ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Besremi 250 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada
Besremi 500 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Besremi 250 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada con 0,5 ml de solución contiene 250 microgramos de ropeginterferón alfa-2b medidos basándose en las proteínas, que corresponden a 500 microgramos/ml.

Besremi 500 microgramos/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada con 0,5 ml de solución contiene 500 microgramos de ropeginterferón alfa-2b medidos basándose en las proteínas, que corresponden a 1 000 microgramos/ml.

La concentración indica la cantidad de la fracción de interferón alfa-2b contenida en ropeginterferón alfa-2b, sin tener en cuenta la pegilación.

El ropeginterferón alfa-2b es un conjugado covalente de la proteína interferón alfa-2b, producido en células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante, con una fracción de metoxipolietilenglicol (mPEG).

La potencia de este medicamento no debe compararse con la de otra proteína de la misma clase terapéutica, pegilada o no (ver sección 5.1).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada pluma precargada contiene 10 mg de alcohol bencílico y 0,05 mg de polisorbato 80 por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (inyectable).

Solución transparente, entre incolora y de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Besremi está indicado como monoterapia para el tratamiento de la policitemia vera sin esplenomegalia sintomática en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la enfermedad.

Posología

Fase de ajuste
La dosis se debe ajustar de manera individual a partir de una dosis de inicio recomendada de 100 microgramos (o de 50 microgramos en pacientes que reciban otro tratamiento citorreductor). La dosis se debe aumentar en 50 microgramos cada dos semanas (a la vez que se reduce gradualmente la del otro tratamiento citorreductor, en su caso) hasta lograr que los parámetros hematológicos se estabilicen (hematocrito < 45 %, plaquetas < 400×10^9/l y leucocitos < 10×10^9/l). La dosis única recomendada máxima es de 500 microgramos inyectados cada dos semanas. Puede ser necesario practicar flebotomías como tratamiento de rescate para normalizar la hiperviscosidad de la sangre.

Fase de mantenimiento
La dosis con la que se logre estabilizar los parámetros hematológicos se debe mantener administrando el medicamento con intervalos de dos semanas durante 1,5 años como mínimo. Posteriormente se podrá adaptar la dosis y/o aumentar el intervalo de administración hasta cuatro semanas, dependiendo del paciente.

Si aparecen reacciones adversas durante el tratamiento se debe reducir la dosis administrada o dejar de administrar el medicamento hasta que dichas reacciones desaparezcan; después se podrá reanudar la administración en una dosis menor que la que causó las reacciones adversas.
Si se observa un aumento de los parámetros hematológicos (hematocrito, plaquetas, leucocitos) se adaptarán la dosis y/o el intervalo posológico de forma individual.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
En pacientes con cirrosis compensada (es decir, Child-Pugh A) se ha demostrado que otro medicamento a base de interferón alfa pegilado (interferón alfa-2a pegilado) es inocuo. No es necesario ajustar la dosis del ropeginterferón alfa-2b en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve.
No se ha evaluado la utilización de interferón alfa en pacientes con cirrosis descompensada (es decir, Child-Pugh B o C), y está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3).
Se ha observado elevación de las enzimas hepáticas en pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b. Si esta elevación es progresiva y persistente, se reducirá la dosis. Si la elevación es progresiva e importante desde el punto de vista clínico, a pesar de la reducción de la dosis, o si se aprecian indicios de descompensación hepática, se suspenderá el tratamiento (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
Se ha evaluado el perfil farmacocinético de otros medicamentos a base de interferón alfa (interferón alfa-2a pegilado e interferón alfa-2b pegilado) en pacientes con trastornos renales (ver sección 5.2).
No es necesario ajustar la dosis del ropeginterferón alfa-2b para pacientes adultos con insuficiencia renal leve (velocidad de filtración glomerular [GFR, por sus siglas en inglés] de 60 a 89 ml/min) o moderada (GFR de 30 a 59 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal grave (GFR de 15 a 29 ml/min) se recomienda que la dosis inicial de ropeginterferón alfa-2b se reduzca a 50 microgramos.
El ropeginterferón alfa-2b está contraindicado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (GFR < 15 ml/min) (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis recomendada de ropeginterferón alfa-2b cuando se inicia el tratamiento en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Pacientes obesos o con bajo peso
No se ha establecido el perfil farmacocinético del ropeginterferón alfa-2b en pacientes obesos o con bajo peso. No se pueden hacer recomendaciones sobre el ajuste de las dosis del ropeginterferón alfa-2b para estos pacientes.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Besremi en niños ni en adolescentes. No se dispone de datos (ver sección 4.4).

Raza
No es necesario ningún ajuste de dosis en función de la raza (ver sección 5.2).

Forma de administración
Para uso por vía subcutánea. El medicamento está previsto para el tratamiento a largo plazo; puede ser administrado por un médico, un miembro del personal de enfermería, un familiar o un paciente a los que se haya enseñado a administrar inyecciones subcutáneas con la pluma precargada. Se deben seguir las instrucciones que se recogen en el prospecto.

El punto de inyección recomendado es la piel del abdomen, respetando los 5 cm que rodean al ombligo, o en el muslo. No aplique la inyección en zonas de piel irritada, enrojecida, con hematomas, infectada, o con cicatrices. La pluma permite ajustar los incrementos de dosificación en el intervalo de 50 a 250 microgramos o de 50 a 500 microgramos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Tiroidopatía previa, salvo que se pueda controlar con el tratamiento convencional
- Antecedentes o presencia de trastornos psiquiátricos graves, sobre todo depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio
- Enfermedades cardiovasculares graves previas (es decir, hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (clase ≥ 2 de la NYHA), arritmia cardiaca grave, estenosis coronaria significativa, angina inestable) o ictus o infarto de miocardio recientes
- Antecedentes o presencia de enfermedad autoinmunitaria
- Receptores de trasplantes inmunodeprimidos
- Combinación con telbivudina (ver sección 4.5)
- Cirrosis descompensada del hígado (B o C)
- Enfermedad renal en etapa terminal (GFR < 15 ml/min)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Fase de ajuste de la dosis

La posología que se recomienda para la fase de ajuste de la dosis del ropeginteferón alfa 2b (ver sección 4.2) hace que se tarde mucho en alcanzar la dosis óptima individual, en comparación con la hidroxicarbamida. En un estudio clínico sobre la policitemia vera, el final de la fase de ajuste individual se alcanzó al cabo de aproximadamente 3,7 meses por término medio, mientras que con la hidroxicarbamida se tardó 2,6 meses. Por eso, puede ser preferible utilizar otros medicamentos (como hidroxicarbamida) en pacientes que precisen una reducción rápida de la elevación de los parámetros del hemograma para evitar trombosis y hemorragias.

Puede que, durante la fase de ajuste de la dosis, no quede bien determinada la eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular y tromboembólico de la enfermedad subyacente. Se debe hacer un seguimiento exhaustivo de los pacientes, sobre todo durante la fase de ajuste: en los hemogramas debe incluirse la medición del hematocrito, y los leucocitos y las plaquetas deben contarse periódicamente una vez que se haya determinado la dosis óptima individual. Puede ser necesario practicar una flebotomía como tratamiento de rescate para normalizar la hiperviscosidad de la sangre.

Sistema endocrino

Antes del tratamiento con el ropeginterferón alfa-2b, los problemas de tiroides deben recibir tratamiento y estar controlados con el tratamiento convencional (ver sección 4.3). Si un paciente presenta síntomas indicativos de disfunción tiroidea durante el tratamiento con el ropeginterferón alfa-2b, se le medirá la concentración de tirotropina (TSH). Si se puede mantener la concentración de la TSH dentro del intervalo normal, se podrá seguir con el tratamiento.

Se ha observado diabetes mellitus con otros medicamentos a base de interferón alfa (ver sección 4.8). Los pacientes que la padecen y que no puedan controlarla eficazmente con medicamentos no podrán empezar a recibir ropeginterferón alfa-2b. Los pacientes que la presenten durante el tratamiento y que no puedan controlarla con medicamentos se debe suspender el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b.

Sistema nervioso central (SNC)

Se han observado efectos en el SNC, en particular depresión, en particular, en algunos pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b durante el programa de desarrollo clínico (ver sección 4.8). Se han observado otros efectos en el SNC, como ideación suicida, intento de suicidio, agresión, trastorno bipolar, manía y confusión, con otros medicamentos a base de interferón alfa. Se hará un seguimiento estricto de los pacientes en busca de síntomas de trastornos psiquiátricos y, si aparecen, el médico responsable del tratamiento se planteará el tratamiento correspondiente. Si los síntomas psiquiátricos empeoran, se recomienda suspender el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b. No se debe administrar ropeginterferón alfa-2b a pacientes con antecedentes o presencia de trastornos psiquiátricos graves, sobre todo depresión grave, ideación suicida, o intento de suicidio (ver sección 4.3).

Sistema cardiovascular
Determinados acontecimientos cardiacos, miocardiopatía, infarto de miocardio, fibrilación auricular y coronariopatía isquémica se han asociado al tratamiento con interferón alfa (ver sección 4.8). Si un paciente cuenta con antecedentes de trastornos cardiovasculares o los presenta, se le vigilará estrechamente durante el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b. Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves anteriores y en pacientes que hayan presentado recientemente un ictus o un infarto de miocardio (ver sección 4.3).

Sistema respiratorio

En raras ocasiones se han observado trastornos respiratorios, como infiltración pulmonar, neumonitis, neumonía, o hipertensión arterial pulmonar, en pacientes tratados con interferón alfa (ver sección 4.8). Si un paciente presenta síntomas respiratorios se le vigilará estrechamente y, en caso necesario, se suspenderá el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b.

Sistema visual

En raras ocasiones se han observado trastornos oftalmológicos graves, como retinopatía, hemorragia retiniana, exudados retinianos, desprendimiento de retina y oclusión de la arteria o de la vena de la retina, que pueden causar ceguera en pacientes tratados con interferón alfa (ver sección 4.8). Los pacientes se deben someter a exploraciones oftalmológicas antes del tratamiento con ropeginterferón alfa-2b y durante este, sobre todo los que presenten retinopatía asociada a enfermedades como la diabetes mellitus o la hipertensión. Si un paciente informa de reducción o pérdida de la vista o de otros síntomas oculares se le explorará de inmediato. Si un paciente presenta un trastorno oftalmológico o un empeoramiento de uno ya existente, se debe considerar la suspensión de la administración de ropeginterferón alfa-2b.

Hipersensibilidad aguda

En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., urticaria, angioedema, broncoconstricción, anafilaxia) con otros medicamentos a base de interferón alfa. Si esto

ocurre se suspenderá la administración del ropeginterferón alfa-2b y se aplicará el tratamiento médico correspondiente de inmediato. No es necesario suspender el tratamiento si aparecen exantemas transitorios.

Función hepática

El tratamiento con interferón alfa se ha asociado a toxicidad hepática, que se caracteriza por la elevación de las enzimas hepáticas, que puede ser importante. Se ha notificado insuficiencia hepática en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C con otros medicamentos a base de interferón alfa (ver sección 4.8).
Se han observado elevaciones de la ALT (≥ 3 veces por encima del límite de la normalidad), de la GGT (≥ 3 veces por encima del límite de la normalidad) y de la bilirrubina (> 2 veces por encima del límite de la normalidad) en pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b. En la mayor parte de los casos fueron elevaciones transitorias y se dieron durante el primer año de tratamiento.
Se ha informado de trastornos hepáticos tras el tratamiento a largo plazo con ropeginterferón alfa-2b (ver sección 4.8). Los pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b a largo plazo deben medirse periódicamente las enzimas hepáticas y la función hepática. Se debe suspender el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b si, a pesar de reducir la dosis, la elevación de las enzimas hepáticas es progresiva e importante desde el punto de vista clínico. Si un paciente presenta signos de descompensación hepática durante el tratamiento, se suspenderá la administración del alfa-2b. El ropeginterferón alfa-2b está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática descompensada (ver sección 4.3).

