemi [#]
Karsykdommer	<i>vanlige</i>	mikroangiopati
	<i>mindre vanlige</i>	Raynauds fenomen, hypertensjon, hematom, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>vanlige</i>	dyspné
	<i>mindre vanlige</i>	pneumonitt, hoste, epistakse, halsirritasjon
	<i>svært sjeldne</i>	lungeinfiltrasjon [#]
	<i>ikke kjent</i>	pulmonal fibrose [#] , pneumoni [#] , pulmonal arteriell hypertensjon ^{#*}
Gastrointestinale sykdommer	<i>vanlige</i>	diaré, kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse, utspilt abdomen, munntørhet
	<i>mindre vanlige</i>	gastritt, lidelser i tarmveggen, flatulens, økt peristaltikk, odynofagi, blødning fra tannkjøttet
	<i>ikke kjent</i>	tannlidelse [#] , periodontal sykdom [#]
Sykdommer i lever og galleveier	<i>svært vanlige</i>	forhøyet gammaglutamyltransferase
	<i>vanlige</i>	leversykdom, økt alaninaminotransferase og aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet
	<i>mindre vanlige</i>	hepatotoksitetet, toksisk hepatitt, hepatomegali, ikke-akutt porfyri
	<i>sjeldne</i>	leversvikt [#]
Hud- og underhudssykdommer	<i>vanlige</i>	pruritus, alopesi, utslett, erytem, psoriasis, xeroderma, dermatitis acneiform, hyperkeratose, hyperhidrose, tørr hud
	<i>mindre vanlige</i>	fotosensitivitetsreaksjon, hudavflassing, negledystrofi
	<i>ikke kjent</i>	manglende pigmenter i huden [#]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>svært vanlige</i>	artralgi, myalgi
	<i>vanlige</i>	Sjögrens syndrom, artritt, smerter i ekstremitetene, muskel- og skjelettsmerter, skjelettsmerter, muskelspasmer
	<i>mindre vanlige</i>	muskelsvakhet, smerter i nakken, smerter i lysken
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>mindre vanlige</i>	hemoragisk cystitt, dysuri, imperiøs vannlatingstrang, urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<i>mindre vanlige</i>	erekttil dysfunksjon, hematospermi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>svært vanlige</i>	influenzalignende sykdom, fatigue
	<i>vanlige</i>	pyreksi, reaksjon på injeksjonsstedet, asteni, frysninger, generell svekkelse av fysisk helse, erytem på injeksjonsstedet
	<i>mindre vanlige</i>	smerter på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, følsomhet overfor værforandringer
	<i>ikke kjent</i>	hyperpigmentering av tunge [#]
Undersøkelser	<i>vanlige</i>	positiv for antityriodea antistoff, økt tyreoidestimulerende hormon i blodet, økt kroppstemperatur, positivt antinukleært antistoff, økt laktatdehydrogenase i blodet, vektreduksjon
	<i>mindre vanlige</i>	økt antall blodplater, økt urinsyre i blodet, positiv Coombs test

[#]Rapportert som bivirkninger under behandling med andre alfainterferoner.

*Klassegodkjenning for interferoner, se pulmonal arteriell hypertensjon under.

**f.eks. urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon eller anafylakse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vanligste bivirkninger

De vanligste bivirkninger (inkludert antall pasienter, forekomst, alvorlighetsgrad, behov for dosejustering og resultat) som er rapportert i det kliniske utviklingsprogrammet for ropeginterferon alfa-2b er sammenfattet i tabell 1.

Tabell 1. De vanligste bivirkninger under behandling med ropeginterferon alfa-2b.

ADR > 10 %PT	N (%) N = 178	IR	CTCAE intensitets- grad ≥3N (%)	Dose redusert N (%)	Legemiddel avbrutt N (%)	Legemiddel seponert N (%)	Restituert N (%)
Leukopeni	36 (20,2 %)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	i.r.	8 (22,2)
Trombocytopeni	33 (18,5 %)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	i.r.	6 (18,2)
Artralgi	24 (13,5 %)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Fatigue	22 (12,4 %)	6,6	i.r.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Forhøyet gammaglut amyltransfe ranse	20 (11,2 %)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	i.r.	i.r.	4 (20,0)
Influensali gnende sykdom	20 (11,2 %)	4,9	i.r.	4 (20,0)	2 (10,0)	i.r.	10 (50,0)
Myalgi	19 (10,7 %)	3,5	i.r.	2 (10,5)	1 (5,3)	i.r.	9 (47,4)

Ingen bivirkning CTCAE grad 5 (død) er rapportert for disse foretrukne vilkårene.; 1 AE grad 4 (livstruende eller invalidiserende) er rapportert for forhøyet gammaglutamyltransferase.

Forkortelser: CTCAE, vanlige terminologikriterier for bivirkninger; i.r., ikke rapportert; ADR, bivirkning av legemiddel; PT, foretrukket term; IR, insidensrate av gjennomsnittlige bivirkninger pr. 100 pasienter pr. år; N, antall pasienter. N-nummer (%) og prosentandel av pasienter med gitt AE.

Gastrointestinale sykdommer

Gastrointestinale sykdommer er rapportert med andre alfainterferoner og er rapportert hos 15,7 % av pasientene under behandling med ropeginterferon alfa-2b. De vanligste gastrointestinale sykdommene som ble rapportert i disse studiene var diaré (5,1 %; insidensrate 2,8 [hendelser/100 pasienter pr. år]) og kvalme (4,5 %; insidensrate: 1,2 [hendelser/100 pasienter pr. år]).

CNS

I det kliniske utviklingsprogrammet for ropeginterferon alfa-2b inntraff to tilfeller av alvorlig depresjon (1,1 %; insidensrate: 0,4 hendelser/100 pasienter pr. år). Pasientene ble fullstendig restituert etter permanent seponering av legemidlet. Én pasient som opplevde alvorlig stresslidelse (0,6 %; insidensrate: 0,2 hendelser/100 pasienter pr. år) av moderat intensitet ble fullstendig restituert etter at dosen med ropeginterferon alfa-2b ble redusert. CNS-effekter, inkludert selvmordsforsøk, selvmordstanker, aggresjon, bipolar lidelse, mani og forvirring er blitt rapportert med alfainterferoner (se pkt. 4.4).

Det kardiovaskulære systemet

Under behandling med ropeginterferon alfa-2b inntraff tre tilfeller av atrieflimmer (1,1 %; insidensrate: 0,3 hendelser/100 pasienter pr. år) med intensitetsgrad 1 til 3 hos to pasienter. Behandling med ropeginterferon alfa-2b ble fortsatt, og pasientene fikk hensiktsmessige legemidler til behandling av disse hendelsene. Pasientene ble restituert fra de to hendelsene; én hendelse var fremdeles pågående ved vurderingstidspunktet.

Respirasjonssystemet

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) er rapportert med alfainterferon, fortrinnsvis hos pasienter med risikofaktorer for PAH (som f.eks. portal hypertensjon, hiv-infeksjon, cirrhose). Hendelsene ble rapportert på ulike tidspunkt under behandlingen, vanligvis flere måneder etter oppstart med alfainterferon.

Synssystemet

Alvorlige øyesykdommer er rapportert med alfainterferon, som f.eks. retinopati, netthinneblødning, retinale eksudater, netthinneblødning og okklusjon av retinalarterie eller -vene (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Under det kliniske studieprogrammet ble det rapportert om ett utilsiktet tilfelle av overdosering med ropeginterferon alfa-2b. Pasienten fikk en startdose som var 10 ganger høyere enn den anbefalte og utviklet influensalignende symptomer i tre dager, og disse ble bedømt som ikke-alvorlige. Pasienten ble fullstendig restituert etter administrasjon av paracetamol og midlertidig avbrytelse av behandlingen med ropeginterferon alfa-2b.

Det finnes ingen antidot mot legemidlet. I tilfelle av overdosering anbefales nøye overvåking av pasienten og symptomatisk behandling hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, interferoner, ATC-kode: L03AB15

Rpeginterferon alfa-2b er et rekombinant interferon alfa-2b konjugert med et to-armet mPEG der substitusjonsgraden er et mol polymer/mol protein. Gjennomsnittlig molekylvekt er tilnærmet 60 kDa der PEG-delen utgjør ca. 40 kDa.

Virkningsmekanisme

Alfainterferon tilhører klassen med type I-interferoner som viser sin cellulære effekt ved å binde seg til en transmembranreseptor som kalles alfainterferonreseptor (IFNAR). Bindingen til IFNAR igangsetter en nedstrøms signalkaskade gjennom aktivering av kinaser, særlig Janus kinase 1 (JAK1) og tyrosinkinase 2 (TYK2) og signaltransduser og aktivering av transkripsjonspoteiner (STAT). Nukleær translokasjon av STAT-proteiner kontrollerer distinkte genuttrykksprogrammer og oppviser ulike cellulære effekter. Det er vist at alfainterferon har en hemmende effekt på proliferasjonen av hematopoietiske og fibroblast progenitorceller i benmargen og motvirker virkningen av vekstfaktorer og andre cytokiner som har en rolle i utviklingen av myelofibrose. Disse effektene kan være involvert i de terapeutiske effektene av alfainterferon ved polycytemia vera.

Videre er det vist at alfainterferon kan redusere byrden av det muterte *JAK2V617F*-allelet hos pasienter med polycytemia vera (en V617F punktmutasjon i JAK2-kinase er et kjennetegn på polycytemia vera og er tilstede hos ca. 95 % av pasientene).

Klinisk effekt og sikkerhet

En åpen, randomisert fase III-studie (PROUD-PV) evaluerte effekt og sikkerhet med ropeginterferon alfa-2b, sammenlignet med hydroksykarbamid hos 254 voksne pasienter med polycytemia vera (randomisering 1:1). Pasientene ble stratifisert etter tidligere eksponering for hydroksykarbamid, alder ved screening (≤ 60 eller > 60 år) samt tidligere påviste tromboemboliske hendelser. Karakteristika ved studiepopulasjonen er vist i tabell 2.

Tabell 2. Pasientkarakteristika ved screening i PROUD-PV-studien.

	Ropeginterferon alfa-2b behandlingsarm (n = 127)	Kontroll behandlingsarm (n = 127)
Alder År*	58,5 $\pm$ 10,81	57,9 $\pm$ 13,10
Kjønn Kvinner n (%) Menn n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Etnisitet Kaukasisk n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Varighet av PV (måneder)*	12,6 $\pm$ 24,70	15,7 $\pm$ 25,65
JAK2V617F-allele-byrde (%)*	41,9 $\pm$ 23,49	42,8 $\pm$ 24,14
Hematologiske parametre Hematokrit (%)* Blodplater ($10^9/l$)* Leukocytter ($10^9/l$)*	47,8 $\pm$ 5,22 537,7 $\pm$ 273,08 11,5 $\pm$ 4,76	48,6 $\pm$ 5,39 516,8 $\pm$ 254,43 11,9 $\pm$ 4,88
Splenomegali tilstede Nei n (%) Ja n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*verdier er gjennomsnittlige $\pm$ SD.

