

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Besremi 250 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

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

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

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

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

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

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

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (wstrzyknięcie).

Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie

### *Faza dostosowania dawki*

Dawka jest dostosowywana indywidualnie dla każdego pacjenta począwszy od zalecanej dawki 100 mikrogramów (lub 50 mikrogramów u pacjentów otrzymujących inne leczenie cytoredukcyjne). Dawkę należy stopniowo zwiększać o 50 mikrogramów co dwa tygodnie (przy jednoczesnym, stopniowym zmniejszaniu innego leczenia cytoredukcyjnego, jeżeli jest to uzasadnione) aż do osiągnięcia stabilizacji parametrów hematologicznych (hematokryt <45%, płytki krwi <400 x 10<sup>9</sup>/l i leukocyty <10 x 10<sup>9</sup>/l). Maksymalna zalecana dawka pojedyncza wynosi 500 mikrogramów wstrzykiwana co dwa tygodnie. Konieczna może okazać się flebotomia jako leczenie doraźne w celu unormowania nadmiernej lepkości krwi.

### *Faza podtrzymania dawki*

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

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

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

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Osoby z otyłością lub niedowagą*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

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

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

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

#### Etap dostosowania dawki

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

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

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

#### Układ endokrynologiczny

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

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

#### Ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

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

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

#### Układ sercowo-naczyniowy

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

#### Układ oddechowy

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

#### Narząd wzroku

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

### Ostra nadwrażliwość

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

### Czynność wątroby

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

U pacjentów leczonych ropeginterferonem alfa-2b obserwowano zwiększenie aktywności ALT ( $\geq 3$ -krotnie ponad górny limit normy), AST ( $\geq 3$ -krotnie ponad górny limit normy) i GGT ( $\geq 3$ -krotnie ponad górny limit normy) oraz wzrost stężenia bilirubiny ( $> 2$ -krotnie ponad górny limit normy). Zmiany te miały przeważnie charakter przejściowy i występowały w pierwszym roku leczenia. U pacjentów przewlekłe leczonych ropeginterferonem alfa-2b, zgłaszano zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8). U pacjentów długotrwale leczonych ropeginterferonem alfa-2b należy regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych i czynność wątroby. Leczenie ropeginterferonem alfa-2b należy przerwać, jeżeli, mimo zmniejszenia dawki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych postępuje i jest klinicznie istotny. U pacjentów, u których w trakcie leczenia pojawią się objawy zaburzeń czynności wątroby, należy przerwać stosowanie ropeginterferonu alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b jest przeciwwskazany u chorych z niewyrównaną marskością wątroby (patrz punkt 4.3).

### Czynność nerek

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

### Zaburzenia zębów i przyzębia

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

### Zaburzenia skóry

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

### Substancje pomocnicze

Produkt Besremi zawiera alkohol benzylowy.

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

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

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

##### Ciąża

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

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

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

##### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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



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

<sup>#</sup>Działanie niepożądane zgłoszone w trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi zawierającymi interferon alfa.

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

\*\*Np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy lub anafilaksja.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Najczęściej występujące działania niepożądane*

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

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

NDL > 10% ZT	n (%) n = 178	IR	Stopień nasilenia według CTCAE $\geq 3$ n (%)	Zmniejsze nie dawki n (%)	Wstrzymani e stosowania leku n (%)	Przerwanie leczenia n (%)	Ustąpienie n (%)
Leukopenia	36 (20,2%)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.z.	8 (22,2)
Małopłytkowość	33 (18,5%)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.z.	6 (18,2)

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

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

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

n (%) - liczba i odsetek pacjentów z danym działaniem niepożądanym

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Zaburzenia żołądka i jelit zgłaszano w trakcie stosowania innych produktów leczniczych zawierających interferon alfa oraz u 15,7% pacjentów stosujących ropeginterferon alfa-2b.

Najczęstsze zaburzenia żołądka i jelit zgłaszane w tych badaniach to biegunka (5,1%; częstość wystąpienia: 2,8 [zdarzeń/100 pacjentów na rok]) i nudności (4,5%; częstość wystąpienia: 1,2 [zdarzeń/100 pacjentów na rok]).

#### *OUN*

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

#### *Układ sercowo-naczyniowy*

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

#### *Układ oddechowy*

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

#### *Narząd wzroku*

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### 4.9 Przedawkowanie

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

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

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

#### Mechanizm działania

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

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

	<b>Grupa leczona ropeginterferonem alfa-2b (n = 127)</b>	<b>Grupa kontrolna  (n = 127)</b>
<b>Wiek Lata*</b>	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10

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

\*średnie wartości ±SD.

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

Odpowiedź na leczenie ropeginterferonem alfa-2b (zdefiniowana jako hematokryt <45% bez flebotomii [co najmniej 3 miesiące od ostatniej flebotomii], płytki krwi <400 x 10<sup>9</sup>/l i leukocyty <10 x 10<sup>9</sup>/l po 12 miesiącach leczenia) wyniosła 43,1% [53/123 pacjentów] po 12 miesiącach leczenia.

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

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

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

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

<b>i poprawa objawów choroby<sup>b</sup></b>				
--	--	--	--	--

<sup>a</sup> zdefiniowane jako hematokryt <45% bez flebotomii (co najmniej 3 miesiące od ostatniej flebotomii), płytki krwi <400 x 10<sup>9</sup>/l i leukocyty <10 x 10<sup>9</sup>/l.

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

<sup>1</sup> 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

<sup>2</sup> 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 24-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

<sup>3</sup> 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 60-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

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

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

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

<sup>1</sup> 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

<sup>2</sup> 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 24-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

<sup>3</sup> 12-miesięczny okres leczenia w trakcie badania PROUD-PV i 60-miesięczny okres leczenia w trakcie badania kontynuacyjnego.

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

Nie badano całkowitej biodostępności ropeginterferonu alfa-2b po podaniu podskórnym u ludzi. W związku z tym nie można dokładnie oszacować całkowitej biodostępności. W oparciu o dane u małp, wynosi ona w przybliżeniu 80%, podobnie jak w przypadku pegylowanego interferonu alfa-2a.

### Dystrybucja

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

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

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

#### Metabolizm

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

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

#### Eliminacja

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

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

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

#### Liniowość lub nieliniowość

W badaniach farmakokinetyki u zdrowych osób dawki z zakresu 24 do 270 mikrogramów powodowały proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości  $C_{max}$  ropeginterferonu alfa-2b. Zaobserwowano większe niż proporcjonalne zwiększenie ekspozycji. Zmienność osobnicza dla ropeginterferonu alfa-2b wynosiła 35% ( $C_{max}$ ) i 25% (AUC).

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Osoby z otyłością lub niedowagą

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

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

Besremi 500 mikrogramów/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu  
1,5 roku

#### Po pierwszym użyciu

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

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

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

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

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

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

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

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

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i 2 igły do wstrzykiwań.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

15 lutego 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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