Función renal

Se monitorizará a los pacientes con independencia de la dosis inicial y del grado de insuficiencia renal. Si la función renal disminuye durante el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b, se suspenderá este. El ropeginterferón alfa-2b está contraindicado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 4.3).

Trastornos dentales y periodontales

Se han notificado trastornos dentales y periodontales (que pueden provocar la pérdida de dientes) con otros medicamentos a base de interferón alfa (ver sección 4.8). Asimismo, la sequedad de boca puede ser nociva para los dientes o para la mucosa de la boca durante el tratamiento de larga duración con ropeginterferón alfa-2b. Los pacientes se deben cepillar bien los dientes dos veces al día, y acudir a controles odontológicos periódicos.

Trastornos de la piel

La utilización del ropeginterferón alfa-2b se asocia a trastornos cutáneos (prurito, alopecia, exantema, eritema, psoriasis, xerodermia, dermatitis acneiforme, hiperqueratosis, hiperhidrosis). Si aparecen trastornos cutáneos o empeoran los ya existentes, debe plantearse la suspensión del tratamiento.

Excipientes

Besremi contiene alcohol bencílico.
Los volúmenes elevados de deben utilizar con precaución y solo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Besremi contiene polisorbato 80.
Este medicamento contiene 0,025 mg de polisorbato 80 en cada 0,5 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Besremi contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se considera que las enzimas del catabolismo de las proteínas intervienen en el metabolismo del ropeginterferón alfa-2b. Se desconoce si las proteínas de transporte intervienen en la absorción, la distribución y la eliminación del ropeginterferón alfa-2b. Se ha demostrado que el interferón alfa influye en la actividad de las isozimas CYP1A2 y CYP2D6 del citocromo P450 (CYP).

No se han realizado estudios de interacciones con ropeginterferón alfa-2b.

Estudios de interacciones de otros medicamentos a base de interferón alfa pegilado
La administración conjunta del interferón alfa-2a pegilado con la telbivudina en pacientes con hepatitis B aumenta el riesgo de presentar neuropatía periférica. Está contraindicada la politerapia con telbivudina y ropeginterferón alfa-2b (ver sección 4.3).

La administración de 180 microgramos de interferón alfa-2a pegilado una vez por semana durante 4 semanas a varones sanos no tuvo efecto en el perfil farmacocinético de la mefenitoína, la dapsona, la debrisoquina y la tolbutamida, lo que indica que el interferón alfa-2a pegilado no tiene efecto en la actividad metabólica *in vivo* de las isozimas 3A4, 2C9, 2C19 y 2D6 del citocromo P450 (CYP). En el mismo estudio se observó un aumento del 25 % del AUC de la teofilina (que es sustrato de la CYP1A2), lo que demuestra que el interferón alfa-2a pegilado es un inhibidor de la actividad de la CYP1A2.

La administración conjunta del interferón alfa-2b pegilado no interfirió de forma notable con la tolbutamida (sustrato de la CYP2C9), el midazolam (sustrato de la CYP3A4) y la dapsona (sustrato de la N-acetiltransferasa), y aumentó ligeramente la exposición de la cafeína (sustrato de la CYP1A2) y de la desipramina (sustrato de la CYP2D6).

Por eso hay que tener cuidado cuando el ropeginterferón alfa-2b se administra junto con sustratos de la CYP1A2, sobre todo los que tienen margen terapéutico estrecho, como la teofilina y la metadona. También se recomienda precaución con los sustratos de la CYP2D6 (p. ej., vortioxetina, risperidona) combinados con el ropeginterferón alfa-2b. El ropeginterferón alfa-2b puede inhibir la actividad de la CYP1A2 y de la CYP2D6, por lo que pueden aumentar la concentración en la sangre de estos medicamentos.

No fue necesario ajustar la dosis del ropeginterferón alfa-2b cuando se administró con medicamentos metabolizados por las CYP2C9/19, la CYP3A4 o la N-acetiltransferasa.

Hay que tener precaución cuando se administra ropeginterferón alfa-2b en combinación con otros mielodepresores o quimioterápicos.

Los narcóticos, los hipnóticos y los sedantes deben administrarse con precaución si se administran a la vez que ropeginterferón alfa-2b.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos femeninos

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b, salvo que se llegue a otro acuerdo con el médico.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de interferón alfa en mujeres embarazadas.
Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Puede que ropeginterferón alfa-2b tenga el mismo efecto, por lo que se desaconseja recibir Besremi durante el embarazo y que lo reciban mujeres que se puedan quedar embarazadas y que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si el ropeginterferón alfa-2b se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos y lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Besremi (de forma transitoria o definitiva) tras considerar el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto del tratamiento con ropeginterferón alfa-2b en la fertilidad de hombres y mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Besremi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presenten mareo, somnolencia o alucinaciones (ver sección 4.8) durante el tratamiento con Besremi deben evitar conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son leucopenia (20,2 %), trombocitopenia (18,5 %), artralgia (13,5 %), cansancio (12,4 %), elevación de la gamma-glutamiltransferasa (11,2 %), enfermedad pseudogripal (11,2 %), mialgia (10,7 %), anemia (9,6 %), elevación de la alanina aminotransferasa (8,4 %), neutropenia (7,9 %), fiebre (7,9 %), elevación de la aspartato aminotransferasa (7,3 %), prurito (6,8 %), dolor en las extremidades (6,7 %), alopecia (6,7 %), cefalea (6,2 %), diarrea (5,7 %), reacción en el punto de inyección (5,6 %), escalofríos (5,1 %), y mareo (5,1 %).
Las reacciones adversas graves son la depresión (1,1 %), la fibrilación auricular (1,1 %) y el trastorno por estrés agudo (0,6 %).

Tabla de reacción adversas

En estudios clínicos en los que participaron 178 pacientes adultos con policitemia vera se notificaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1 000 a < 1/100), rara (≥ 1/10 000 a < 1/1000), muy rara (< 1/10 000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	*frecuentes*	infección de vías respiratorias, gripe, rinitis, micosis cutánea
	poco frecuentes	herpes bucal, herpes zóster, candidiasis bucal, sinusitis, candidiasis esofágica, micosis vulvovaginal, orzuelo, onicomicosis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*muy frecuentes*	leucopenia, trombocitopenia
	frecuentes	pancitopenia, neutropenia, anemia
	poco frecuentes	sarcoidosis
	muy raras	púrpura trombocitopénica trombótica o idiopática[#]

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	frecuencia no conocida	enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada[#], reacciones de hipersensibilidad aguda[#]**
Trastornos endocrinos	*frecuentes*	hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis
	poco frecuentes	enfermedad de Basedow, diabetes mellitus[#]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	*frecuentes*	hipertrigliceridemia, disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	*frecuentes*	depresión, agresión[#], insomnio, ansiedad, alteración del estado de ánimo, inestabilidad emocional, trastornos del estado de ánimo
	poco frecuentes	intento de suicidio[#], ideación suicida[#], estado confusional[#], trastorno por estrés agudo, alucinación, malestar psíquico, nerviosismo, pesadillas, irritabilidad
	raras	trastorno bipolar[#], manía[#]
Trastornos del sistema nervioso	*frecuentes*	cefalea, mareo, hipoestesia, somnolencia, parestesia
	poco frecuentes	polineuropatía, neuropatía motora periférica, radiculopatía, migraña, alteración mental, temblor, aura
Trastornos oculares	*frecuentes*	sequedad ocular
	poco frecuentes	hemorragia retiniana[#], exudados retinianos[#], trastorno visual, disminución de la agudeza visual, visión borrosa, molestias oculares, eccema en los párpados
	raras	retinopatía[#], neuropatía óptica[#], oclusión de arteria retiniana[#], oclusión de vena retiniana[#]
	muy raras	ceguera[#]
	frecuencia no conocida	desprendimiento de retina[#]
Trastornos del oído y del laberinto	*poco frecuentes*	sordera, acúfenos, vértigo
Trastornos cardiacos	*frecuentes*	fibrilación auricular
	poco frecuentes	infarto de miocardio[#], bloqueo auriculoventricular, trombo intracardiaco, insuficiencia aórtica, trastorno cardiovascular
	raras	miocardiopatía[#], angina de pecho[#]
	muy raras	isquemia miocárdica[#]
Trastornos vasculares	*frecuentes*	microangiopatía
	poco frecuentes	fenómeno de Raynaud, hipertensión, hematoma, sofoco
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*frecuentes*	Disnea
	poco frecuentes	neumonitis, tos, epistaxis, irritación de garganta
	muy raras	infiltración pulmonar[#]
	frecuencia no conocida	fibrosis pulmonar[#], neumonía[#], hipertensión arterial pulmonar[#]*
Trastornos gastrointestinales	*frecuentes*	diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, boca seca
	poco frecuentes	gastritis, trastorno de la pared abdominal, flatulencia, deposiciones frecuentes, odinofagia, hemorragia gingival
	frecuencia no conocida	trastorno de los dientes[#], enfermedad periodóntica[#]

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos hepatobiliares	*Muy frecuentes*	elevación de la gamma-glutamitransferasa
	frecuentes	trastorno hepático, elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de la fosfatasa alcalina en la sangre
	poco frecuentes	hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, hepatomegalia, porfiria no aguda
	raras	insuficiencia renal[#]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*frecuentes*	prurito, alopecia, exantema, eritema, psoriasis, xerodermia, dermatitis acneiforme, hiperqueratosis, hiperhidrosis, piel seca
	poco frecuentes	reacción de fotosensibilidad, exfoliación cutánea, distrofia ungueal
	frecuencia no conocida	despigmentación de la piel[#]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	*muy frecuentes*	artralgia, mialgia
	frecuentes	síndrome de Sjögren, artritis, dolor en las extremidades, dolor en el aparato locomotor, dolor óseo, espasmos musculares
	poco frecuentes	debilidad muscular, dolor cervical, dolor inguinal
Trastornos renales y urinarios	*poco frecuentes*	cistitis hemorrágica, disuria, micción urgente, retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	*poco frecuentes*	disfunción eréctil, hematospermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*muy frecuentes*	enfermedad pseudogripal, cansancio
	frecuentes	fiebre, reacción en el punto de inyección, astenia, escalofríos, deterioro de la salud física general, eritema en el punto de inyección
	poco frecuentes	dolor en el punto de inyección, prurito en el punto de inyección, sensibilidad al cambio del tiempo
	frecuencia no conocida	hiperpigmentación de la lengua[#]
Exploraciones complementarias	*frecuentes*	anticuerpo antitiroideo positivo, elevación de la tirotropina en la sangre, elevación de la temperatura corporal, anticuerpo antinuclear positivo, elevación de la lactato deshidrogenasa en la sangre, disminución del peso
	poco frecuentes	aumento de las plaquetas, elevación del ácido úrico en la sangre, prueba de Coombs positiva

[#]Notificadas como reacciones adversas durante el tratamiento con otros medicamentos a base de interferón alfa.
*Efecto de clase para medicamentos a base de interferón, véase la hipertensión arterial pulmonar, más adelante.
**p. ej., urticaria, angioedema, broncoconstricción, o anafilaxia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas más frecuentes
En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas más frecuentes (con el número de pacientes, la tasa de incidencia de la reacción, su intensidad, la necesidad de modificar la dosis y el resultado) notificadas durante el programa de desarrollo clínico del ropeginterferón alfa-2b.

Tabla 1. Reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b.