Pasienter som var hydroksykarbamid behandlingsnaive (n = 160) eller tidligere behandlet med hydroksykarbamid (n = 94) ble randomisert til å få ropeginterferon alfa-2b eller hydroksykarbamid. Dosen ble gradvis økt, avhengig av sykdomsrespons og tolerabilitet (for ropeginterferon alfa-2b, fra 50 til 500 mikrogram, gitt subkutant annenhver uke). Gjennomsnittlig dose etter 12 måneders behandling var 382 ($\pm$ 141) mikrogram for ropeginterferon alfa-2b.

Sykdomsresponsen (definert som hematokrit < 45 % uten flebotomi [minst 3 måneder etter siste flebotomi], blodplater $< 400 \times 10^9/l$ og leukocytter $< 10 \times 10^9/l$ etter 12 måneders behandling) var 43,1 % [53/123 av pasientene] i ropeginterferon alfa-2b-armen etter 12 måneders behandling.

En åpen fase IIIb forlengelsesstudie (CONTINUATION-PV) inkluderte 169 voksne pasienter med polycytemia vera som tidligere hadde fullført PROUD-PV-studien, for å evaluere langtidseffekt og -sikkerhet med ropeginterferon alfa-2b. Nittifem pasienter fikk fortsatt ropeginterferon alfa-2b (fra 50 til 500 mikrogram, gitt subkutant, hver annen, tredje eller fjerde uke). Gjennomsnittsdosene etter 36 og 72 måneders behandling (12 måneders behandlingsvarighet i PROUD-PV-studien og 24 og 60 måneders behandlingsvarighet i forlengelsesstudien) var henholdsvis 363 ($\pm$ 149) mikrogram and 356 ($\pm$ 144) microgram for ropeginterferon alfa-2b.

Responsen på behandlingen med ropeginterferon alfa-2b vises i tabell 3 og 4. Etter 72 måneders behandling var sykdomsresponsen, definert som fullstendig hematologisk respons kun på 54,5 % og 39,8 % av pasientene viste en fullstendig hematologisk respons med en forbedring av sykdomsbyrden. Pasientene viste en statistisk signifikant statistisk forskjell i byrden av JAK2V617F-allelet (16,6 %) og endring av JAK2V617F-allelet i forhold til baseline (-25,4 %).

Tabell 3. Sykdomsrespons etter 12 til 72 måneder med ropeginterferon alfa-2b

Sykdomsrespons	Pasienter med ropeginterferon alfa-2b behandling Responder N (%)
-----------------------	---

	12 måneder	24 måneder ¹	36 måneder ²	72 måneder ³
Komplett hematologisk respons ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Komplett hematologisk respons ^a og forbedring av sykdomsbyrde ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^a definert som hematokrit < 45 % uten flebotomi (minst 3 måneder siden siste flebotomi), blodplater < 400 x 10⁹/l og leukocytter < 10 x 10⁹/l.

^b definert som forbedring av sykdomsrelaterte tegn (klinisk signifikant splenomegali) og sykdomsrelaterte symptomer (mikrovaskulære forstyrrelser, pruritus, hodepine).

¹ 12-måneders behandlingsvarighet i PROUD-PV-studien og 12-måneders behandlingsvarighet i forlengelsesstudien.

² 12-måneders behandlingsvarighet i PROUD-PV-studien og 24-måneders behandlingsvarighet i forlengelsesstudien.

³ 12- måneders behandlingsvarighet i PROUD-PV-studien og 60-måneders behandlingsvarighet i forlengelsesstudien.

Gjennomsnittlig JAK2V617F allel-byrde avtok kontinuerlig gjennom den 6-årige ropeginterferon alfa-2b-behandlingen, fra 42,8 % ved baseline (før behandling i PROUD-PV) til 15,5 % ved 72 måneder.

Tabell 4. JAK2V617F allel-byrde [%] absolutte verdier og endringer fra baseline i CONTINUATION-PV forlengelsesstudie.

Studiemåned	n	Gjennomsnitt (±SD)	Endring fra baseline
Baseline	94	42.8 (±23.40)	-
M12	92	30.1 (±23.03)	-12.13 (±17.04)
M24 ¹	73	18.5 (±17.09)	-24.59 (±22.07)
M36 ²	71	16.6 (±18.22)	-25.43 (±24.39)
M72 ³	51	15.5 (±20.38)	-25.97 (±27.29)

¹ 12-måneders behandlingsvarighet i PROUD-PV-studien og 12-måneders behandlingsvarighet i forlengelsesstudien.

² 12-måneders behandlingsvarighet i PROUD-PV-studien og 24-måneders behandlingsvarighet i forlengelsesstudien.

³ 12- måneders behandlingsvarighet i PROUD-PV-studien og 60-måneders behandlingsvarighet i forlengelsesstudien.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak for forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Besremi i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved polycythemia vera (se pkt. 4.2 om informasjon om bruk i pediatrisk populasjon).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av ropeginterferon alfa-2b opprettholdes hos pasienter med maksimal serumkonsentrasjon oppnådd etter 3 til 6 dager.

Absolutt biotilgjengelighet av subkutan administrert ropeginterferon alfa-2b er ikke undersøkt hos mennesker. Derfor kan en valid estimering av absolutt biotilgjengelighet ikke foretas. Basert på data fra aper, er den ca. 80 %, tilsvarende det som er sett for pegylert ropeginterferon alfa-2a.

Distribusjon

Rpeginterferon alfa-2b finnes hovedsakelig i blodstrømmen og ekstracellulær væske, slik det er sett ved distribusjonsvolumet ved steady-state (V_d) på 6,6 til 17 liter hos pasienter etter subkutan administrering (doseområde 50–450 mikrogram). Gjennomsnittlig C_{max} var 2,4 ng/ml (med en dose på 50–80 mikrogram) til 49 ng/ml (med en dose på 450 mikrogram) og AUC_{0-t} i området fra 28,5 ng*timer/ml (med en dose på 50–80 mikrogram) til 552,6 ng*timer/ml (med en dose på

450 mikrogram) hos pasienter etter administrering av flere subkutane doser. Variabilitet fra person til person ble observert med 25 % og 35 % for henholdsvis AUC og $C_{\max}$ hos friske frivillige.

Hos pasienter som fikk ropeginterferon alfa-2b med 2 ukers intervall (400–500 mikrogram, PK gruppe 1), eller med 4 ukers intervall (100-500 [gjennomsnittlig 350] mikrogram, PK gruppe 2) ved steady-state, var gjennomsnittlig $V_{d_{ss}}$ 10,7 liter i PK-gruppe 1 og 18,3 liter i PK-gruppe 2. I PK-gruppe 1 var gjennomsnittlig $C_{\max,ss}$ 28,26 ng/mL, $AUC_{\tau,ss}$ var 7504,0 ng*t/ml og $C_{\min}$ var 14,52 ng/ml. I PK gruppe 2 var gjennomsnittlig $C_{\max,ss}$ 18,82 ng/ml, $AUC_{\tau,ss}$ var 6021,3 ng*t/ml og $C_{\min}$ var 2,10 ng/ml.

Ut fra massebalanse, vevsfordistribusjon og autoradioluminografi av hele kroppen i studier hos rotter, ble det påvist at et lignende interferon alfa (pegylert interferon alfa-2a) ble distribuert til lever, nyrer og benmarg i tillegg til høy konsentrasjon i blodet.

Biotransformasjon

Metabolismen av ropeginterferon alfa-2b er ikke fullstendig kartlagt. Tillegg av ropeginterferon alfa-2b til en forgrenet del av polyetylenglykol med høy molekylvekt (40 kDa) blir betraktet som den viktigste årsaken til forskjellene i eliminasjon, sammenlignet med ikke-pegylerte interferoner. Studier av rotter med et lignende alfainterferon (pegylert ropeginterferon alfa-2a) viste en primær eliminasjon via levermetabolisme. Den samme eliminasjonsveien blir vurdert for ropeginterferon alfa-2b.

Farmakokinetiske interaksjonsstudier av mennesker med pegylert ropeginterferon alfa-2a tyder på en moderat hemmende effekt på substrater som metaboliseres via CYP1A2 og CYP2D6 (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Eliminasjonen av ropeginterferon alfa-2b er ikke fullstendig kartlagt. Studier med et tilsvarende alfainterferon (pegylert ropeginterferon alfa-2a) tydet på at nyrene er det viktigste organet for utskillelse av radioaktivt merkede metabolske produkter (studie av rotter) og at systemisk clearance av pegylert ropeginterferon alfa-2a hos mennesker er ca. 100 ganger lavere, sammenlignet med det opprinnelige, ikke-pegylerte pegylert ropeginterferon alfa-2a.

Etter subkutan administrering av flere doser (doseområde 50–500 mikrogram), er terminal halveringstid for ropeginterferon alfa-2b hos pasienter ca. 6 til 10 dager, og clearance av ropeginterferon alfa-2b er 0,023 til 0,066 l/time.

Involveringen av transportproteiner i absorpsjon, distribusjon og eliminasjon av ropeginterferon alfa-2b er ikke kjent.

Linearitet/ikke-linearitet

I et doseområde fra 24 til 270 mikrogram, økte $C_{\max}$ av ropeginterferon alfa-2b proporsjonalt med dosen i en farmakokinetikkstudie med friske frivillige. Det ble observert en økning av eksponering som var høyere enn en proporsjonal økning. Variabilitet fra person til person for ropeginterferon alfa-2b var 35 % ($C_{\max}$) og 25 % (AUC).

Nedsatt leverfunksjon

Sammenlignbar eksponering og farmakokinetisk profil ble rapportert for et annet alfainterferon (pegylert ropeginterferon alfa-2a) hos pasienter med cirrhose (Child-Pugh A) og pasienter som ikke hadde cirrhose. Farmakokinetikken ble ikke evaluert hos pasienter med økt alvorlighetsgrad av nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Den farmakokinetiske profilen hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) er bare evaluert for andre pegylerte alfainterferoner.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk 180 mikrogram pegylert interferon alfa-2a én gang i uken viste en henholdsvis sammenlignbar eller 60 % høyere plasmakonsentrasjon av legemidlet, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

Hos 13 pasienter med ESRD som måtte ha kronisk hemodialyse, førte administrering av 135 mikrogram pegylert interferon alfa-2a én gang i uken til en 34 % lavere eksponering enn hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon som fikk en enkeltdose med 1,0 mikrogram/kg pegylert interferon alfa-2b viste et økt forhold mellom C_{max} , AUC samt halveringstid til graden av nedsatt nyrefunksjon. Etter gjentatt dosering med interferon alfa-2b (1,0 mikrogram/kg subkutan, administrert hver uke i 4 uker), ble clearance av pegylert interferon alfa-2b redusert gjennomsnittlig med henholdsvis 17 % og 44 % hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Basert på enkeltdosedata var clearance den samme hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke fikk hemodialyse og hos pasienter som fikk hemodialyse.

Eldre

Det er bare begrensede farmakokinetiske data tilgjengelige om bruken av ropeginterferon alfa-2b hos eldre. Basert på resultatene fra studiene PROUD-PV og CONTINUATION-PV om legemideleksponering, farmakodynamisk respons og tolerabilitet, anses det som ikke nødvendig med dosejustering av ropeginterferon alfa-2b hos eldre.

Overvektige og undervektige pasienter

Den farmakokinetiske profilen til ropeginterferon alfa-2b er ikke fastslått hos overvektige eller undervektige pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Reproduksjons- og utviklingsstudier er ikke utført med ropeginterferon alfa-2b. Det er vist at alfainterferon er abortfremkallende hos primater, og det forventes at ropeginterferon alfa-2b har en lignende effekt. Effekter på fertilitet er ikke undersøkt.

Det er ikke kjent om virkestoffet i dette legemidlet blir skilt ut i melk i forsøksdyr eller hos mennesker (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Natriumacetat, vannfritt
Eddiksyre, konsentrert
Benzylalkohol
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
3 år

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
3 år

Etter anbrudd

Den ferdigfylte pennen kan oppbevares i maksimalt 30 dager i kjøleskap (2 °C–8 °C) når den oppbevares med penneheten på og ligger i ytterpakningen for å beskytte mot lys. Den ferdigfylte pennen kan brukes opptil to ganger i løpet av disse 30 dagene. Alt legemiddel som er igjen i den ferdigfylte pennen etter annen gangs bruk og/eller etter 30 dager må kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i den ytre emballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Den ferdigfylte pennen er fremstilt av hvitt polypropylen, med en grå trykknapp og styrken «250 mikrogram/0,5 ml» fremhevet i grått på etiketten. Pennen leverer doser på 50 mikrogram, 100 mikrogram, 150 mikrogram, 200 mikrogram og 250 mikrogram.

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn leveres i 2 pakningsstørrelser:

- Pakninger som inneholder 1 ferdigfylt penn og 2 injeksjonskanyler
- Pakninger som inneholder 3 ferdigfylte penner og 6 injeksjonskanyler

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Den ferdigfylte pennen er fremstilt av hvitt polypropylen, med en blå trykknapp og styrken «500 mikrogram/0,5 ml» fremhevet i blått på etiketten. Pennen leverer doser på 50 mikrogram, 100 mikrogram, 150 mikrogram, 200 mikrogram, 250 mikrogram, 300 mikrogram, 350 mikrogram, 400 mikrogram, 450 mikrogram og 500 mikrogram.

Alle pakninger med Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn inneholder:

- 1 ferdigfylt penn og 2 injeksjonskanyler.

Hver ferdigfylte penn inneholder en sylind rampulle (type 1 fargeløst glass) med et grått stempel (bromobutylgummi) og en hette med flens (aluminium) med en propp (bromobutylgummi). Sylind rampullen er forseglet i en injeksjonspenn. Hver sylind rampulle inneholder 0,5 ml oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den ferdigfylte pennen bør ligge i romtemperatur (15 °C–25 °C) i opptil 15 minutter før bruk.

Siden Besremi er en oppløsning, skal den ikke resuspenderes før bruk. Undersøk oppløsningen før bruk. Den må kun brukes dersom oppløsningen er klar, fargeløs til blekgul, uten synlige partikler.

Den ferdigfylte pennen må alltid kontrolleres før hver injeksjon for å unngå medisineringsfeil mellom Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, og Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Den ferdigfylte pennen med 250 mikrogram/0,5 ml har en grå trykknapp. Den ferdigfylte pennen med 500 mikrogram/0,5 ml har en blå trykknapp.

En ny, steril kanyle som leveres sammen med den ferdigfylte pennen må festes forsiktig til den ferdigfylte pennen før hver injeksjon. Kanylene skal kastes umiddelbart etter bruk.

Dersom den ferdigfylte pennen skal brukes for første gang, skal pennen klargjøres ved å vri på doseringsknappen helt til ikonet med en «dråpe» kommer til syne i visningsvinduet. Hold den ferdigfylte pennen slik at kanylen peker oppover. Knips forsiktig på den ferdigfylte pennen med fingrene slik at eventuelle luftbobler stiger opp mot kanylen. Trykk deretter på trykknappen inntil visningsvinduet viser «0». Dette kan gjentas opptil seks ganger. Når du ser en liten dråpe ved spissen på kanylen, virker den ferdigfylte pennen og kanylen som de skal.

Dosen kan stilles inn i trinn på 50 mikrogram ved å skru på doseringsknappen. Dersom en viss dose ikke kan innstilles, kan det være for lite legemiddel igjen i pennen, og du må bruke en ny penn.

Kanylen skal settes inn i huden. Trykknappen skal skyves helt inn og holdes inne i minst 10 sekunder før kanylen blir trukket ut igjen.

For å unngå mulig sykdomsoverføring eller noen form for kontaminasjon, er bruk av Besremi ferdigfylte penn kun til én enkelt pasient, også etter at kanylen er erstattet. Den ferdigfylte pennen skal ikke brukes mer enn 2 ganger, og må kastes 30 dager etter første gangs bruk, uansett om det er legemiddel igjen i den ferdigfylte pennen.

Tomme penner skal aldri brukes på nytt og må kastes på forsvarlig måte.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for først markedsføringstillatelse: 15. februar 2019

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av PSUR-er for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn
ropeginterferon alfa-2b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram ropeginterferon alfa-2b, basert på protein, tilsvarende 500 mikrogram/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, polysorbat 80, vannfritt natriumacetat, vann til injeksjonsvæsker og benzylalkohol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn.
1 ferdigfylt penn + 2 injeksjonskanyler
3 ferdigfylte penner + 6 injeksjonskanyler
0,5 ml oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter førstegangsbruk (anbrudd): Når penneheten er på og pennen oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys, kan den oppbevares maksimalt 30 dager i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ PENNEN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjon
ropeginterferon alfa-2b
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn
ropeginterferon alfa-2b

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml oppløsning inneholder 500 mikrogram ropeginterferon alfa-2b, basert på protein, tilsvarende 1000 mikrogram/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, polysorbat 80, vannfritt natriumacetat, vann til injeksjonsvæsker og benzylalkohol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn.
1 ferdigfylt penn + 2 injeksjonskanyler
0,5 ml oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI (ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Holdbarhet etter førstegangsbruk (anbrudd): Når penneheten er på og pennen oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys, kan den oppbevares maksimalt 30 dager i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1352/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ PENNEN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjon
ropeginterferon alfa-2b
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn ropeginterferon alfa-2b

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Besremi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Besremi
3. Hvordan du bruker Besremi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Besremi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Besremi er og hva det brukes mot

Besremi inneholder virkestoffet ropeginterferon alfa-2b, som tilhører en gruppe av legemidler som kalles interferoner. Interferoner produseres av immunsystemet for å blokkere veksten av kreftceller.

Besremi brukes som monoterapi for behandling av polycytemia vera hos voksne. Polycytemia vera er en type kreft der benmargen produserer for mange røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (celler som hjelper til med levrings av blodet).

2. Hva du må vite før du bruker Besremi

Bruk ikke Besremi

- dersom du er allergisk overfor ropeginterferon alfa-2b eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en sykdom i skjoldbruskkjertelen som ikke er kontrollert av legemidler.
- dersom du har eller har hatt alvorlige psykiske lidelser (som depresjon eller selvmordstanker eller hvis du har forsøkt å ta livet av deg).
- dersom du har eller nylig har hatt alvorlige hjerteproblemer (som hjerteinfarkt eller slag).
- dersom du har eller har hatt en autoimmun sykdom (som f.eks. revmatoid artritt, psoriasis eller inflammatorisk tarmsykdom).
- dersom du har gjennomgått en organtransplantasjon og du bruker legemidler som undertrykker immunsystemet.
- dersom du bruker telbivudin (et legemiddel som brukes til behandling av hepatitt B-infeksjon).
- dersom du har en avansert, ukontrollert leversykdom.
- dersom du har alvorlig nyresykdom (og mindre enn 15 % normal nyrefunksjon).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Besremi:

- dersom du har en sykdom i skjoldbruskkjertelen.
- dersom du har diabetes eller høyt blodtrykk – legen din kan be deg om å ta en øyeundersøkelse.

- dersom du har leverproblemer – du må ta blodprøver regelmessig for å kontrollere hvordan leveren virker hvis du er på langtidsbehandling med Besremi.
- dersom du har nyreproblemer.
- dersom du har psoriasis eller andre hudproblemer fordi de kan bli verre under behandling med Besremi.

Snakk med lege når du har begynt behandling med Besremi:

- dersom du utvikler symptomer på depresjon (som tristhet, motløshet eller selvmordstanker).
- dersom du utvikler tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som f.eks. pustevansker, pipende pust eller elveblest) mens du bruker Besremi – hvis dette er tilfellet må du oppsøke legehjelp øyeblikkelig.
- dersom du utvikler symptomer på en forkjølelse eller annen luftveisinfeksjon (som f.eks. pustevansker, hoste, feber og smerter i brystet).
- dersom du opplever endringer av synet – du må kontakte legen din og ta en øyeundersøkelse umiddelbart. Alvorlige øyeproblemer kan oppstå under behandling med Besremi. Legen din vil vanligvis kontrollere synet ditt før du begynner med behandling. Dersom du har helseproblemer som kan føre til øyeproblemer, som f.eks. diabetes eller høyt blodtrykk, bør legen din også kontrollere synet ditt under behandlingen. Dersom synet ditt forverrer seg, kan legen din bestemme at du skal avslutte behandlingen.

Lidelser i tenner og tannkjøtt, som kan medføre at du mister tenner, kan oppstå ved bruk av interferoner. Dessuten kan tørr munn skade tennene og slimhinnen i munnen under langtidsbehandling med Besremi. Du bør børste tennene grundig to ganger daglig og sørge for regelmessige tannundersøkelser.

Det vil ta en viss tid til du når din individuelle optimale dose med Besremi. Legen din vil avgjøre om det er nødvendig å behandle deg med et annet legemiddel for å oppnå en snarlig reduksjon av blodverdiene dine for å forhindre blodpropper og blødning.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom da det ikke foreligger tilgjengelig informasjon om bruken av Besremi i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Besremi

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk Besremi dersom du tar telbivudin (til behandling av hepatitt B) da kombinasjonen av disse legemidlene øker risikoen for perifer nevropati (nummenhet, stikking eller brennende følelser i armer og ben). Informer legen din hvis du blir behandlet med telbivudin.

Informér legen din, særlig dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- teofyllin (legemiddel til behandling av luftveissykdommer som f.eks. astma)
- metadon (et legemiddel til behandling av smerter eller opioidavhengighet)
- vortiooksetin eller risperidon (legemidler til behandling av psykiske lidelser)
- legemidler mot kreft som f.eks. slike som stopper eller reduserer veksthastigheten av bloddannende celler i benmargen (f.eks. hydroksykarmamid)
- legemidler som virker på sentralnervesystemet for å lindre smerter, hjelpe deg til å sove eller som har en beroligende effekt (f.eks. morfin, midazolam)

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Effekten av Besremi under graviditet er ikke kjent. Besremi anbefales ikke under graviditet. Dersom du er en fertil kvinne, vil legen din diskutere med deg om det bør brukes sikker prevensjon mens du blir behandlet med Besremi.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt Besremi utskilles i morsmelk. Legen din vil hjelpe deg med å avgjøre om du må slutte å amme når du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du føler deg svimmel, søvnig eller forvirret mens du bruker Besremi.