ADR >10 % PT	N (%) N = 178	IR	Intensidad de grado ≥3 de los CTCAE N (%)	Se redujo la dosis N (%)	Interrupción transitoria del medicamento N (%)	Interrupción permanente del medicamento N (%)	Se recuperó N (%)
Leucopenia	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.r.	8 (22,2)
Trombo-citopenia	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.r.)	6 (18,2)
Artralgia	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Cansancio	22 (12,4)	6,6	n.r.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Elevación de la gamma-glutamiltransferasa	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.r.	n.r.	4 (20,0)
Enfermedad pseudogripal	20 (11,2)	4,9	n.r.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.r.	10 (50,0)
Mialgia	19 (10,7)	3,5	n.r.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.r.	9 (47,4)

No se han notificado reacciones adversas de grado 5 (muerte) de los CTCAE para estos términos preferentes; 1 AA de grado 4 (que amenaza la vida o producen discapacidad) notificado para la elevación de la gamma-glutamiltransferasa.
Abreviaturas: CTCAE, criterios terminológicos comunes para los acontecimientos adversos; n.r., no notificado; ADR, reacción farmacológica adversa; PT, término preferido; IR, tasa de incidencia, expresada como la media de los acontecimientos adversos por 100 pacientes por año; N, número de pacientes.
N (%) número y porcentaje de pacientes con un determinado AA

Trastornos gastrointestinales
Se han notificado trastornos gastrointestinales con otros medicamentos a base de interferón alfa, y se han notificado en el 15,7 % de los pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b. Los trastornos gastrointestinales más frecuentes notificados en estos estudios fueron la diarrea (5,1 %; tasa de incidencia: 2,8 [acontecimientos/100 pacientes por año]) y las náuseas (4,5 %; tasa de incidencia: 1,2 acontecimientos/100 pacientes por año]).

SNC
En el programa de desarrollo clínico de ropeginterferón alfa-2b se dieron dos casos de depresión grave (1,1 %; tasa de incidencia: 0,4 acontecimientos/100 pacientes por año). Los pacientes se recuperaron por completo después de dejar de recibir el medicamento de forma definitiva. Un paciente que presentó trastorno por estrés agudo (0,6 %; tasa de incidencia: 0,2 acontecimientos/100 pacientes por año) de intensidad moderada se recuperó por completo tras reducirle la dosis de ropeginterferón alfa-2b. Se han notificado efectos del interferón alfa en el SNC, como intento de suicidio, ideación suicida, agresión, trastorno bipolar, manía y confusión (ver sección 4.4).

Sistema cardiovascular
Durante el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b se dieron tres casos de fibrilación auricular (1,1 %; tasa de incidencia: 0,3 acontecimientos/100 pacientes por año) de intensidad de grados 1 a 3 en dos pacientes. Se mantuvo el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b, y los pacientes recibieron los medicamentos adecuado para tratar estos acontecimientos. Los pacientes se recuperaron de los dos acontecimientos; el otro seguía en curso en el momento de la evaluación.

Sistema respiratorio
Se han notificado caso de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con el interferón alfa, principalmente en pacientes con factores de riesgo de HAP (como hipertensión portal, infección por el VIH, cirrosis). Los acontecimientos se notificaron en momentos distintos, habitualmente varios meses después de iniciar el tratamiento con interferón alfa.

Sistema visual

Se han notificado trastornos oculares graves con el interferón alfa como retinopatía, hemorragia retiniana, exudados retinianos, desprendimiento de retina y oclusión de arteria o de vena retinianas (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se ha notificado un caso de sobredosis accidental con ropeginterferón alfa-2b durante el programa del estudio clínico. El paciente recibió una dosis inicial 10 veces superior a la recomendada, y durante tres días presentó síntomas pseudogripales, que fueron clasificados como no graves. El paciente se recuperó por completo tras recibir paracetamol e interrumpir de forma transitoria la administración de ropeginterferón alfa-2b.

No existe antídoto para el medicamento. En caso de sobredosis se recomienda vigilar atentamente al paciente y administrarle tratamiento sintomático, en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimuladores, interferones, código ATC: L03AB15

Ropeginterferón alfa-2b es un interferón alfa-2b recombinado, conjugado con un metoxipolietilenglicol (mPEG) de dos ramas, con un grado de sustitución de 1 mol de polímero/mol de proteína. La masa molecular media es de aproximadamente 60 kDa, de los cuales la fracción de PEG constituye aproximadamente 40 kDa.

Mecanismo de acción

El interferón alfa pertenece a la clase de los interferones de tipo I, que tienen efectos celulares porque se unen a un receptor transmembranario que se denomina receptor del interferón alfa (IFNAR, por su sigla en inglés). La unión al IFNAR pone en marcha una cascada de transducción de señales hacia el interior de la célula mediante la activación de cinasas, en concreto de la cinasa Jano de tipo 1 (JAK1) y de la tirosinacinasa de tipo 2 (TYK2), y de las proteínas transductoras de la señal y activadoras de la transcripción (signal transducer and activator of transcription, STAT). La translocación nuclear de las proteínas STAT controla diversos programas de expresión génica y tiene diversos efectos en las células. Se ha demostrado que el interferón alfa tiene un efecto inhibidor de la proliferación de las células progenitoras de los fibroblastos de la médula ósea y de las células hematopoyéticas, y que antagoniza la acción de los factores de crecimiento y de otras citocinas que tienen una función en el desarrollo de la mielofibrosis. Puede que estas acciones intervengan en los efectos terapéuticos del interferón alfa en la policitemia vera.
Además se ha demostrado que el interferón alfa es capaz de reducir la carga del alelo *JAK2V617F* mutado en pacientes con policitemia vera (una mutación puntual V617F en la cinasa JAK2 es el distintivo de la policitemia vera, y se encuentra en el 95 % de los pacientes, aproximadamente).

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio de fase III, aleatorizado y abierto (PROUD-PV) se evaluaron la eficacia y la seguridad de ropeginterferón alfa-2b en comparación con la hidroxicarbamida en 254 pacientes adultos con policitemia vera (aleatorización 1:1). Se estratificó a los pacientes en función de la exposición previa a la hidroxicarbamida, de la edad en el cribado (≤ 60 o > 60 años) y de la presencia de acontecimientos

tromboembólicos en el pasado. Las características de la población del estudio se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los pacientes en el cribado del estudio PROUD-PV.

	Grupo de tratamiento con ropeginterferón alfa-2b (n = 127)	**Grupo de tratamiento de control (n = 127)**
Edad Años*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Sexo Femenino n (%) Masculino n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Raza Blanca n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Duración de la PV (meses)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Carga del alelo *JAK2*V617F (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Parámetros hematológicos Hematocrito (%)* Plaquetas (10^9/l)* Leucocitos (10^9/l)*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
Presencia de esplenomegalia No n (%) Sí n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*los valores son medias ± DE.

Se aleatorizó a pacientes tratados (n = 94) y no tratados (n = 160) con hidroxicarbamida al tratamiento con ropeginterferón alfa-2b o con hidroxicarbamida. La dosis se fue aumentando gradualmente en función de la respuesta de la enfermedad y de la tolerabilidad (para el ropeginterferón alfa-2b, de 50 a 500 microgramos administrados por vía subcutánea cada dos semanas). Tras 12 meses de tratamiento la dosis media fue de 382 (±141) microgramos de ropeginterferón alfa-2b.
La respuesta a la enfermedad (definida por un hematocrito < 45 % sin flebotomía [al menos 3 meses desde la última flebotomía], plaquetas < 400 × 10^9/l y leucocitos < 10 × 10^9/l tras 12 meses de tratamiento) fue del 43,1 % [53/123 de los pacientes] en el grupo del ropeginterferón alfa-2b tras 12 meses de tratamiento.

En un estudio de extensión, de fase IIIb y abierto (CONTINUATION-PV) se incluyeron 169 pacientes adultos con policitemia vera que habían completado el estudio PROUD-PV, para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo del ropeginterferón alfa-2b. Noventa y cinco pacientes siguieron recibiendo ropeginterferón alfa-2b (de 50 a 500 microgramos administrados por vía subcutánea cada dos, tres o cuatro semanas). Las dosis medias tras 36 y 72 meses de tratamiento (12 meses de tratamiento en el estudio PROUD-PV y otros 24 y 60 en el de extensión) fue de 363 (±149) microgramos y 356 (±144) microgramos de ropeginterferón alfa-2b, respectivamente.

En las Tablas 3 y 4 se presenta la respuesta al tratamiento. Tras 72 meses de tratamiento, la respuesta de la enfermedad definida como respuesta hematológica completa únicamente fue del 54,5 % y el 39,8 % de los pacientes presentaron una respuesta hematológica completa, con una mejora de la carga de la enfermedad. Los pacientes presentaron una diferencia estadísticamente significativa en la carga del alelo *JAK2*V617F (16,6 %) y en la carga del alelo *JAK2*V617F con respecto al valor basal (-25,4 %).

Tabla 3. Respuesta de la enfermedad tras 12 a 72 meses de tratamiento con ropeginterferón alfa-2b.

Respuesta de la enfermedad	Pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b Con respuesta* N (%)			
	12 meses	**24 meses[1]**	**36 meses[2]**	**72 meses[3]**
Respuesta hematológica completa[a]	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Respuesta hematológica completa[a] y mejora de la carga de la enfermedad[b]	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* A los 12, 24, 36 y 72 meses respectivamente, 0, 7, 12, y 25 pacientes se consideraron como sin respuesta debido a la suspensión definitiva del tratamiento del estudio por cualquier motivo.
[a] definida por un hematocrito < 45 % sin flebotomía (al menos 3 meses desde la última flebotomía), plaquetas < 400 × 10^9/l y leucocitos < 10 × 10^9/l. Los pacientes que suspendieron definitivamente el tratamiento se consideraron como sin respuesta.
[b] definida por la mejora de los signos relacionados con la enfermedad (esplenomegalia significativa desde el punto de vista clínico) y de los síntomas relacionados con la enfermedad (trastornos microvasculares, prurito, cefalea); los pacientes que suspendieron definitivamente el tratamiento se consideraron como sin respuesta.
[1] Doce meses en el estudio PROUD-PV y 12 meses en el estudio de extensión.
[2] Doce meses en el estudio PROUD-PV y 24 meses en el estudio de extensión.
[3] Doce meses en el estudio PROUD-PV y 60 meses en el estudio de extensión.

La carga media de alelos JAK2V617F disminuyó continuamente a lo largo de los 6 años de tratamiento con ropeginterferón alfa-2b, desde el 42,8 % al inicio (antes del tratamiento en PROUD-PV) hasta el 15,5 % a los 72 meses.

Tabla 4. Valores absolutos de la carga del alelo JAK2V617F [%] y variaciones observadas en el estudio de extensión CONTINUATION-PV con respecto al momento basal.

Mes de estudio	n	Media (±DE)	Variaciones con respecto al periodo basal
Periodo basal	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] Doce meses en el estudio PROUD-PV y 12 meses en el estudio de extensión.
[2] Doce meses en el estudio PROUD-PV y 24 meses en el estudio de extensión.
[3] Doce meses en el estudio PROUD-PV y 60 meses en el estudio de extensión.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Besremi en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la policitemia vera (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de ropeginterferón alfa-2b se mantiene en los pacientes una vez alcanzada la concentración máxima en suero, lo que ocurre al cabo de 3 a 6 días.

No se ha investigado la biodisponibilidad absoluta del ropeginterferón alfa-2b administrado por vía subcutánea a seres humanos, por lo que no es posible hacer una estimación válida de este parámetro. Basándose en los datos obtenidos en monos, es similar en aproximadamente un 80 % a la observada con el interferón alfa-2a pegilado.

Distribución

El ropeginterferón alfa-2b se encuentra principalmente en el flujo sanguíneo y en el fluido extracelular, como se comprueba por el volumen de distribución en estado estacionario (V_d), que es de 6,6 a 17 litros en los pacientes tras la administración por vía subcutánea (intervalo posológico 50-450 microgramos). La $C_{máx}$ media fue de 2,4 ng/ml (con una dosis de 50 – 80 microgramos) a 49 ng/ml (con una dosis de 450 microgramos) y el AUC_{0-t} fue de 28,5 ng*h/ml (con una dosis de 50-80 microgramos) a 552,6 ng*h/ml (con una dosis de 450 microgramos) en pacientes tratados con múltiples administraciones por vía subcutáneo. Se observó una variabilidad interindividual del 25 % en el AUC y del 35 % en la $C_{máx}$ en los voluntarios sanos.