Besremi inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 5 mg benzylalkohol i hver 0,5 ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du er gravid eller ammer.
- dersom du har en nyre- eller leversykdom.

Dette er fordi store mengder med benzylalkohol kan samles opp i kroppen din og gi deg bivirkninger («metabolsk acidose»).

Besremi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. er tilnærmet «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Besremi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosen vil bli satt individuelt for deg av legen din i henhold til tilstanden din. Den vanlige startdosen med Besremi er 100 mikrogram annenhver uke. Legen din vil deretter øke dosen trinnvis og kan justere dosen din under behandlingen.

Legen din vil redusere startdosen din til 50 mikrogram dersom du har alvorlige nyreproblemer.

Dette legemidlet er til subkutan bruk, og dette betyr at det skal injiseres i vevet under huden. Det bør ikke injiseres i et område på kroppen der huden er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arrvev.

Dersom du skal injisere legemidlet selv, vil du få klare instruksjoner om hvordan det skal klargjøres og injiseres.

For å unngå å smitte andre med infeksjonssykdommer skal du aldri dele Besremi ferdigfylt penn med noen andre, selv om kanylen blir skiftet.

Opplysninger om klargjøring og injisering av Besremi er gitt i bruksanvisningen. Les den før du begynner å bruke Besremi.

Dersom du tar for mye av Besremi

Snakk med legen din så fort som mulig.

Dersom du har glemt å ta Besremi

Du bør injisere dosen med en gang du kommer på det. Men dersom det har gått mer enn 2 dager siden den glemte dosen, skal du hoppe over dosen og injisere den neste dosen etter skjemaet. Du må ikke injisere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med Besremi

Du må ikke avbryte behandlingen med Besremi uten først å snakke med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene under behandlingen med Besremi:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- endringer av hjerteslagene dine (når hjertet slår meget fort og ujevnt)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- selvmordsforsøk, tanke om å ta livet av seg selv
- synstap som kan være forårsaket av blødning på netthinnen (netthinnen er det lysfølsomme laget i øyet) eller av oppsamling av fett i eller under netthinnen

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- synstap som kan være forårsaket av skade på netthinnen (som f.eks. obstruksjon av blodkarene i øyet) eller skade på synsnerven

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- blindhet
- pusteproblemer, inkludert kortpustethet, hoste og brystmerter som kan være forårsaket av lungeinfiltrasjon, pneumoni (lungebetennelse), pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i blodkarene som frakter blod fra hjertet til lungene) og lungefibrose (en lungesykdom med arrdannelser i lungevevet)

Bivirkninger hvor hyppigheten ikke er kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- netthinnelesning (du kan oppleve øyeproblemer, inkludert synsendringer)

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reduksjon av antallet av en type hvite blodceller (kalles leukocytter) og reduksjon av blodcellene som leverer blodet (kalles blodplater)
- ledd- eller muskelsmerter
- influensalignende symptomer, tretthetsfølelse
- i blodprøver: økning av et enzym som heter gammaglutamyltransferase

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- luftveisinfeksjoner, rennende eller tett nese, soppinfeksjoner, influensa
- redusert antall eller størrelse på røde blodceller
- økning eller reduksjon av aktiviteten i skjoldbruskkjertelen (thyroidea), økning av thyroideastimulerende hormon, inflammasjon i skjoldbruskkjertelen
- økning av triglyserider (en type fettstoff) i blodet, nedsatt appetitt

- aggressiv atferd, depresjonsfølelse, angstfølelse, problemer med å falle i søvn eller med å sove hele natten uten oppvåkninger, svingninger i sinnsstemning, mangler fysisk energi og motivasjon
- hodepine, svimmelhet, redusert berøringssans, søvnighet, stikkende følelse og prikking
- tørre øyne
- skade på kapillærene (meget små blodkar) i kroppen
- pusteproblemer
- diaré, kvalme, abdominalsmerter eller ubehag i magen, forstoppelse, tørr munn
- leverproblemer, økning i visse leverenzymmer (vises på blodprøver)
- kløe, hårtap, utslett, rødhet i huden, psoriasis, tørr og flassete hud, akne, fortykkelse av det ytre laget av huden, økt svetting
- en lidelse som heter Sjögrens syndrom der kroppens immunsystem angriper kjertler som produserer væske (som f.eks. tårekjertler og spyttkjertler), artritt, smerter i armer og ben, skjelettsmerter, smertefull og plutselig stramming av en muskel
- feber, svakhetsfølelse, frysninger, generelle helseproblemer, irritasjon eller rødhet på injeksjonsstedet, vekttap
- på blodprøver: Antistoffer som blir produsert av kroppens immunsystem, økning av et enzym som heter laktatdehydrogenase

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- infeksjon og re-infeksjon med herpes eller bakterieinfeksjoner
- økning av antall blodplater
- autoimmun sykdom i skjoldbruskkjertelen, sarkoidose (områder med betent vev i ulike deler av kroppen)
- diabetes
- panikkanfall, hallusinasjoner (se, høre eller føle ting som ikke er der), stressfølelse, nervøsitet, manglende interesse for aktiviteter, mareritt, irritabilitet, forvirring
- skade på nervesystemet, migrene, psykisk lidelse, (helsetilstand som omfatter endringer av tankemønster, følelser eller atferd), visuelle eller sensoriske forstyrrelser, rystende hender
- ubehag i øyet, eksem på øyelokk
- hørselstap, ringing i ørene (tinnitus), vertigo (svimmelhet)
- hjertesykdommer som f.eks. hjerteblokk (en forstyrrelse av hjertets elektriske aktivitet), blodpropp i blodkarene i hjertet, lekkasje i aortaklaffen
- høyt blodtrykk, redusert blodgjennomstrømming til visse deler av kroppen, hematom (blodansamling under huden), hetetokter
- betennelse i lungevevet, hoste, neseblødning, sår hals
- betennelse i magen, lidelse i tarmveggen, luft i magen, fordøyelsesvansker, smertefullt å svelge, blødende tannkjøtt
- betennelse i leveren, skade på leveren, forstørret lever
- følsomhet overfor sollys, hudavskalling, neglesykdom
- muskelsvakhet, nakkesmerter, smerter i lysken
- betennelse i blæren, smertefull vannlating, økt vannlatingstrang, manglende evne til urinering
- seksuelle problemer
- smerte eller kløe på injeksjonsstedet, følsomhet overfor endringer i været
- ikke-akutt porfyri (en leversykdom der stoffer som kalles porfyriiner bygger seg opp i huden ved soleksponering og forårsaker lokal hudskade, som utslett, blemmer, sår eller ubehag)
- i blodprøver: økt urinsyre, antistoffer som er produsert av kroppens immunsystem mot røde blodceller

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- bipolar lidelse (stemningssvingninger med episoder med tristhet og opprømtet), mani (ekstrem opprømtet eller overdrevet entusiasme)
- kardiomyopati (sykdommer som påvirker hjertemuskelen), angina pectoris (alvorlig smerte i brystet som følge av blokkerte blodkar i hjertet)

- leversvikt

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- idiopatisk eller trombotisk trombocytopenisk purpura (økning i blåmerker, blødninger, redusert antall blodplater, anemi og ekstrem svakhet)
- myokardiskemi (redusert blodtilførsel til hjertemuskelen)

Bivirkninger hvor hyppigheten ikke er kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom (en sjelden sykdom som kan føre til tap av syn, hørsel og pigmentering av huden), alvorlig allergisk reaksjon
- misfarging av huden
- periodontale (påvirker tannkjøttet) og tannlidelser, endring av fargen på tungen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Besremi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og ytterkartongen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Etter åpning kan den ferdigfylte pennen oppbevares i maksimalt 30 dager i kjøleskap (2 °C–8 °C) når den oppbevares med pennehetten på og ligger i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke bruk dette legemidlet dersom du oppdager at den ferdigfylte pennen ser skadet ut, oppløsningen er grumset, har partikler eller flak eller har en annen farge enn fargeløs til blekgul.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Besremi

- Virkestoff er ropeginterferon alfa-2b.
Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram ropeginterferon alfa-2b, målt på proteinbasis, tilsvarende 500 mikrogram/ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol, vannfritt natriumacetat, konsentrert eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker. For benzylalkohol og natrium, se avsnitt 2 «Besremi inneholder benzylalkohol» og «Besremi inneholder natrium».

Hvordan Besremi ser ut og innholdet i pakningen

Besremi leveres som injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) i en ferdigfylt penn. Hver ferdigfylte penn inneholder 0,5 ml oppløsning. Besremi leveres i pakninger som inneholder:

- 1 ferdigfylt penn og 2 injeksjonskanyler (type: mylife Clickfine 8mm)
- 3 ferdigfylte penner og 6 injeksjonskanyler (type: mylife Clickfine 8mm)

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

Les nøye igjennom dette pakningsvedlegget før du bruker Besremi 250 mikrogram ferdigfylt penn. Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.

Legen din eller apoteket bør vise deg hvordan du skal bruke pennen.

Besremi 250 mikrogram ferdigfylt penn kan brukes til å injisere doser på 50, 100, 150, 200 og 250 mikrogram. Den samme pennen kan brukes to ganger til doser opptil 100 mikrogram. Legen vil fortelle deg hvilken dose du trenger. Skriv ned dato for injeksjon og dosen slik legen har fortalt deg. Dersom du trenger en dose på mer enn 250 mikrogram, må du ha to Besremi 250 mikrogram ferdigfylte penner. Du må bruke forskjellige injeksjonssteder for hver av de to pennene. Legen din eller apoteket vil forklare deg hvordan du skal bruke de to pennene.

Pennene skal oppbevares i ytterpakningen i kjøleskapet.

Ta pennen ut av kjøleskapet 15 minutter før injeksjonen slik at den når romtemperatur.

Finn et rolig område med godt lys for injeksjonen.

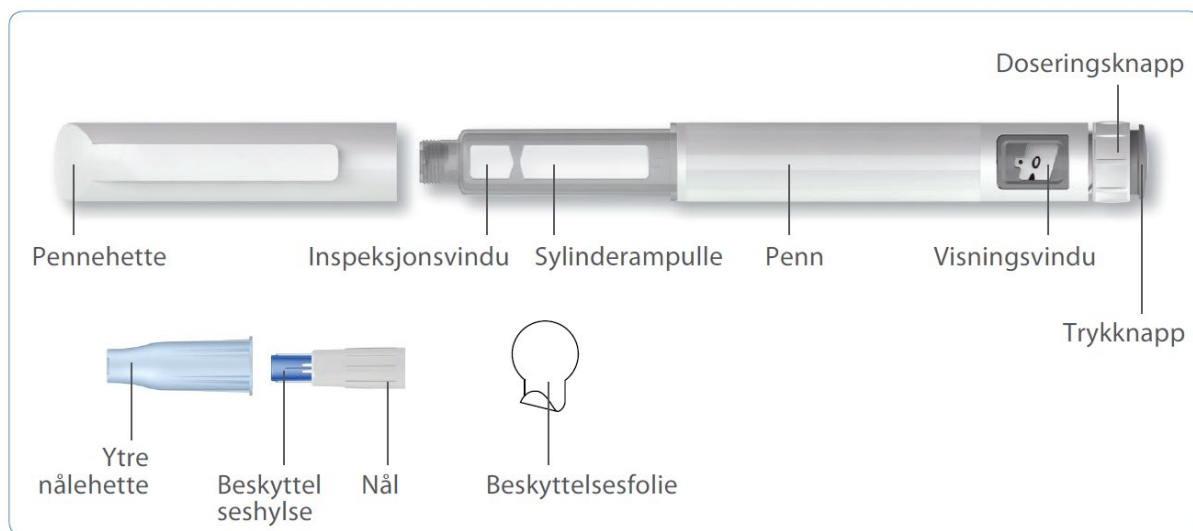
Du trenger følgende utstyr til injeksjonen:

- Besremi ferdigfylt penn
- Kanyle (Type: mylife Clickfine 8mm)
- Spritservietter (medfølger ikke)
- Valgfritt: Plaster (medfølger ikke)

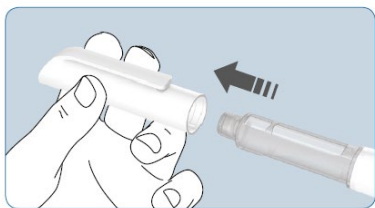
Besremi ferdigfylt penn leveres med to eller seks kanyler (avhengig av pakningsstørrelsen). Du skal alltid bruke en ny kanyle til hver injeksjon.

Ikke bruk pennen hvis den ser skadet ut. Dersom du under bruk av pennen får inntrykk av at du har skadet pennen (f.eks. mistet den i gulvet eller brukt for mye kraft), skal du ikke fortsette å bruke pennen. Finn en ny penn og start på nytt.

Beskrivelse av Besremi 250 mikrogram ferdigfylt penn

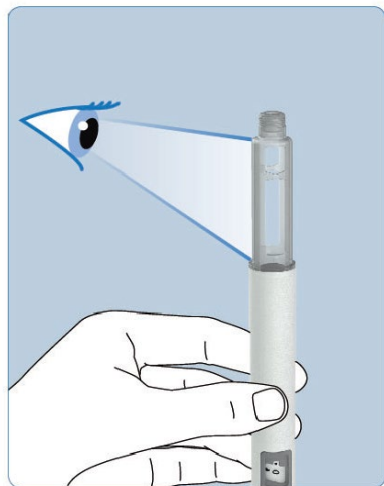


1



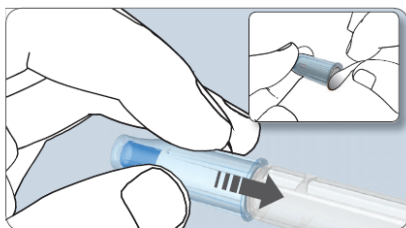
- Vask hendene før du bruker Besremi.
- Kontroller at pennens utløpsdato ikke er overskredet.
- Fjern hetten fra pennen.

2



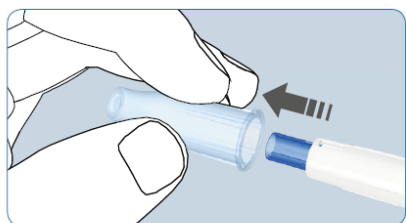
- Kontroller oppløsningen gjennom inspeksjonsvinduet på sidene av sylinderrampullen.
- Ikke bruk pennen dersom oppløsningen er grumset, har partikler eller flak eller har en annen farge enn fargeløs til blekgul.

3



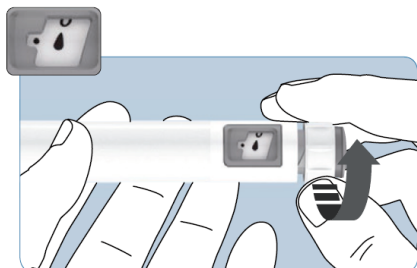
- Ta en ny kanyle og fjern beskyttelsesfolien.
- Plasser kanylen med den ytre nåleheten rett og sentralt plassert på pennen for å hindre at den bøyer seg eller får en knekk.
- Pass på at den sitter godt fast.

4



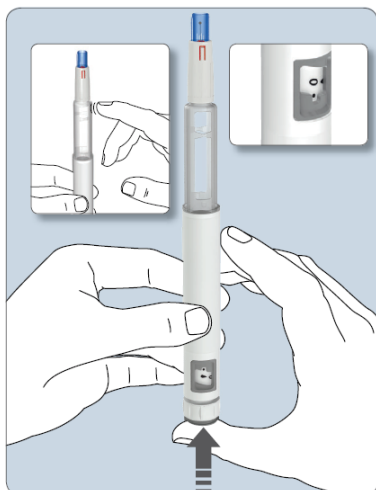
- Fjern den ytre nåleheten fra kanylen.
- Ikke sett den ytre nåleheten tilbake på kanylen før du har injisert legemidlet. Kanylespissen må aldri berøres.
- Dersom du har brukt din Besremi 250 mikrogram ferdigfylte penn én gang før og bruker den en gang til, kan du fortsette direkte til trinn 7.
- Dersom du bruker denne pennen for første gang, fortsett med klargjøring av pennen i trinn 5.

5



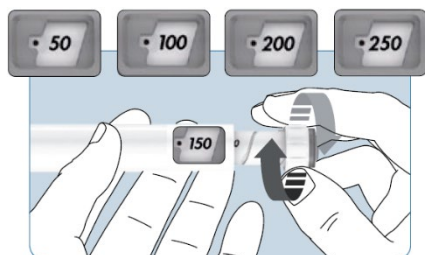
- Dersom du bruker denne pennen for første gang, klargjør pennen til injeksjon ved å vri på doseringsknappen inntil du ser ikonet med en «dråpe» og prikken i vinduet. Ikonet med en «dråpe» må ligge på linje med prikken i visningsvinduet.

6



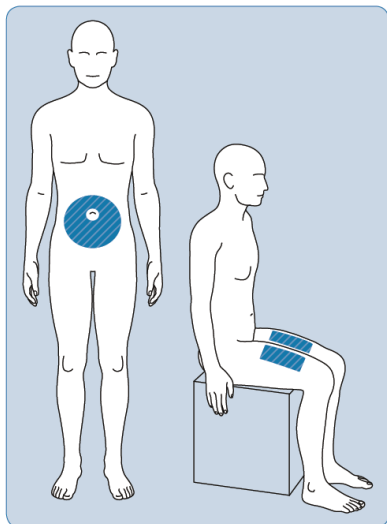
- Hold pennen med kanylen vendt oppover og pass på at visningsvinduet er vendt mot deg.
- Ikke pek kanylen mot ansiktet ditt eller noen annens ansikt.
- Knips forsiktig på pennen (sylinderampulleholderen) med fingrene slik at eventuelle luftbobler kan stige opp til toppen av sylinderampulleholderen.
- Trykk på trykknappen med tommelen til «0»-merket er på linje med prikken i visningsvinduet.
- Du vil se at vinduet endres mellom «dråpe»-ikonet og «0»-merket, og høre svakt klikk når knappen beveger seg.
- Du bør se en liten væskedråpe på kanylespissen.
- Dersom du ikke ser en liten væskedråpe på kanylespissen, gjenta trinn 5 og 6 opptil seks ganger til en dråpe kommer frem.
- Dersom du ikke ser en dråpe etter syvende forsøk, skal du rådføre deg med lege eller apotek.

7



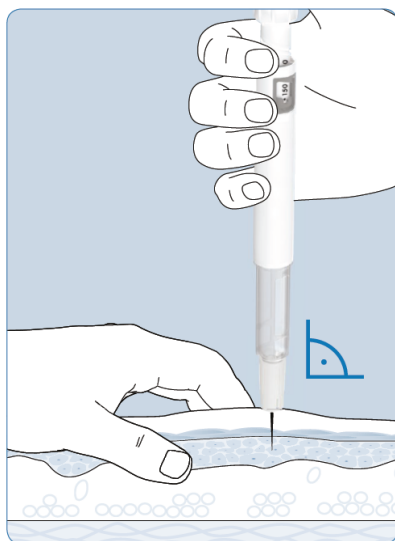
- Still inn dosen legen har rådet deg til ved å vri på doseringknappen til den forskrevne dosen er synlig. Den valgte dosen må være på linje med prikken og dosevisningsvinduet. Om nødvendig kan dosen korrigeres ved å vri på doseringknappen.
- Dersom du ikke klarer å nå frem til den ønskede doseinnstillingen ved å vri på doseringsknappen, kan det hende at pennen er tom for tilstrekkelig mengde legemiddel. Ikke bruk ytterligere kraft. Bruk en ny penn i stedet.

8



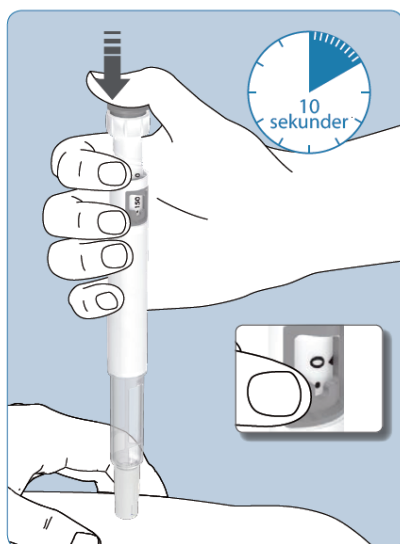
- Desinfiser huden på injeksjonsstedet med en spritserviett før injeksjonen.
- La området tørke før du injiserer legemidlet.
- Du må injisere legemidlet subkutant (under huden). Legen din vil fortelle deg hvor du må injisere det.
- Mulige injeksjonssteder er magen (mer enn 5 centimeter unna navlen) eller låret.
- Dersom du trenger to penner, bruk et annet injeksjonssted for den andre pennen (f.eks. høyre og venstre siden av magen eller høyre og venstre lår).
- Ikke injiser i hud som på noen måte er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arrvev.

9



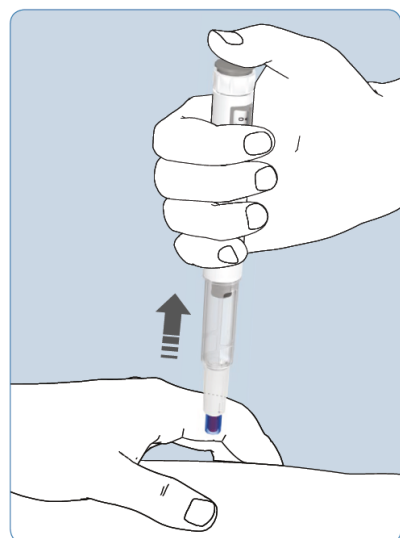
- Hold pennen slik at visningsvinduet og etiketten er synlige under injeksjonen.
- Lag en hudfold ved å klype huden med tommel og pekefinger.
Sett kanylen med forsiktig press inn i 90 graders vinkel til den blå beskyttelseshylsen på kanylen ikke lenger er synlig.