En los pacientes que recibieron ropeginterferón alfa-2b con un intervalo de 2 semanas (400-500 microgramos, Grupo PK 1) o con un intervalo de 4 semanas (100-500 [media de 350] microgramos, Grupo PK 2) en estado estacionario, el Vd_{ss} medio fue de 10,7 l en el Grupo PK 1 y de 18,3 l en el Grupo PK 2. En el Grupo PK 1 la $C_{máx,ss}$ media fue de 28,26 ng/ml, la $AUC_{tau,ss}$ fue de 7 504,0 ng*h/ml y la $C_{mín}$ fue de 14,52 ng/ml. En el grupo PK 2, la $C_{máx}$ media fue de 18,82 ng/ml, la $AUC_{tau,ss}$ fue de 6 021,3 ng*h/ml y la $C_{mín}$ fue de 2,10 ng/ml.

En los estudios de equilibrio de masas, de distribución tisular y de autorradioluminografía de cuerpo entero realizados en ratas se demostró que un medicamento a base de interferón alfa similar (el interferón alfa-2a pegilado) se distribuyó al hígado, a los riñones y a la médula ósea además de alcanzar concentraciones muy altas en la sangre.

Biotransformación

El metabolismo del ropeginterferón alfa-2b no está bien definido. Se considera que la unión del interferón alfa-2b a una fracción de polietilenglicol ramificado de elevado peso molecular (40 kDa) es la principal explicación de las diferencias en la eliminación en comparación con los interferones no pegilados. En estudios en ratas tratadas con un medicamento a base de interferón alfa similar (interferón alfa-2a pegilado) se observó que la eliminación se produjo principalmente por el metabolismo hepático. Se considera que el ropeginterferón alfa-2b se elimina por la misma vía.

Los estudios sobre las interacciones farmacocinéticas en seres humanos tratados con interferón alfa-2a pegilado indicaron que tuvo un moderado efecto inhibidor de los sustratos metabolizados por las CYP1A2 y CYP2D6 (ver sección 4.5).

Eliminación

La eliminación del ropeginterferón alfa-2b no está bien definida. En estudios llevados a cabo con un medicamento a base de interferón alfa similar (interferón alfa-2a pegilado) se indicó que el riñón ocupa un puesto importante en la eliminación de los productos metabólicos radiomarcados (estudio realizado en ratas) y que el aclaramiento sistémico del interferón alfa-2a pegilado en los seres humanos es aproximadamente 100 veces menos que el que del interferón alfa-2a no pegilado nativo.

Tras varias administraciones por vía subcutánea (intervalo posológico de 50-500 microgramos), la semivida terminal del ropeginterferón alfa-2b en los pacientes es de 6 a 10 días aproximadamente, y el aclaramiento del ropeginterferón alfa-2b es de 0,023 a 0,066 l/h.

Se desconoce si las proteínas de transporte intervienen en la absorción, la distribución y la eliminación del ropeginterferón alfa-2b.

Linealidad/No linealidad

En el intervalo posológico de 24 a 270 microgramos, la $C_{máx}$ del ropeginterferón alfa-2b aumentó de manera proporcional a la dosis en un estudio farmacocinético en el que participaron personas sanas. Se observó que el aumento de la dosis fue más que proporcional. La variabilidad entre personas para el ropeginterferón alfa-2b fue del 35 % ($C_{máx}$) y del 25 % (AUC).

Insuficiencia hepática

Se notificó que el perfil farmacocinético y de exposición fue equivalente al de otro medicamento a base de interferón alfa (interferón alfa-2a pegilado) en pacientes cirróticos (Child-Pugh A) y no cirróticos. Se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con aumento de la intensidad de la insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Solo se ha evaluado el perfil farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave y en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) con otros medicamentos a base de interferón alfa pegilado.
En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave tratados con 180 microgramos de interferón alfa-2a pegilado una vez por semana la exposición plasmática del fármaco fue equivalente o un 60 % superior, respectivamente, a la de las personas con función renal normal.
En 13 pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis crónica, la administración de 135 microgramos de interferón alfa-2a pegilado una vez por semana produjo una reducción de la exposición al fármaco del 34 % con respecto a los pacientes con función renal normal.

Los pacientes con insuficiencia renal que recibieron una sola dosis de 1,0 microgramos/kg de interferón alfa-2b pegilado mostraron un aumento de la relación entre la $C_{máx}$, el AUC y la semivida con el grado de la insuficiencia renal. Tras múltiples administraciones de interferón alfa-2b pegilado (1,0 microgramos/kg por vía subcutánea por semana durante cuatro semanas), el aclaramiento del interferón alfa-2b pegilado se redujo en una media del 17 % en los pacientes con insuficiencia renal moderada y del 44 % en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con las personas con función renal normal. Según los datos obtenidos con una sola administración, el aclaramiento fue similar en los pacientes con insuficiencia renal grave no hemodializados y en los pacientes hemodializados.

Personas de edad avanzada

Se dispone de pocos datos farmacocinéticos sobre el uso del ropeginterferón alfa-2b en personas de edad avanzada. Según los resultados de los estudios PROUD-PV y CONTINUATION-PV sobre la exposición del fármaco, la respuesta farmacodinámica y la tolerabilidad, no se considera necesario ajustar la dosis de ropeginterferón alfa-2b en personas de edad avanzada.

Pacientes obesos o por debajo del peso apropiado
No se ha establecido el perfil farmacocinético del ropeginterferón alfa-2b en pacientes obesos o por debajo del peso apropiado.

Raza

La raza no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del ropeginterferón alfa-2b según un análisis de los datos farmacocinéticos disponibles, incluidos los sujetos de raza blanca, japoneses y chinos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con el ropeginterferón alfa-2b. Se ha demostrado que el interferón alfa fue abortivo en primates; se espera que el ropeginterferón alfa-2b tenga un efecto similar. No se han evaluado los efectos en la fertilidad.

Se ignora si el principio activo del medicamento se excreta en la leche materna o de los animales de experimentación (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico
Acetato sódico anhidro
Ácido acético glacial
Alcohol bencílico
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Besremi 250 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada
3 años

Besremi 500 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada
3 años

Después de la primera utilización

La pluma precargada puede guardarse en nevera (2 °C-8 °C) durante un máximo de 30 días, si se guarda con el capuchón puesto y en el embalaje exterior, para protegerla de la luz. En esos 30 días la pluma precargada puede utilizarse en dos ocasiones. Si queda medicamento en la pluma precargada después de la segunda utilización o transcurridos 30 días, debe eliminarse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Besremi 250 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada

La pluma precargada es de polipropileno blanco con un botón de color gris y con la concentración «250 mcg/0,5 ml» destacada en color gris en la etiqueta. Suministra dosis de 50 microgramos a 250 microgramos. Cada clic y cada punto en la ventana de dosificación representan 5 microgramos. Cada otro clic y punto se marca adicionalmente con el número de microgramos (es decir, en pasos de 10 microgramos).

Besremi 250 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada se comercializa en 2 tamaños de envase:

- Envases con 1 pluma precargada y 2 agujas de inyección.
- Envases con 3 plumas precargadas y 6 agujas de inyección.

Besremi 500 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada

La pluma precargada es de polipropileno blanco con un botón de color azul y con la concentración «500 mcg/0,5 ml» destacada en color azul en la etiqueta. Suministra dosis de 50 microgramos, 100 microgramos, 150 microgramos, 200 microgramos, 250 microgramos, 300 microgramos, 350 microgramos, 400 microgramos, 450 microgramos y 500 microgramos.

Cada envase de Besremi 500 microgramos/0,5 ml de solución inyectable en pluma precargada contiene:

- 1 pluma precargada y 2 agujas de inyección.

Cada pluma precargada lleva un cartucho (de cristal incoloro de tipo 1) con un émbolo de color gris (goma de bromobutilo) y un capuchón con reborde (aluminio) con un tapón (goma de bromobutilo). El cartucho va sellado en un inyector de pluma. Cada cartucho contiene 0,5 ml de solución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de usar la pluma precargada se debe dejar a temperatura ambiente (15 °C-25 °C) durante 15 minutos.

Como Besremi es una solución, no es necesario resuspenderla antes de usarla. Inspeccione la solución antes de utilizarla. Solo se podrá utilizar si es transparente, entre incolora y de color amarillo pálido, sin partículas visibles.

Siempre hay que comprobar la etiqueta de la pluma precargada antes de cada inyección para evitar errores de medicamento entre Besremi 250 microgramos/0,5 ml de solución para inyección y Besremi 500 microgramos/0,5 ml de solución para inyección. El botón de la pluma precargada de 250 microgramos/0,5 ml es de color gris. El botón de la pluma precargada de 500 microgramos/0,5 ml es de color azul.

Antes de cada inyección debe colocarse con cuidado una aguja estéril nueva (de las que se incluyen con la pluma precargada) en la pluma precargada. Eliminar las agujas inmediatamente después de utilizarlas.

Cuando se utiliza la pluma precargada por primera vez, la pluma estará lista para la inyección haciendo girar el mando dosificador hasta que se vea en la ventana de dosificación el icono de una «gota». Sosteniendo la pluma precargada con la aguja apuntando hacia arriba, dele unos golpecitos con los dedos para que las burbujas suban hacia la aguja. A continuación, apriete el botón hasta que en la ventana de dosificación se vea un «0». Esto se puede repetir hasta seis veces. Cuando aparezca una gotita de líquido en la punta de la aguja, querrá decir que la pluma precargada y la aguja funcionan correctamente.

La dosis puede seleccionarse haciendo girar el mando dosificador. Si no se puede poner una dosis determinada, puede deberse a que la cantidad de medicamento presente en la pluma es insuficiente, y se debe utilizar una pluma nueva.

Clave la aguja en la piel. Apriete el botón a fondo y manténgalo apretado al menos 10 segundos antes de retirar la aguja.

Para evitar contagios o cualquier tipo de contaminación, la pluma precargada Besremi debe usarse exclusivamente para un solo paciente, aunque se cambie la aguja. La pluma precargada no podrá usarse más que en dos ocasiones y debe ser eliminada 30 días después de utilizarla, con independencia del medicamento que quede en la pluma precargada pluma precargada.

Las plumas utilizadas no podrán reutilizarse, y se eliminarán convenientemente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de febrero de 2019
Fecha de la última renovación: 7 de diciembre de 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).
PharmaEssentia Corp.
3F, No. 28, Keya West Road
Daya District
428 Taichung
TAIWÁN

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viena
Austria

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Besremi 250 microgramos/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada
ropeginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada con 0,5 ml de solución contiene 250 microgramos de ropeginterferón alfa-2b medidos basándose en las proteínas, que corresponden a 500 microgramos/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, acetato sódico anhidro, ácido acético glacial agua para preparaciones inyectables y alcohol bencílico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
1 pluma precargada + 2 agujas de inyección
3 plumas precargadas + 6 agujas de inyección
0,5 ml de solución

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Periodo de validez después de la primera utilización: la pluma precargada puede guardarse en nevera (2 °C-8 °C) durante un máximo de 30 días, si se guarda con el capuchón puesto y en el embalaje exterior, para protegerla de la luz.
Fecha de apertura:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma precargada en su embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Besremi 250 microgramos/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Besremi 250 microgramos/0,5 ml inyectable
ropeginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Besremi 500 microgramos/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada
ropeginterferón alfa-2b

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada con 0,5 ml de solución contiene 500 microgramos de ropeginterferón alfa-2b medidos basándose en las proteínas, que corresponden a 1 000 microgramos/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro sódico, polisorbato 80, acetato sódico anhidro, ácido acético glacial agua para preparaciones inyectables y alcohol bencílico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
1 pluma precargada + 2 agujas de inyección
0,5 ml de solución

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Periodo de validez después de la primera utilización:
la pluma precargada puede guardarse en nevera (2 °C-8 °C) durante un máximo de 30 días, si se guarda con el capuchón puesto y en el embalaje exterior, para protegerla de la luz.

Fecha de apertura:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma precargada en su embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1352/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Besremi 500 microgramos/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISRACIÓN

Besremi 500 microgramos/0,5 ml inyectable
ropeginterferón alfa-2b
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Besremi 250 microgramos/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada
ropeginterferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Besremi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Besremi
3. Cómo usar Besremi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Besremi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Besremi y para qué se utiliza

Besremi contiene el principio activo ropeginterferón alfa-2b, que pertenece a la clase de medicamentos que se conoce como interferones. Su sistema inmunitario produce interferones para bloquear el crecimiento de las células cancerosas.

Besremi se utiliza como monoterapia para el tratamiento de la policitemia vera en adultos. La policitemia vera es un tipo de cáncer en el que la médula ósea produce un número excesivo de glóbulos rojos, de glóbulos blancos y de plaquetas (las células que ayudan a la sangre a coagularse).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Besremi

No use Besremi
- si es alérgico al ropeginterferón alfa-2b o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una enfermedad del tiroides que no se controla con medicamentos.
- si tiene o ha tenido trastornos mentales graves (como depresión o ideas suicidas, o si ha intentado suicidarse).
- si ha tenido problemas cardiacos graves recientemente (como un infarto o un ictus).
- si tiene o ha tenido una enfermedad autoinmunitaria (como artritis reumatoide, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal).
- si ha recibido un trasplante de un órgano y toma medicamentos para suprimir el sistema inmunitario.
- si toma telbivudina (un medicamento que se utiliza para tratar la infección por la hepatitis B).
- si padece una enfermedad del hígado avanzada y sin control.
- si tiene una enfermedad renal grave (que hace que sus riñones trabajen menos de un 15 % de lo normal).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Besremi:
- si tiene una enfermedad del tiroides.
- si tiene diabetes o hipertensión; puede que su médico le pida que se haga una exploración oftalmológica.
- si tiene problemas hepáticos se le harán análisis de sangre periódicos para comprobar el funcionamiento del hígado si lleva mucho tiempo recibiendo Besremi.
- si tiene problemas renales.
- si tiene psoriasis u otros problemas cutáneos, porque pueden empeorar durante el tratamiento con Besremi.

Una vez que haya iniciado el tratamiento con Besremi, hable con su médico:
- si desarrolla síntomas de depresión (como sensación de tristeza, depresión e ideas suicidas).
- si desarrolla signos de una reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, sibilancias o urticaria) mientras utiliza; en este caso, debe buscar ayuda médica de inmediato.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria (como dificultad respiratoria, tos, fiebre y dolor torácico).
- si presenta cambios en la vista debe consultarlo con su médico, para que le haga una exploración oftalmológica inmediatamente. Pueden producirse problemas graves en los ojos durante el tratamiento con Besremi. Normalmente, su médico le explorará la vista antes de iniciar su tratamiento. Si tiene problemas de salud que puedan ocasionar problemas oculares, como diabetes o hipertensión, su médico también le explorará la vista durante el tratamiento. Si le empeora la vista puede que su médico decida suspender la administración del tratamiento.

Los medicamentos a base de interferones también pueden producir trastornos dentales y de las encías, con la posibilidad de que pierda algún diente. Asimismo, la sequedad de boca puede ser nociva para los dientes o para las mucosas de la boca durante el tratamiento de larga duración con Besremi. Debe cepillarse bien los dientes dos veces al día, y acudir a controles odontológicos periódicos.

Se tardará un tiempo en alcanzar su dosis óptima individual de Besremi. Su médico decidirá si es necesario tratarle con otro medicamento para lograr una reducción rápida del número de células en la sangre, a fin de impedir que se formen coágulos y hemorragias.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños ni a adolescentes, porque no se dispone de información sobre el uso de Besremi en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Besremi
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No utilice Besremi si está tomando telbivudina (para el tratamiento de la hepatitis B), debido a que la combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de desarrollar neuropatía periféricas (sensación de entumecimiento, de hormigueo o de quemazón brazos y piernas). Informe a su médico si está recibiendo tratamiento con telbivudina.

Comunique especialmente a su médico si usted está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:
- teofilina (medicamento que se utiliza para tratar enfermedades respiratorias como el asma)
- metadona (medicamento que se utiliza para tratar el dolor o la dependencia de los opioides)
- vortioxetina o risperidona (medicamentos que se utilizan para tratar trastornos mentales)
- medicamentos contra el cáncer como los que detienen o ralentizan el crecimiento de las células de la sangre en la médula ósea (p. ej., hidroxicarbamida)
- medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central para aliviar el dolor, ayudarle a dormir o calmarse (p. ej. morfina, midazolam)

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo
Se desconoce el efecto de Besremi durante el embarazo. Se desaconseja utilizar Besremi durante el embarazo. Si usted tiene posibilidad de quedar embarazada, su médico le explicará cuál es el método anticonceptivo eficaz que debe utilizar durante su tratamiento con Besremi.

Lactancia
Se desconoce si Besremi pasa a la leche materna. Su médico le ayudará a decidir si debe abandonar la lactancia mientras utilice este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni use máquinas si se nota mareado, somnoliento o confundido mientras usa Besremi.

Besremi contiene alcohol bencílico
Este medicamento contiene 5 mg de alcohol bencílico por cada 0,5 ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.
Consulte a su médico o farmacéutico:
- si está embarazada o en periodo de lactancia.
- si padece alguna enfermedad hepática o renal,

Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Besremi contiene polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,025 mg de polisorbato 80 en cada 0,5 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Besremi contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Besremi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico determinará la dosis que usted necesite de forma individual para su enfermedad. La dosis de inicio habitual de Besremi es de 100 microgramos cada 2 semanas. Posteriormente su médico le irá aumentando la dosis de forma escalonada y podrá modificarla durante el tratamiento.
Si usted presenta problemas de riñón graves, la dosis de inicio que le administrará su médico se reducirá a 50 microgramos.

Este medicamento se administra por vía subcutánea, lo que significa que se inyecta en el tejido que hay debajo de la piel. No se debe inyectar en zonas de piel irritada, enrojecida, con hematomas, infectada o con cicatrices.
Si se autoinyecta este medicamento, le enseñarán cómo preparar el medicamento e inyectarlo.
Nunca comparta la pluma precargada Besremi con nadie, aunque le cambie de aguja, a fin de no contagiar enfermedades infecciosas.

Puede consultar los detalles de la preparación y la inyección de Besremi en el manual de instrucciones. Léalas antes de empezar a utilizar Besremi.

Si usa más Besremi del que debe
Consulte a su médico cuanto antes.

Si olvidó usar Besremi
Se debe inyectar la dosis en cuanto se acuerde. Pero si han pasado más de 2 días desde que omitió la dosis, sáltesela e inyéctese la siguiente cuando corresponda. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Besremi
No deje de usar Besremi sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier de los siguientes efectos adversos graves durante su tratamiento con Besremi, póngase en contacto con su médico inmediatamente:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- cambios en el latido cardiaco (cuando el corazón late muy deprisa o de forma irregular)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- intento de suicidio, pensamientos sobre la posibilidad de suicidarse
- pérdida de vista, que se puede deber a una hemorragia en la retina (la retina es la capa del ojo que es sensible a la luz) o a la acumulación de grasa en la retina o debajo de ella.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- pérdida de vista, que puede deberse a una lesión en la retina (como la obstrucción de los vasos sanguíneos del ojo) o en el nervio óptico.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- ceguera
- problemas respiratorios como dificultad para respirar, tos y dolor torácico, que pueden deberse a infiltración pulmonar, neumonía (infección pulmonar), hipertensión arterial pulmonar (aumento de la presión arterial en los vasos que llevan la sangre del corazón a los pulmones) y fibrosis pulmonar (enfermedad pulmonar en la que se forman cicatrices en el tejido del pulmón)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los dados disponibles):
- desprendimiento de retina (puede presentar problemas en los ojos y en la vista)

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- disminución del número de un tipo de glóbulo blanco (denominado leucocito) y de las células de la coagulación (que se denominan plaquetas)
- dolor articular o muscular
- síntomas pseudogripales, sensación de cansancio
- en los análisis de sangre: elevación de una enzima denominada gamma-glutamiltransferasa

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- infección de las vías respiratorias, goteo u obstrucción nasal, infecciones por hongos, gripe
- reducción del número o del tamaño de los glóbulos rojos
- aumento o reducción de la actividad del tiroides, aumento de la hormona estimuladora del tiroides, inflamación del tiroides
- elevación de los triglicéridos (un tipo de lípido) en la sangre, disminución del apetito

- conducta agresiva, sensación de depresión, sensación de ansiedad, problemas para quedarse dormido o para dormir sin interrupción, alteraciones del estado de ánimo, falta de energía corporal o de motivación
- dolor de cabeza, sensación de mareo, reducción del sentido del tacto o de la sensibilidad, sensación de sueño, sensación de hormigueo y parestesias
- sequedad ocular
- lesión de los capilares del cuerpo (vasos sanguíneos muy pequeños)
- problemas respiratorios
- diarrea, náuseas, dolor abdominal o malestar digestivo, estreñimiento, sequedad de boca
- trastorno hepático, aumento de determinadas enzimas hepática (en los análisis de sangre)
- picor, caída del cabello, exantema, enrojecimiento de la piel, piel seca y escamosa, acné, engrosamiento de la capa externa de la piel, aumento de la sudoración
- un trastorno que se denomina síndrome de Sjögren, por el que el sistema inmunitario del organismo ataca a las glándulas que producen líquidos (como las lágrimas y la saliva), artritis, dolor en brazos y piernas, dolor óseo, tirantez repentina y dolorosa de un músculo
- fiebre, debilidad, escalofríos, problemas de salud general, irritación o enrojecimiento en el punto de inyección, disminución del peso corporal
- en los análisis de sangre: anticuerpos producidos por el sistema inmunitario del organismo, aumento de una enzima denominada lactato deshidrogenasa

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- infección y reinfección por herpes, infecciones por bacterias
- aumento del número de plaquetas
- trastorno autoinmunitario del tiroides, sarcoidosis (zonas de tejido inflamado en diferentes partes del cuerpo)
- diabetes
- ataque de pánico, alucinación (ver, oír o notar cosas que no están), sensación de estrés, sensación de nerviosismo, fasta de interés en las actividades, pesadillas, irritabilidad, confusión
- lesión del sistema nervioso, migraña, trastorno mental (problema de salud que afecta al pensamiento, a las emociones o a la conducta), trastornos visuales o sensoriales, sequedad en las manos
- malestar ocular, eccema en los párpados
- hipoacusia, ruidos en el oído (acúfenos), sensación de que todo da vuelta (vértigo)
- trastornos cardiacos como bloqueo cardiaco (un trastorno de la actividad eléctrica del corazón), coágulos en los vasos sanguíneos del corazón, insuficiencia de la válvula aórtica
- presión arterial alta, reducción del suministro de sangre a determinadas partes del organismo, hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel), sofocos
- inflamación del tejido pulmonar, tos, hemorragia nasal, dolor de garganta
- inflamación del estómago, trastorno de la pared abdominal, gas intestinal, indigestión, dolor al tragar, hemorragia en las encías
- inflamación del hígado, lesión hepática, aumento de tamaño del hígado
- sensibilidad a la luz del sol, descamación de la piel, trastornos de las uñas
- debilidad muscular, dolor cervical y dolor inguinal
- inflamación de la vejiga, micción dolorosa, aumento de la necesidad de orinar, incapacidad de orinar
- problemas sexuales
- dolor o picor en el punto de inyección, sensibilidad a los cambios del tiempo
- porfiria no aguda (trastorno hepático en el que se acumulan en la piel unas sustancias denominadas porfirinas que provocan daños locales en la piel, como sarpullidos, ampollas, llagas o molestias, al exponerse al sol)
- en los análisis: aumento del ácido úrico, anticuerpos producidos por el sistema inmunitario del organismo contra los glóbulos rojos

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- trastornos bipolares (trastornos del estado de ánimo con episodios de tristeza y de nerviosismo), manía (excitación extrema o entusiasmo irrazonable)

- miocardiopatía (enfermedades que afectan al músculo cardiaco), angina de pecho (dolor torácico grave a consecuencia del bloqueo de los vasos del corazón)
- insuficiencia hepática

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- púrpura trombocitopénica trombótica o idiopática (aumento de los hematomas y de las hemorragias, reducción del número de plaquetas, anemia y debilidad extrema)
- isquemia miocárdica (disminución del aflujo de sangre a su músculo cardiaco)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los dados disponibles):
- enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad poco frecuente que puede ocasionar pérdida de visión, de audición y de la pigmentación de la piel), reacción alérgica grave
- cambio de color de la piel
- trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, cambio de color de la lengua

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Besremi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la pluma precargada en su embalaje exterior para protegerla de la luz.