10



- Trykk trykknappen helt inn til «0»-merket er på linje med prikken i visningsvinduet.
- De svake klikkelydene vil opphøre når injeksjonene er fullført.
- Hold trykknappen nede og vent i minst 10 sekunder før du fjerner kanylen. Du må ikke løfte eller bevege pennen under injeksjonen.

11

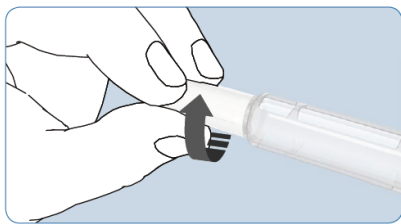


- Fjern kanylen forsiktig fra huden.
- Hold injeksjonsstedet rent til det lille injeksjonssåret har lukket seg. Om nødvendig kan du sette på et plaster.

Merk:

- Den blå beskyttelseshylsen låses automatisk, og den røde låseindikatoren som nå er synlig, dekker kanylen slik at du er beskyttet. Hvis dette ikke er tilfellet, spør legen eller apoteket.
- Etter at kanylen er tatt ut, kan du kanskje fortsatt se en liten væskedråpe på huden. Det er normalt at det sitter en liten dråpe på huden, og det betyr ikke at du er underdosert.

12



- Skru kanylen av pennen og kast den på en forsvarlig måte.

-
- Sett hetten godt på pennen igjen.

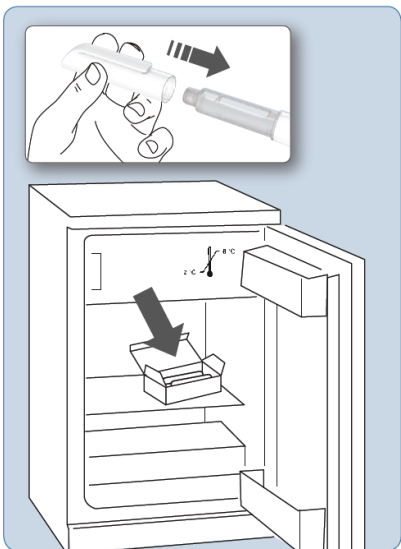
Gjenbruk av pennen:

- Legen din vil fortelle deg om du kan bruke pennen til én injeksjon til. Hvis dette er tilfelle, skal du legge pennen tilbake i ytterpakningen og oppbevare den i kjøleskap til neste gang du skal bruke den. Pennen skal ikke brukes, senere enn 30 dager etter anbrudd.

Avhending av pennen og kanylen:

- Kast pennen og kanylen etter bruk i henhold til lokale forskrifter eller slik legen eller apoteket har gitt deg beskjed om.

13



Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt penn ropeginterferon alfa-2b

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Besremi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Besremi
3. Hvordan du bruker Besremi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Besremi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Besremi er og hva det brukes mot

Besremi inneholder virkestoffet ropeginterferon alfa-2b, som tilhører en gruppe av legemidler som kalles interferoner. Interferoner produseres av immunsystemet for å blokkere veksten av kreftceller.

Besremi brukes som monoterapi for behandling av polycytemia vera hos voksne. Polycytemia vera er en type kreft der benmargen produserer for mange røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (celler som hjelper til med levringen av blodet).

2. Hva du må vite før du bruker Besremi

Bruk ikke Besremi:

- dersom du er allergisk overfor ropeginterferon alfa-2b eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en sykdom i skjoldbruskkjertelen som ikke er kontrollert av legemidler.
- dersom du har eller har hatt alvorlige psykiske lidelser (som depresjon eller selvmordstanker eller hvis du har forsøkt å ta livet av deg).
- dersom du har eller nylig har hatt alvorlige hjerteproblemer (som hjerteinfarkt eller slag).
- dersom du har eller har hatt en autoimmun sykdom (som f.eks. revmatoid artritt, psoriasis eller inflammatorisk tarmsykdom).
- dersom du har gjennomgått en organtransplantasjon og du bruker legemidler som undertrykker immunsystemet.
- dersom du bruker telbivudin (et legemiddel som brukes til behandling av hepatitt B-infeksjon).
- dersom du har en avansert, ukontrollert leversykdom.
- dersom du har alvorlig nyresykdom (og mindre enn 15 % normal nyrefunksjon).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Besremi:

- dersom du har en sykdom i skjoldbruskkjertelen.
- dersom du har diabetes eller høyt blodtrykk – legen din kan be deg om å ta en øyeundersøkelse.
- dersom du har leverproblemer – du må ta blodprøver regelmessig for å kontrollere hvordan leveren virker hvis du er på langtidsbehandling med Besremi.

- dersom du har nyreproblemer.
- dersom du har psoriasis eller andre hudproblemer fordi de kan bli verre under behandling med Besremi.

Snakk med lege når du har begynt behandling med Besremi:

- dersom du utvikler symptomer på depresjon (som tristhet, motløshet eller selvmordstanker).
- dersom du utvikler tegn på en alvorlig allergisk reaksjon (som f.eks. pustevansker, pipende pust eller elveblest) mens du bruker Besremi – hvis dette er tilfellet må du oppsøke legehjelp øyeblikkelig.
- dersom du utvikler symptomer på en forkjølelse eller annen luftveisinfeksjon (som f.eks. pustevansker, hoste, feber og smerter i brystet).
- dersom du opplever endringer av synet – du må kontakte legen din og ta en øyeundersøkelse umiddelbart. Alvorlige øyeproblemer kan oppstå under behandling med Besremi. Legen din vil vanligvis kontrollere synet ditt før du begynner med behandling. Dersom du har helseproblemer som kan føre til øyeproblemer, som f.eks. diabetes eller høyt blodtrykk, bør legen din også kontrollere synet ditt under behandlingen. Dersom synet ditt forverrer seg, kan legen din bestemme at du skal avslutte behandlingen.

Lidelser i tenner og tannkjøtt, som kan medføre at du mister tenner, kan oppstå ved bruk av interferoner. Dessuten kan tørr munn skade tennene og slimhinnen i munnen under langtidsbehandling med Besremi. Du bør børste tennene grundig to ganger daglig og sørge for regelmessige tannundersøkelser.

Det vil ta en viss tid til du når din individuelle optimale dose med Besremi. Legen din vil avgjøre om det er nødvendig å behandle deg med et annet legemiddel for å oppnå en snarlig reduksjon av blodverdiene dine for å forhindre blodpropper og blødning.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom da det ikke foreligger tilgjengelig informasjon om bruken av Besremi i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Besremi

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk Besremi dersom du tar telbivudin (til behandling av hepatitt B) da kombinasjonen av disse legemidlene øker risikoen for perifer nevropati (nummenhet, stikking eller brennende følelser i armer og ben). Informer legen din hvis du blir behandlet med telbivudin.

Informér legen din, særlig dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- teofyllin (legemiddel til behandling av luftveissykdommer som f.eks. astma)
- metadon (et legemiddel til behandling av smerter eller opioidavhengighet)
- vortiooksetin eller risperidon (legemidler til behandling av psykiske lidelser)
- legemidler mot kreft som f.eks. slike som stopper eller reduserer veksthastigheten av bloddannende celler i benmargen (f.eks. hydroksykarmamid)
- legemidler som virker på sentralnervesystemet for å lindre smerter, hjelpe deg til å sove eller som har en beroligende effekt (f.eks. morfin, midazolam)

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Effekten av Besremi under graviditet er ikke kjent. Besremi anbefales ikke under graviditet. Dersom du er en fertil kvinne, vil legen din diskutere med deg om det bør brukes sikker prevensjon mens du blir behandlet med Besremi.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt Besremi utskilles i morsmelk. Legen din vil hjelpe deg med å avgjøre om du må slutte å amme når du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du føler deg svimmel, søvnig eller forvirret mens du bruker Besremi.

Besremi inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 5 mg benzylalkohol i hver 0,5 ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du er gravid eller ammer.
- dersom du har en nyre- eller leversykdom.

Dette er fordi store mengder med benzylalkohol kan samles opp i kroppen din og gi deg bivirkninger («metabolsk acidose»).

Besremi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs. er tilnærmet «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Besremi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosen vil bli satt individuelt for deg av legen din i henhold til tilstanden din. Den vanlige startdosen med Besremi er 100 mikrogram annenhver uke. Legen din vil deretter øke dosen trinnvis og kan justere dosen din under behandlingen.

Legen din vil redusere startdosen din til 50 mikrogram dersom du har alvorlige nyreproblemer.

Dette legemidlet er til subkutan bruk, og dette betyr at det skal injiseres i vevet under huden. Det bør ikke injiseres i et område på kroppen der huden er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arrvev.

Dersom du skal injisere legemidlet selv, vil du få klare instruksjoner om hvordan det skal klargjøres og injiseres.

For å unngå å smitte andre med infeksjonssykdommer skal du aldri dele Besremi ferdigfylt penn med noen andre, selv om kanylen blir skiftet.

Opplysninger om klargjøring og injisering av Besremi er gitt i bruksanvisningen. Les den før du begynner å bruke Besremi.

Dersom du tar for mye av Besremi

Snakk med legen din så fort som mulig.

Dersom du har glemt å ta Besremi

Du bør injisere dosen med en gang du kommer på det. Men dersom det har gått mer enn 2 dager siden den glemte dosen, skal du hoppe over dosen og injisere den neste dosen etter skjemaet. Du må ikke injisere en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med Besremi

Du må ikke avbryte behandlingen med Besremi uten først å snakke med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene under behandlingen med Besremi:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- endringer av hjerteslagene dine (når hjertet slår meget fort og ujevnt)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- selvmordsforsøk, tanke om å ta livet av seg selv
- synstap som kan være forårsaket av blødning på netthinnen (netthinnen er det lysfølsomme laget i øyet) eller av oppsamling av fett i eller under netthinnen

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer):

- synstap som kan være forårsaket av skade på netthinnen (som f.eks. obstruksjon av blodkarene i øyet) eller skade på synsnerven

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- blindhet
- pusteproblemer, inkludert kortpustethet, hoste og brystmerter som kan være forårsaket av lungeinfiltrasjon, pneumoni (lungebetennelse), pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i blodkarene som frakter blod fra hjertet til lungene) og lungefibrose (en lungesykdom med arrdannelser i lungevevet)

Bivirkninger hvor hyppigheten ikke er kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- netthinneløsning (du kan oppleve øye problemer, inkludert synsendringer)

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- reduksjon av antallet av en type hvite blodceller (kalles leukocytter) og reduksjon av blodcellene som leverer blodet (kalles blodplater)
- ledd- eller muskelsmerter
- influensalignende symptomer, tretthetsfølelse
- i blodprøver: økning av et enzym som heter gammaglutamyltransferase

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- luftveisinfeksjoner, rennende eller tett nese, soppinfeksjoner, influensa
- redusert antall eller størrelse på røde blodceller
- økning eller reduksjon av aktiviteten i skjoldbruskkjertelen (thyroidea), økning av thyroideastimulerende hormon, inflammasjon i skjoldbruskkjertelen
- økning av triglyserider (en type fettstoff) i blodet, nedsatt appetitt
- aggressiv atferd, depresjonsfølelse, angstfølelse, problemer med å falle i søvn eller med å sove hele natten uten oppvåkninger, svingninger i sinnsstemning, mangler fysisk energi og motivasjon
- hodepine, svimmelhet, redusert berøringssans, søvnighet, stikkende følelse og prikking
- tørre øyne

- skade på kapillærene (meget små blodkar) i kroppen
- pusteproblemer
- diaré, kvalme, abdominalsmerter eller ubehag i magen, forstoppelse, tørr munn
- leverproblemer, økning i visse leverenzymmer (vises på blodprøver)
- kløe, hårtap, utslett, rødhet i huden, psoriasis, tørr og flassehud, akne, fortykkelse av det ytre laget av huden, økt svetting
- en lidelse som heter Sjögrens syndrom der kroppens immunsystem angriper kjertler som produserer væske (som f.eks. tårekjertler og spyttkjertler), artritt, smerter i armer og ben, skjelettsmerter, smertefull og plutselig stramming av en muskel
- feber, svakhetsfølelse, frysninger, generelle helseproblemer, irritasjon eller rødhet på injeksjonsstedet, synkende kroppsvekt
- på blodprøver: Antistoffer som blir produsert av kroppens immunsystem, økning av et enzym som heter laktatdehydrogenase

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- infeksjon og re-infeksjon med herpes eller bakterieinfeksjoner
- økning av antall blodplater
- autoimmun sykdom i skjoldbruskkjertelen, sarkoidose (områder med betent vev i ulike deler av kroppen)
- diabetes
- panikkanfall, hallusinasjoner (se, høre eller føle ting som ikke er der), stressfølelse, nervøsitet, manglende interesse for aktiviteter, mareritt, irritabilitet, forvirring
- skade på nervesystemet, migrene, psykisk lidelse, (helsetilstand som omfatter endringer av tankemønster, følelser eller atferd), visuelle eller sensoriske forstyrrelser, rystende hender
- ubehag i øyet, eksem på øyelokk
- hørselstap, ringing i ørene (tinnitus), vertigo (svimmelhet)
- hjertesykdommer som f.eks. hjerteblokk (en forstyrrelse av hjertets elektriske aktivitet), blodpropp i blodkarene i hjertet, lekkasje i aortaklaffen
- høyt blodtrykk, redusert blodgjennomstrømming til visse deler av kroppen, hematom (blodansamling under huden), hetetokter
- betennelse i lungevevet, hoste, neseblødning, sår hals
- betennelse i magen, lidelse i tarmveggen, luft i magen, fordøyelsesvansker, smertefullt å svelge, blødende tannkjøtt
- betennelse i leveren, skade på leveren, forstørret lever
- følsomhet overfor sollys, hudavskalling, neglesykdom
- muskelsvakhet, nakkesmerter, smerter i lysken
- betennelse i blæren, smertefull vannlating, økt vannlatingstrang, manglende evne til uriner
- seksuelle problemer
- smerte eller kløe på injeksjonsstedet, følsomhet overfor endringer i været
- ikke-akutt porfyri (en leversykdom der stoffer som kalles porfyriener bygger seg opp i huden og forårsaker lokal hudskade, som utslett, blemmer, sår eller ubehag, ved soleksponering)
- i blodprøver: økt urinsyre, antistoffer som er produsert av kroppens immunsystem mot røde blodceller

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- bipolar lidelse (stemningssvingninger med episoder med tristhet og opprømtet), mani (ekstrem opprømtet eller overdrevet entusiasme)
- kardiomyopati (sykdommer som påvirker hjertemuskelen), angina pectoris (alvorlig smerte i brystet som følge av blokkerte blodkar i hjertet)
- leversvikt

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer):

- idiopatisk eller trombotisk trombocytopenisk purpura (økning i blåmerker, blødninger, redusert antall blodplater, anemi og ekstrem svakhet)
- myokardiskemi (redusert blodtilførsel til hjertemuskelen)

Bivirkninger hvor hyppigheten ikke er kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Vogt-Koyanagi-Haradas sykdom (en sjelden sykdom som kan føre til tap av syn, hørsel og pigmentering av huden), alvorlig allergisk reaksjon
- misfarging av huden
- periodontale (påvirker tannkjøttet) og tannlidelser, endring av fargen på tungen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Besremi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og ytterkartongen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Etter åpning kan den ferdigfylte pennen oppbevares i maksimalt 30 dager i kjøleskap (2 °C–8 °C) når den oppbevares med pennehetten på og ligger i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

Ikke bruk dette legemidlet dersom du oppdager at den ferdigfylte pennen ser skadet ut, oppløsningen er grumset, har partikler eller flak eller har en annen farge enn fargeløs til blekgul.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Besremi

- Virkestoff er ropeginterferon alfa-2b.
Hver ferdigfylte penn med 0,5 ml oppløsning inneholder 500 mikrogram ropeginterferon alfa-2b, målt på proteinbasis, tilsvarende 1000 mikrogram/ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, polysorbat 80, benzylalkohol, vannfritt natriumacetat, konsentrert eddiksyre og vann til injeksjonsvæsker. For benzylalkohol og natrium, se avsnitt 2 «Besremi inneholder benzylalkohol» og «Besremi inneholder natrium».

Hvordan Besremi ser ut og innholdet i pakningen

Besremi leveres som injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon) i en ferdigfylt penn. Hver ferdigfylt penn inneholder 0,5 ml oppløsning. Besremi leveres i pakninger som inneholder 1 ferdigfylt penn og 2 injeksjonskanyler (type: mylife Clickfine 8mm).

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning

Les nøye igjennom dette pakningsvedlegget før du bruker Besremi 500 mikrogram ferdigfylt penn. Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.

Legen din eller apoteket bør vise deg hvordan du skal bruke pennen.

Besremi 500 mikrogram ferdigfylt penn kan brukes til å injisere doser på 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 og 500 mikrogram. Den samme pennen kan brukes to ganger til doser opptil 250 mikrogram.

Legen vil fortelle deg hvilken dose du trenger. Skriv ned dato for injeksjon og dosen slik legen har fortalt deg.

Pennene skal oppbevares i ytterpakningen i kjøleskapet.

Ta pennen ut av kjøleskapet 15 minutter før injeksjonen slik at den når romtemperatur.

Finn et rolig område med godt lys for injeksjonen.

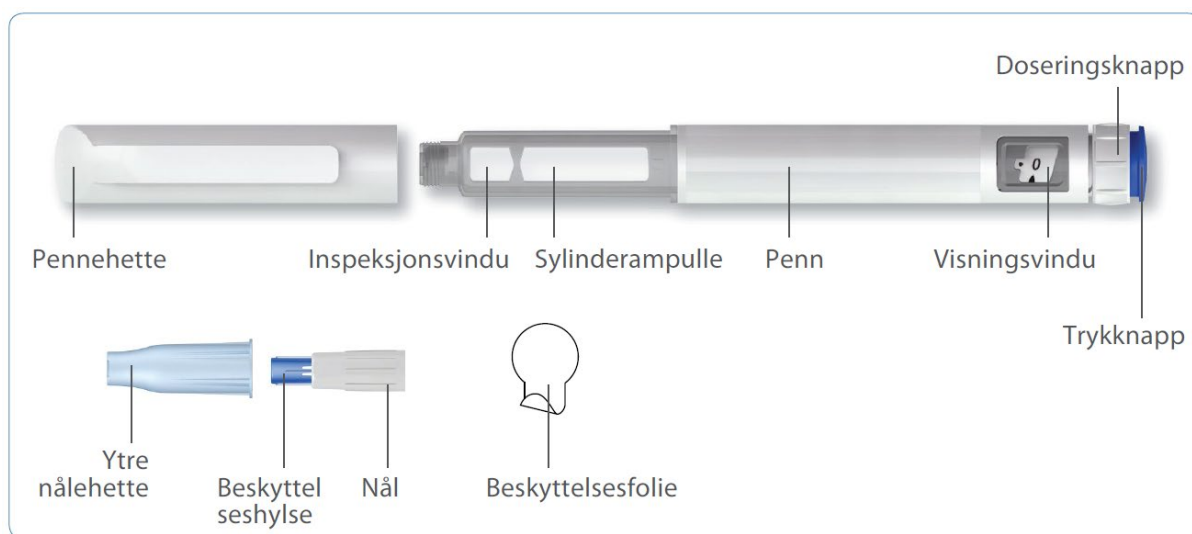
Du trenger følgende utstyr til injeksjonen:

- Besremi ferdigfylt penn
- Kanyle (Type: mylife Clickfine 8mm)
- Spritservietter (medfølger ikke)
- Valgfritt: Plaster (medfølger ikke)

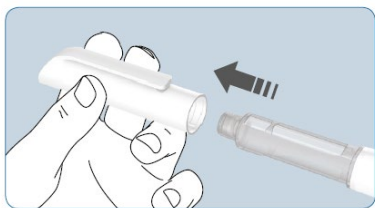
Besremi ferdigfylt penn leveres med to kanyler. Du skal alltid bruke en ny kanyle til hver injeksjon.

Ikke bruk pennen hvis den ser skadet ut. Dersom du under bruk av pennen får inntrykk av at du har skadet pennen (f.eks. mistet den i gulvet eller brukt for mye kraft), skal du ikke fortsette å bruke pennen. Finn en ny penn og start på nytt.

Beskrivelse av Besremi 500 mikrogram ferdigfylt penn

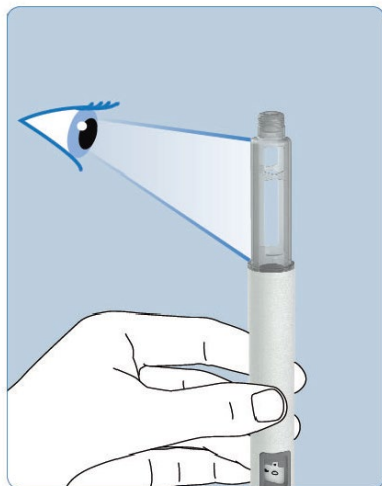


1



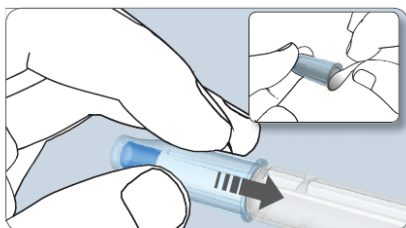
- Vask hendene før du bruker Besremi.
- Kontroller at pennens utløpsdato ikke er overskredet før du begynner.
- Fjern hetten fra pennen.