Una vez abierta, la pluma precargada puede guardarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 30 días, si se guarda con el capuchón puesto y en la caja de cartón, que la protege de la luz.

No utilice este medicamento si observa que la pluma precargada está dañada, que la solución no es transparente, que tiene partículas o copos, que no es incolora o que tiene un color distinto del amarillo claro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Besremi
- El principio activo es el ropeginterferón alfa-2b.
  Cada pluma precargada con 0,5 ml de solución contiene 250 microgramos de ropeginterferón alfa-2b expresados en proteínas, que corresponden a 500 microgramos/ml.
- Los demás componentes son cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico anhidro, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables. Con respecto al alcohol bencílico, al polisorbato 80 y al sodio, ver sección 2 «Besremi contiene alcohol bencílico», «Besremi contiene polisorbato 80» y «Besremi contiene sodio».

Aspecto del producto y contenido del envase
Besremi se presenta en una solución para inyección (inyección) en una pluma precargada. Cada pluma precargada contiene 0,5 ml de solución. Se comercializa en envases con:
- 1 pluma precargada y 2 agujas de inyección (tipo: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).
- 3 plumas precargadas y 6 agujas de inyección (tipo: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viena
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Instrucciones

Lea atentamente este prospecto antes de utilizar la pluma precargada Besremi 250 microgramos. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Su médico o su farmacéutico le enseñarán a utilizar la pluma.
La pluma precargada Besremi 250 microgramos se puede utilizar para inyectar dosis dentro del intervalo de 50 a 250 microgramos. La misma pluma puede utilizarse dos veces, siempre que la suma de las dos dosis no supere los 250 microgramos. Su médico le indicará la dosis que usted necesita.
Tome nota de las fechas y las dosis de las inyecciones que le indique su médico.
Si necesita una dosis de más de 250 microgramos, tendrá que utilizar dos plumas precargadas Besremi 250 microgramos. Cada una de ellas se debe inyectar en un punto diferente. Su médico o farmacéutico le explicarán cómo utilizar las dos plumas.

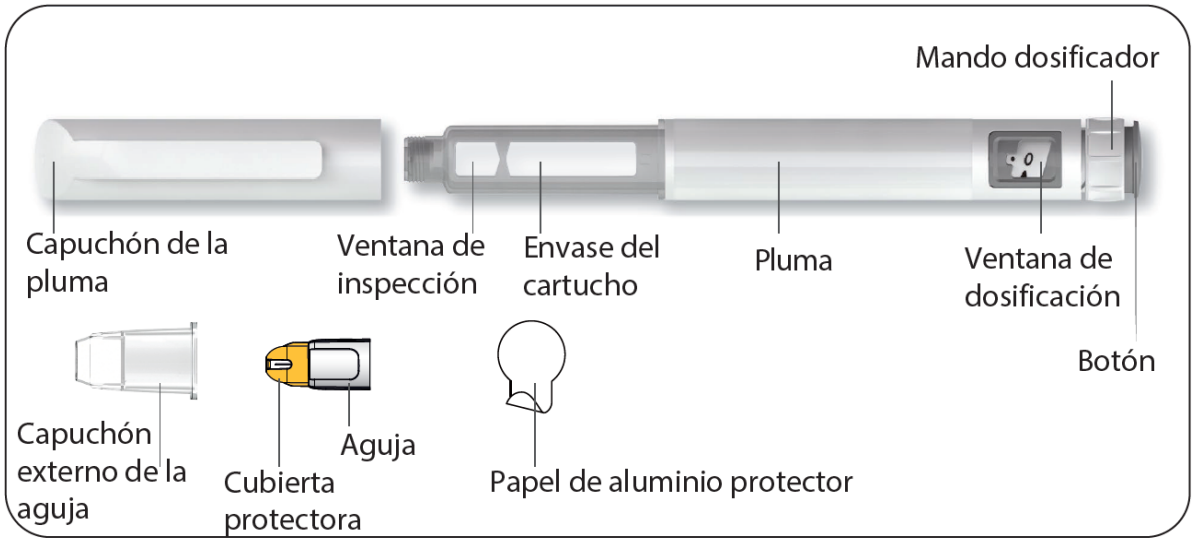
Conserve la pluma dentro del embalaje exterior en la nevera.
Saque la pluma de la nevera 15 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente.
Sitúese a una zona bien iluminada y tranquila para ponerse la inyección.

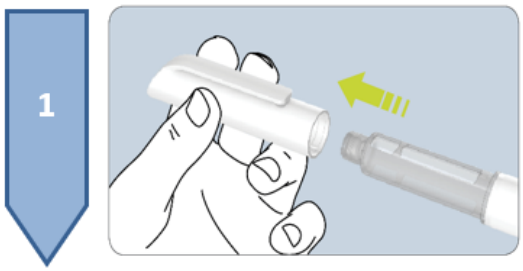
Para ponerse la inyección, necesitará lo siguiente:
• Pluma precargada Besremi
• Aguja (tipo: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
• Toallita mojada con alcohol (no se incluye)
• Opcional: tirita adhesiva (no se incluye)

La pluma precargada Besremi se suministra con dos o seis agujas (dependiendo del tamaño del envase). Debe usar siempre una aguja nueva cada vez que se inyecte.

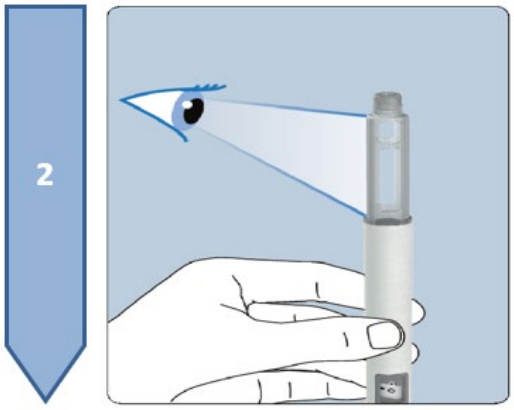
No utilice la pluma si parece dañada. Si al utilizar la pluma tiene la impresión de que puede haberla dañado (p. ej., se le ha caído o ha apretado demasiado), no la siga utilizando. Hágase con una nueva y empiece de nuevo.

Descripción de la pluma precargada Besremi 250 microgramos

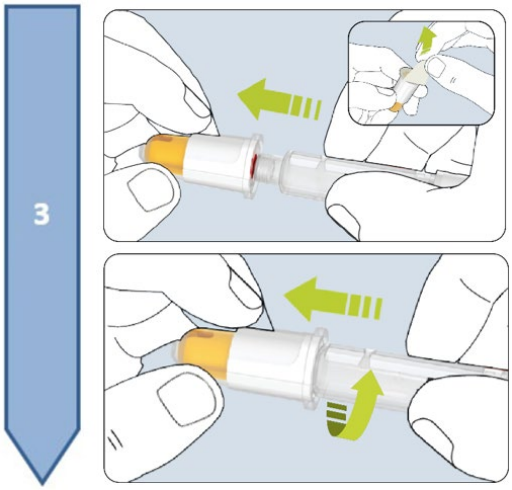




- Lávese las manos antes de utilizar Besremi.
- Compruebe que el medicamento no ha caducado.
- Retire el capuchón de la pluma.

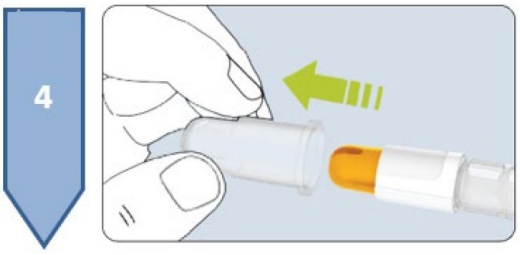


- Examine la solución por las ventanas de inspección que hay a los lados del envase del cartucho.
- No utilice la pluma si la solución no se ve transparente, si presenta partículas o copos, si no es incolora o si es de un color distinto del amarillo claro.

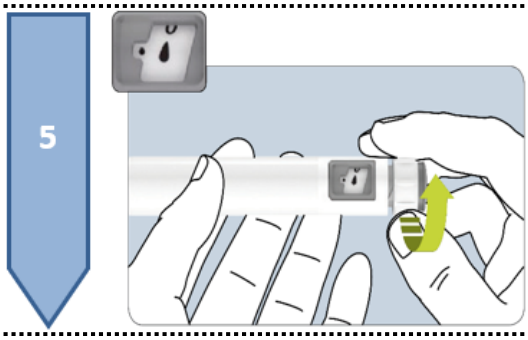


- Tome una aguja nueva y retire el papel de aluminio de protección.
- Ponga la pluma recta y centrada en la aguja para que no ceda ni se doble.
- Compruebe que está bien sujeta.

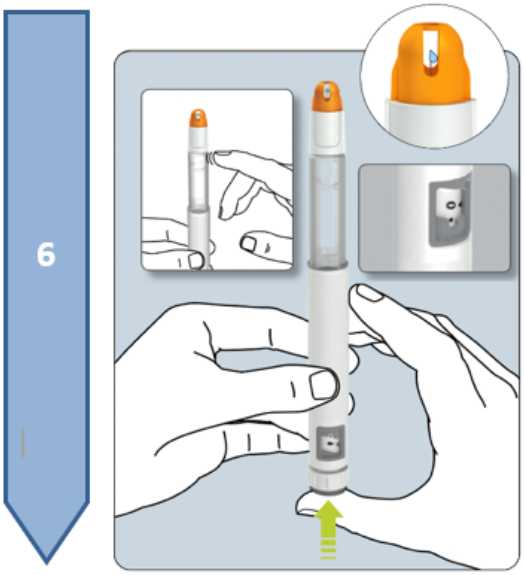
- Enrosque la aguja en la pluma girándola en el sentido de las agujas del reloj con una suave presión hasta que se detenga.



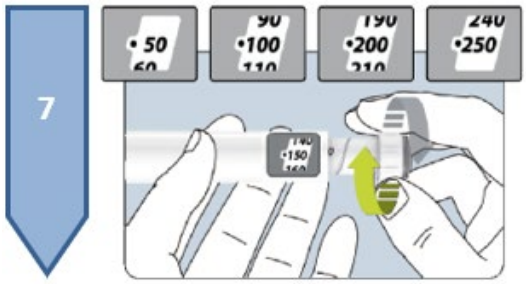
- Retire el capuchón externo de la aguja.
- No vuelva a ponérselo hasta que se haya inyectado el medicamento. No toque nunca la punta de la aguja.
- Si ya ha utilizado la pluma precargada Besremi 250 microgramos antes y la está utilizando por segunda vez, vaya directamente al paso 7.
- Si está utilizando esta pluma por primera vez, siga con su preparación en el paso 5.