2



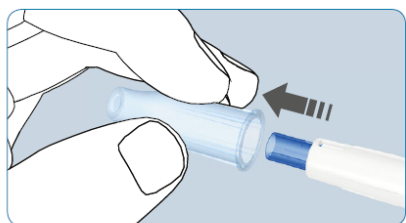
- Kontroller oppløsningen gjennom inspeksjonsvinduet på sidene av sylinderpullen.
- Ikke bruk pennen dersom oppløsningen er grumset, har partikler eller flak eller har en annen farge enn fargeløs til blekgul.

3



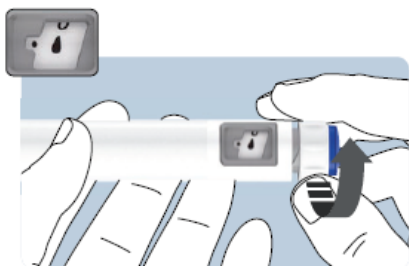
- Ta en ny kanyle og fjern beskyttelsesfolien.
- Plasser kanylen med den ytre kanylehetten rett og sentralt plassert på pennen for å hindre at den bøyer seg eller får en knekk.
- Pass på at den sitter godt fast.

4



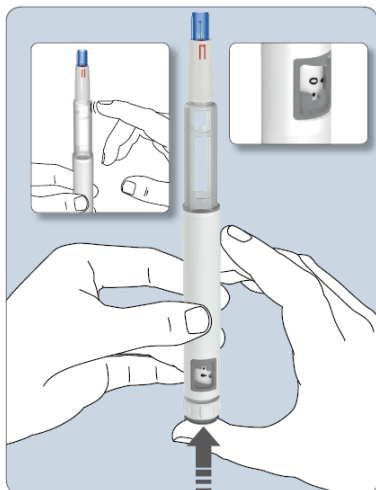
- Fjern den ytre nålehetten fra kanylen.
- Ikke sett den ytre nålehetten tilbake på kanylen før etter at du har injisert legemidlet.
- Kanylespissen må aldri berøres.
- Dersom du har brukt din Besremi 500 mikrogram ferdigfylte penn én gang før, kan du fortsette med trinn 7.
- Dersom du bruker denne pennen for første gang, fortsett med klargjøring av pennen i trinn 5.

5



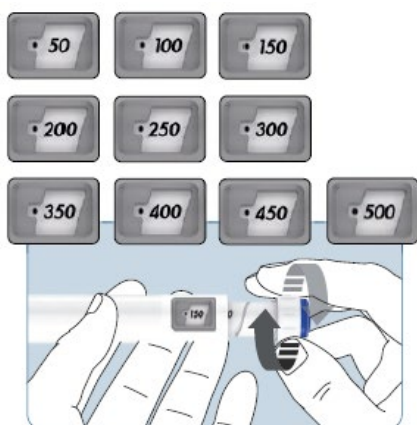
- Dersom du bruker pennen din for første gang, klargjør pennen for injeksjon ved å vri på doseringsknappen inntil du ser ikonet med en «dråpe» og prikken i vinduet. «Dråpe»-ikonet må ligge på linje med prikken i visningsvinduet.

6



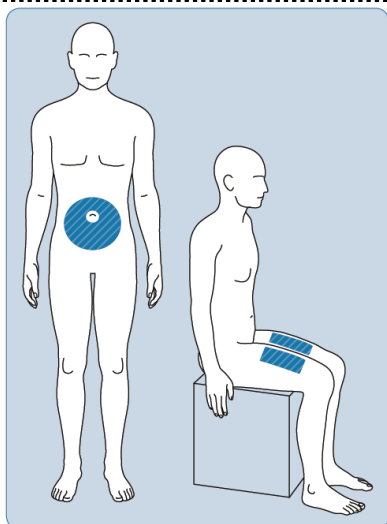
- Hold pennen med kanylen vendt oppover og pass på at visningsvinduet er vendt mot deg..
- Ikke pek kanylen mot ansiktet ditt eller noen annens ansikt.
- Knips forsiktig på pennen (sylinderampulleholderen) med fingrene slik at eventuelle luftbobler kan stige opp til toppen av sylinderampulleholderen.
- Trykk på trykknappen med tommelen til «0»-merket er på linje med prikken i visningsvinduet. Du vil se at vinduet endres mellom «dråpe»-ikonet og «0»-merket, og høre svake klikk når knappen beveger seg.
- Du bør se en liten væskedråpe på kanylespissen.
- Dersom du ikke ser en liten væskedråpe på kanylespissen, gjenta trinn 5 og 6 opptil seks ganger til en dråpe kommer frem.
- Dersom du ikke ser en dråpe etter syvende forsøk, skal du rådføre deg med lege eller apotek.

7



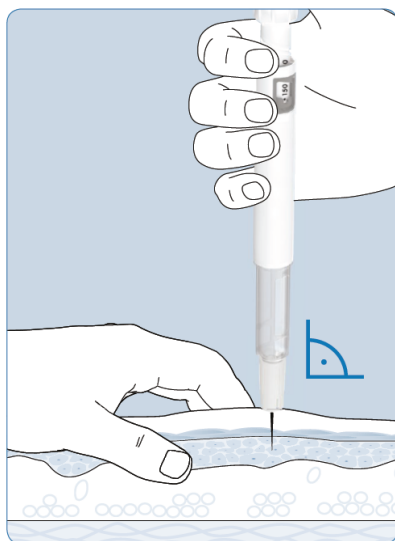
- Still inn dosen legen har gitt deg råd om ved å vri på doseringknappen til den forskrevne dosen er synlig. Den valgte dosen må være på linje med prikken og dosevisningsvinduet. Om nødvendig kan dosen korrigeres ved å vri på doseringsknappen.
- Dersom du ikke klarer å nå frem til den ønskede doseinnstillingen ved å vri på doseringsknappen, kan det hende at pennen er tom for tilstrekkelig mengde legemiddel. Ikke bruk ytterligere kraft. Bruk en ny penn i stedet.

8



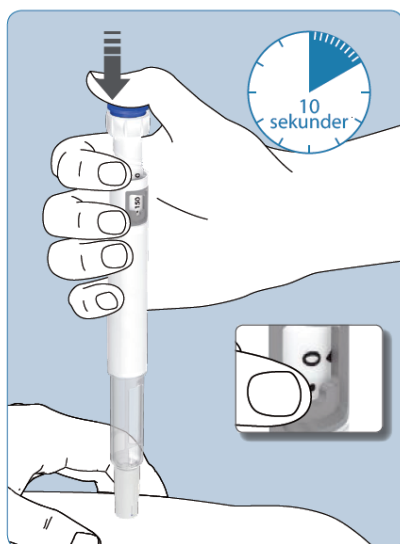
- Desinfiser huden på injeksjonsstedet med en spritserviett før injeksjonen.
- Lå området tørke før du injiserer legemidlet.
- Du må injisere legemidlet subkutant (under huden). Legen din vil fortelle deg hvor du må injisere det.
- Mulige injeksjonssteder er magen (mer enn 5 centimeter unna navlen) eller låret.
- Dersom du trenger to penner, må du bruke forskjellige injeksjonssteder for hver penn (f.eks. høyre og venstre side av magen eller høyre og venstre lår).
- Ikke injiser i hud som på noen måte er irritert, rød, har blåmerker, er infisert eller har arrvev.

9



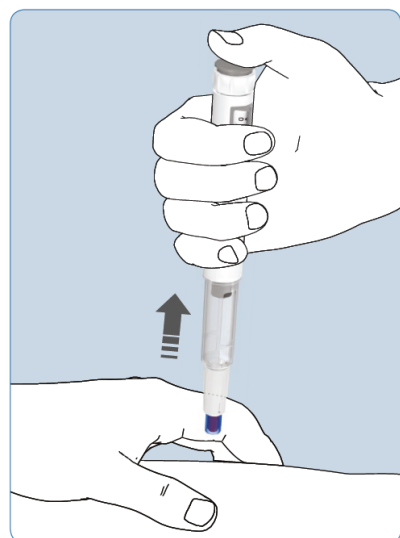
- Hold pennen slik at visningsvinduet og etiketten er synlige under injeksjonen.
- Lag en hudfold ved å klype huden med tommel og pekefinger.
- Sett kanylen med forsiktig press inn i 90 graders vinkel til den blå beskyttelseshylsen på kanylen ikke lenger er synlig.

10



- Trykk trykknappen helt inn til «0»-merket er på linje med prikken i visningsvinduet.
- De svake klikkelydene vil opphøre når injeksjonene er fullført.
- Hold trykknappen nede og vent i minst 10 sekunder før du fjerner kanylen.
- Du må ikke løfte eller bevege pennen under injeksjonen.

11

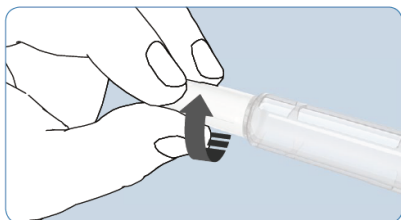


- Fjern kanylen forsiktig fra huden.
- Hold injeksjonsstedet rent til det lille injeksjonssåret har lukket seg. Om nødvendig kan du sette på et plaster.

Merk:

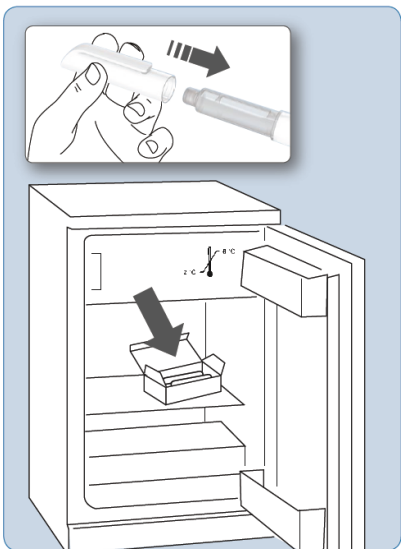
- Den blå beskyttelseshylsen låses automatisk, og den røde låsindikatoren som nå er synlig, dekker kanylen slik at du er beskyttet. Hvis dette ikke er tilfellet, spør legen eller farmasøyten.
- Etter at kanylen er tatt ut, kan du kanskje fortsatt se en liten væskedråpe på huden etter at du har fjernet kanylen. Det er normalt at det sitter en liten dråpe på huden, og det betyr ikke at du er underdosert.

12



- Skru kanylen av pennen og kast den på en forsvarlig måte.

13



- Sett hetten godt på pennen igjen.

Gjenbruk av pennen:

- Legen din vil fortelle deg om du kan bruke pennen til én injeksjon til. Hvis dette er tilfelle, skal du legge pennen tilbake i ytterpakningen og oppbevare den i kjøleskap til neste gang du skal bruke den. Pennen skal ikke brukes, senere enn 30 dager etter anbrudd.

Avhending av pennen og kanylen:

- Kast pennen og kanylen etter bruk i henhold til lokale forskrifter eller slik legen eller apoteket har fortalt deg.