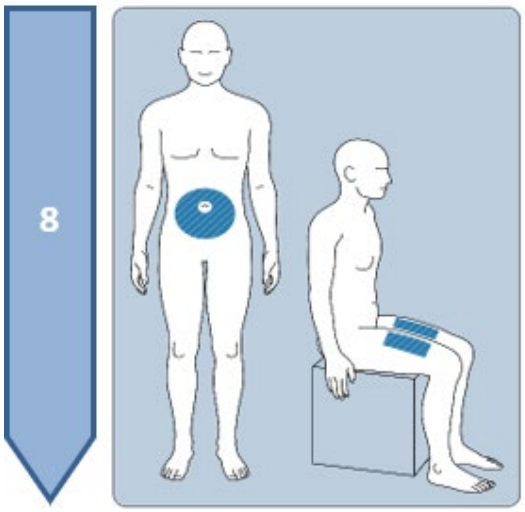
- Si está utilizando esta pluma por primera vez, prepárela haciendo girar el mando dosificador hasta que vea el icono de una «gota» y el punto en la ventana. El icono de la «gota» debe quedar alineado con el punto que se ve en la ventana de dosificación.



- Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba y compruebe que la ventana de dosificación mira hacia usted.
- No se apunte a la cara ni a la de ninguna otra persona.
- Dé unos golpecitos suaves a la pluma (envase del cartucho) con los dedos para que las burbujas suban a la parte superior del envase del cartucho.
- Apriete el botón con el pulgar hasta que la marca de «0» se alinee con el punto de la ventana de dosificación.
- Verá que el icono de «gota» es sustituido por la marca de «0» en la ventana de dosis y oirá varios clics suaves cuando se mueve el botón.
- Si mira a través del pequeño hueco de la parte superior de la cubierta protectora de la aguja de color naranja, deberá ver salir una gotita de líquido por la aguja.
- De no ser así, repita los pasos 5 y 6 hasta seis veces, hasta que salga la gotita.
- Si no consigue ver la gotita después del séptimo intento, consulte a su médico o farmacéutico.

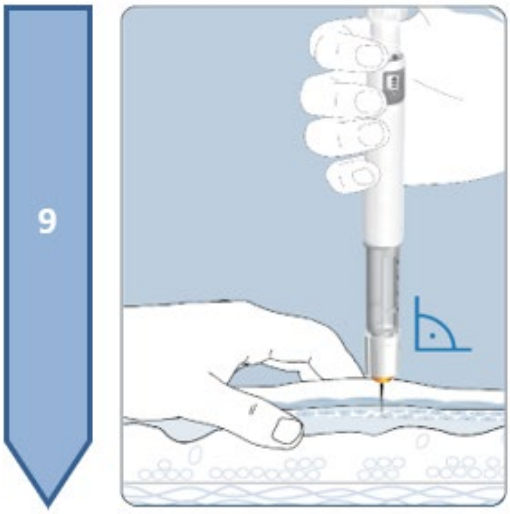


- Ponga la dosis que le haya dicho su médico haciendo girar el mando dosificador hasta que se vea la dosis necesaria. La dosis seleccionada debe alinearse con el punto de la ventana de dosificación. Si es necesario, corrija la dosis haciendo girar el mando dosificador hacia arriba y hacia abajo.
- Si no logra la dosis necesaria haciendo girar el mando dosificador, puede que no quede medicamento suficiente. No apriete; pruebe con otra pluma.

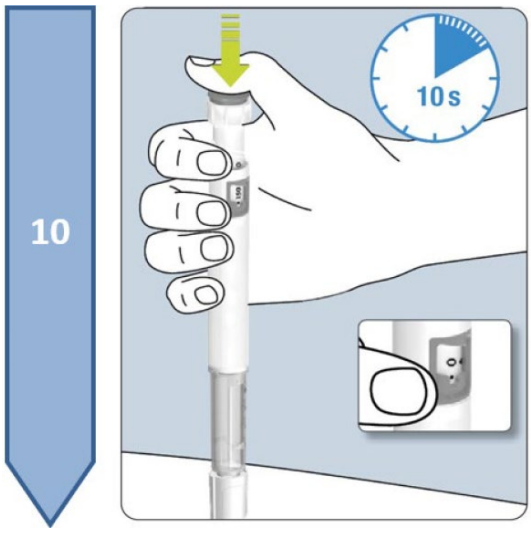


- Antes de ponerse la inyección, desinfecte la piel de la zona de inyección con una torunda de algodón empapada en alcohol.
- Deje que la zona se seque antes de inyectar el medicamento.
- Debe inyectarse el medicamento por vía subcutánea (debajo de la piel). Su médico le indicará dónde debe inyectarse.
- Los posibles puntos de inyección son la barriga (a cinco centímetros del ombligo, como mínimo) o el muslo.
- Si necesita dos plumas, debe inyectar cada una en uno punto diferente (p. ej., lados izquierdo y derecho de la barriga o muslos izquierdo y derecho).

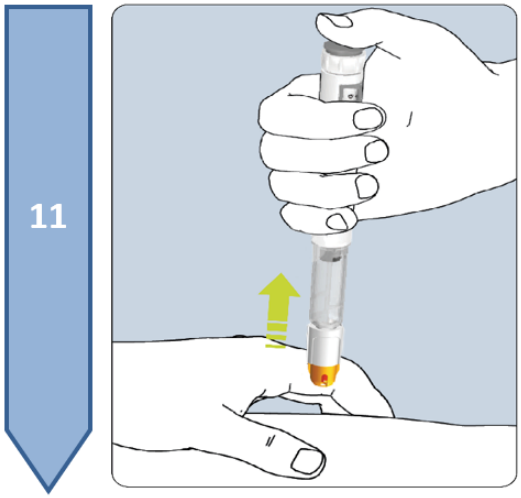
No se inyecte de ningún modo en zonas de piel irritada, enrojecida, con hematomas, infectada o con cicatrices.



- Sujete la pluma de forma que vea la ventana de dosificación y la etiqueta durante la inyección.
- Levante un pliegue de piel entre el pulgar y el índice.
- Inserte la aguja en un ángulo de 90 grados hasta que deje de verse la cubierta protectora de la aguja de color naranja.



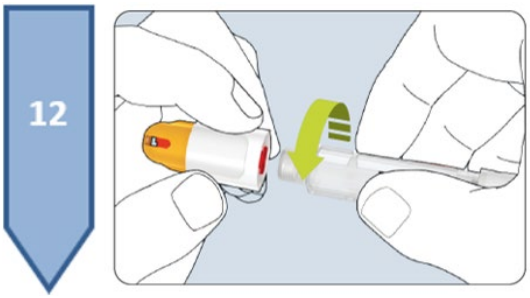
- Apriete el botón a fondo hasta que la marca «0» se alinee con el punto de la ventana de dosificación.
- Cuando la inyección se haya completado dejará de oír clics suaves.
- Siga pulsando el botón mientras mantiene la aguja en la piel.
- Cuente lentamente hasta 10. No levante ni mueva la pluma durante la inyección.
- Si la aguja se retira antes de tiempo, es posible que vea salir un chorro de solución de la punta de la aguja. En tal caso, no se administrará la dosis completa.



- Saque la aguja de la piel con cuidado tirando directamente hacia arriba.
- Mantenga el punto de inyección limpio hasta que la pequeña herida causada por la inyección se cierre. Póngase una tirita adhesiva en caso necesario.

Nota:

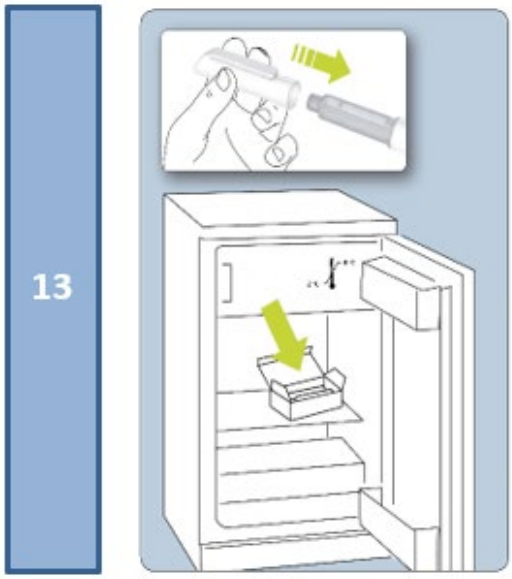
- La cubierta protectora de color naranja bloquea automáticamente la aguja, que queda cubierta por un indicador de bloqueo de color rojo, para su protección. De no ser así, consulte con su médico o farmacéutico.
- Cuando saque la aguja, puede quedar una gotita de líquido en la piel. Es normal y no significa que no se haya administrado suficiente medicamento.



- Gire la pluma en sentido contrario a las agujas del reloj y tire la aguja al recipiente adecuado.

Nota:

- Una vez desenroscada la aguja, otro indicador rojo de bloqueo cubre la parte inferior de la aguja para mayor seguridad.



Nota: Vuelva a poner el capuchón de la pluma.

Reutilización de la pluma:

- Su médico le indicará si puede utilizar la pluma para una segunda inyección. En tal caso vuelva a poner la pluma en el embalaje exterior y consérvela en la nevera hasta la próxima utilización, para la cual no podrán pasar más de 30 días.

Eliminación de la pluma y de la aguja:

- Una vez utilizada, deshágase de la pluma y de la aguja cumpliendo la normativa local o como le indiquen su médico o su farmacéutico.

Prospecto: información para el usuario

Besremi 500 microgramos/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada
ropeginterferón alfa-2b

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Besremi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Besremi
3. Cómo usar Besremi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Besremi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Besremi y para qué se utiliza

Besremi contiene el principio activo ropeginterferón alfa-2b, que pertenece a la clase de medicamentos que se conoce como interferones. Su sistema inmunitario produce interferones para bloquear el crecimiento de las células cancerosas.

Besremi se utiliza como monoterapia para el tratamiento de la policitemia vera en adultos. La policitemia vera es un tipo de cáncer en el que la médula ósea produce un número excesivo de glóbulos rojos, de glóbulos blancos y de plaquetas (las células que ayudan a la sangre a coagularse).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Besremi

No use Besremi
- si es alérgico al ropeginterferón alfa-2b o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una enfermedad del tiroides que no se controla con medicamentos.
- si tiene o ha tenido trastornos mentales graves (como depresión o ideas suicidas, o si ha intentado suicidarse).
- si ha tenido problemas cardiacos graves recientemente (como un infarto o un ictus).
- si tiene o ha tenido una enfermedad autoinmunitaria (como artritis reumatoide, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal).
- si ha recibido un trasplante de un órgano y toma medicamentos para suprimir el sistema inmunitario.
- si toma telbivudina (un medicamento que se utiliza para tratar la infección por la hepatitis B).
- si padece una enfermedad del hígado avanzada y sin control.
- si tiene una enfermedad renal grave (que hace que sus riñones trabajen menos de un 15 % de lo normal).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar Besremi:
- si tiene una enfermedad del tiroides.

- si tiene diabetes o hipertensión; puede que su médico le pida que se haga una exploración oftalmológica.
- si tiene problemas hepáticos se le harán análisis de sangre periódicos para comprobar el funcionamiento del hígado si lleva mucho tiempo recibiendo Besremi.
- si tiene problemas renales.
- si tiene psoriasis u otros problemas cutáneos, porque pueden empeorar durante el tratamiento con Besremi.

Una vez que haya iniciado el tratamiento con Besremi, hable con su médico:
- si desarrolla síntomas de depresión (como sensación de tristeza, depresión e ideas suicidas).
- si desarrolla signos de una reacción alérgica grave (como dificultad al respirar, sibilancias o urticaria) mientras utiliza; en este caso, debe buscar ayuda médica de inmediato.
- si desarrolla síntomas de resfriado o de otra infección respiratoria (como dificultad respiratoria, tos, fiebre y dolor torácico).
- si presenta cambios en la vista debe consultarlo con su médico, para que le haga una exploración oftalmológica inmediatamente. Pueden producirse problemas graves en los ojos durante el tratamiento con Besremi. Normalmente, su médico le explorará la vista antes de iniciar su tratamiento. Si tiene problemas de salud que puedan ocasionar problemas oculares, como diabetes o hipertensión, su médico también le explorará la vista durante el tratamiento. Si le empeora la vista puede que su médico decida suspender la administración del tratamiento.

Los medicamentos a base de interferones también pueden producir trastornos dentales y de las encías, con la posibilidad de que pierda algún diente. Asimismo, la sequedad de boca puede ser nociva para los dientes o para las mucosas de la boca durante el tratamiento de larga duración con Besremi. Debe cepillarse bien los dientes dos veces al día, y acudir a controles odontológicos periódicos.

Se tardará un tiempo en alcanzar su dosis óptima individual de Besremi. Su médico decidirá si es necesario tratarle con otro medicamento para lograr una reducción rápida del número de células en la sangre, a fin de impedir que se formen coágulos y hemorragias.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños ni a adolescentes, porque no se dispone de información sobre el uso de Besremi en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Besremi
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No utilice Besremi si está tomando telbivudina (para el tratamiento de la hepatitis B), debido a que la combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de desarrollar neuropatía periféricas (sensación de entumecimiento, de hormigueo o de quemazón brazos y piernas). Informe a su médico si está recibiendo tratamiento con telbivudina.

Comunique especialmente a su médico si usted está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:
- teofilina (medicamento que se utiliza para tratar enfermedades respiratorias como el asma)
- metadona (medicamento que se utiliza para tratar el dolor o la dependencia de los opioides)
- vortioxetina o risperidona (medicamentos que se utilizan para tratar trastornos mentales)
- medicamentos contra el cáncer como los que detienen o ralentizan el crecimiento de las células de la sangre en la médula ósea (p. ej., hidroxicarbamida)
- medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central para aliviar el dolor, ayudarle a dormir o calmarse (p. ej. morfina, midazolam)

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo
Se desconoce el efecto de Besremi durante el embarazo. Se desaconseja utilizar Besremi durante el embarazo. Si usted tiene posibilidad de quedar embarazada, su médico le explicará cuál es el método anticonceptivo eficaz que debe utilizar durante su tratamiento con Besremi.

Lactancia
Se desconoce si Besremi pasa a la leche materna. Su médico le ayudará a decidir si debe abandonar la lactancia mientras utilice este medicamento.

Conducción y uso de máquinas
No conduzca ni use máquinas si se nota mareado, somnoliento o confundido mientras usa Besremi.

Besremi contiene alcohol bencílico
Este medicamento contiene 5 mg de alcohol bencílico por cada 0,5 ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.
Consulte a su médico o farmacéutico:
- si está embarazada o en periodo de lactancia.
- si padece alguna enfermedad hepática o renal,

Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Besremi contiene polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,025 mg de polisorbato 80 en cada 0,5 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Besremi contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Besremi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico determinará la dosis que usted necesite de forma individual para su enfermedad. La dosis inicial habitual de Besremi es de 100 microgramos cada 2 semanas. Posteriormente su médico le irá aumentando la dosis de forma escalonada y podrá modificarla durante el tratamiento.
Si usted presenta problemas de riñón graves, la dosis inicial que le administrará su médico será de 50 microgramos.

Este medicamento se administra por vía subcutánea, lo que significa que se inyecta en el tejido que hay debajo de la piel. No debe inyectarse en zonas de piel irritada, enrojecida, con hematomas, infectada o con cicatrices.
Si se autoinyecta este medicamento, le enseñarán cómo preparar el medicamento e inyectarlo.
Nunca comparta la pluma precargada Besremi con nadie, aunque le cambie de aguja, a fin de no contagiar enfermedades.

Puede consultar los detalles de la preparación y la inyección de Besremi en el manual de instrucciones. Léalas antes de empezar a utilizar Besremi.

Si usa más Besremi del que debe
Consulte a su médico cuanto antes.

Si olvidó usar Besremi

Debe inyectarse la dosis en cuanto se acuerde. Pero si han pasado más de 2 días desde que omitió la dosis, sáltesela e inyéctese la siguiente cuando corresponda. No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Besremi
No deje de usar Besremi sin hablar antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier de los siguientes efectos adversos graves durante su tratamiento con Besremi, póngase en contacto con su médico inmediatamente:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- cambios en el latido cardiaco (cuando el corazón late muy deprisa o de forma irregular)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- intento de suicidio, pensamientos sobre la posibilidad de suicidarse
- pérdida de vista, que puede deberse a una hemorragia en la retina (la retina es la capa del ojo que es sensible a la luz) o a la acumulación de grasa en la retina o debajo de ella.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- pérdida de vista, que puede deberse a una lesión en la retina (como la obstrucción de los vasos sanguíneos del ojo) o en el nervio óptico.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- ceguera
- problemas respiratorios como dificultad para respirar, tos y dolor torácico, que pueden deberse a infiltración pulmonar, neumonía (infección pulmonar), hipertensión arterial pulmonar (aumento de la presión arterial en los vasos que llevan la sangre del corazón a los pulmones) y fibrosis pulmonar (enfermedad pulmonar en la que se forman cicatrices en el tejido del pulmón)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los dados disponibles):
- desprendimiento de retina (puede presentar problemas en los ojos y en la vista)

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- disminución del número de un tipo de glóbulo blanco (denominado leucocito) y de las células de la coagulación (que se denominan plaquetas)
- dolor articular o muscular
- síntomas pseudogripales, sensación de cansancio
- en los análisis de sangre: elevación de una enzima denominada gamma-glutamiltransferasa

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- infección de las vías respiratorias, goteo u obstrucción nasal, infecciones por hongos, gripe
- reducción del número o del tamaño de los glóbulos rojos
- aumento o reducción de la actividad del tiroides, aumento de la hormona estimuladora del tiroides, inflamación del tiroides
- elevación de los triglicéridos (un tipo de lípido) en la sangre, disminución del apetito

- conducta agresiva, sensación de depresión, sensación de ansiedad, problemas para quedarse dormido o para dormir sin interrupción, alteraciones del estado de ánimo, falta de energía corporal o de motivación
- dolor de cabeza, sensación de mareo, reducción del sentido del tacto o de la sensibilidad, sensación de sueño, sensación de hormigueo y parestesias
- sequedad ocular
- lesión de los capilares del cuerpo (vasos sanguíneos muy pequeños)
- problemas respiratorios
- diarrea, náuseas, dolor abdominal o malestar digestivo, estreñimiento, sequedad de boca
- trastorno hepático, aumento de determinadas enzimas hepática (en los análisis de sangre)
- picor, caída del cabello, exantema, enrojecimiento de la piel, piel seca y escamosa, acné, engrosamiento de la capa externa de la piel, aumento de la sudoración
- un trastorno que se denomina síndrome de Sjögren, por el que el sistema inmunitario del organismo ataca a las glándulas que producen líquidos (como las lágrimas y la saliva), artritis, dolor en brazos y piernas, dolor óseo, tirantez repentina y dolorosa de un músculo
- fiebre, debilidad, escalofríos, problemas de salud general, irritación o enrojecimiento en el punto de inyección, disminución del peso corporal
- en los análisis de sangre: anticuerpos producidos por el sistema inmunitario del organismo, aumento de una enzima denominada lactato deshidrogenasa

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- infección y reinfección por herpes, infecciones por bacterias
- aumento del número de plaquetas
- trastorno autoinmunitario del tiroides, sarcoidosis (zonas de tejido inflamado en diferentes partes del cuerpo)
- diabetes
- ataque de pánico, alucinación (ver, oír o notar cosas que no están), sensación de estrés, sensación de nerviosismo, fasta de interés en las actividades, pesadillas, irritabilidad, confusión
- lesión del sistema nervioso, migraña, trastorno mental (problema de salud que afecta al pensamiento, a las emociones o a la conducta), trastornos visuales o sensoriales, sequedad en las manos
- malestar ocular, eccema en los párpados
- hipoacusia, ruidos en el oído (acúfenos), sensación de que todo da vuelta (vértigo)
- trastornos cardiacos como bloqueo cardiaco (un trastorno de la actividad eléctrica del corazón), coágulos en los vasos sanguíneos del corazón, insuficiencia de la válvula aórtica
- presión arterial alta, reducción del suministro de sangre a determinadas partes del organismo, hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel), sofocos
- inflamación del tejido pulmonar, tos, hemorragia nasal, dolor de garganta
- inflamación del estómago, trastorno de la pared abdominal, gas intestinal, indigestión, dolor al tragar, hemorragia en las encías
- inflamación del hígado, lesión hepática, aumento de tamaño del hígado
- sensibilidad a la luz del sol, descamación de la piel, trastornos de las uñas
- debilidad muscular, dolor cervical y dolor inguinal
- inflamación de la vejiga, micción dolorosa, aumento de la necesidad de orinar, incapacidad de orinar
- problemas sexuales
- dolor o picor en el punto de inyección, sensibilidad a los cambios del tiempo
- porfiria no aguda (trastorno hepático en el que se acumulan en la piel unas sustancias denominadas porfirinas que provocan daños locales en la piel, como sarpullidos, ampollas, llagas o molestias, al exponerse al sol)
- en los análisis: aumento del ácido úrico, anticuerpos producidos por el sistema inmunitario del organismo contra los glóbulos rojos

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- trastornos bipolares (trastornos del estado de ánimo con episodios de tristeza y de nerviosismo), manía (excitación extrema o entusiasmo irrazonable)

- miocardiopatía (enfermedades que afectan al músculo cardiaco), angina de pecho (dolor torácico grave a consecuencia del bloqueo de los vasos del corazón)
- insuficiencia hepática

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- púrpura trombocitopénica trombótica o idiopática (aumento de los hematomas y de las hemorragias, reducción del número de plaquetas, anemia y debilidad extrema)
- isquemia miocárdica (disminución del aflujo de sangre a su músculo cardiaco)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los dados disponibles):
- enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad poco frecuente que puede ocasionar pérdida de visión, de audición y de la pigmentación de la piel), reacción alérgica grave
- cambio de color de la piel
- trastornos periodontales (que afectan a las encías) y dentales, cambio de color de la lengua

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Besremi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la pluma precargada en su embalaje exterior para protegerla de la luz.

Una vez abierta, la pluma precargada puede guardarse en la nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 30 días, si se guarda con el capuchón puesto y en la caja de cartón, que la protege de la luz.

No utilice este medicamento si observa que la pluma precargada está dañada, que la solución no es transparente, que tiene partículas o copos, que no es incolora o que tiene un color distinto del amarillo claro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Besremi
- El principio activo es el ropeginterferón alfa-2b.
  Cada pluma precargada con 0,5 ml de solución contiene 500 microgramos de ropeginterferón alfa-2b expresados en proteínas, que corresponden a 1 000 microgramos/ml.
- Los demás componentes son cloruro sódico, polisorbato 80, alcohol bencílico, acetato sódico anhidro, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables. Con respecto al alcohol bencílico, al polisorbato 80 y al sodio, ver sección 2 «Besremi contiene alcohol bencílico», «Besremi contiene polisorbato 80» y «Besremi contiene sodio».

Aspecto del producto y contenido del envase
Besremi se presenta en una solución para inyección (inyección) en una pluma precargada. Cada pluma precargada contiene 0,5 ml de solución. Se comercializa en envases con:
- 1 pluma precargada y 2 agujas de inyección (tipo: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viena
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Instrucciones

Lea atentamente este prospecto antes de utilizar la pluma precargada Besremi 500 microgramos. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Su médico o su farmacéutico le enseñarán a utilizar la pluma.
La pluma precargada Besremi 500 microgramos puede utilizarse para inyectar dosis de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 y 500 microgramos. La misma pluma puede utilizarse dos veces, siempre que la suma de las dos dosis no supere los 500 microgramos. Su médico le indicará la dosis que usted necesita. Tome nota de las fechas y las dosis de las inyecciones que le indique su médico.

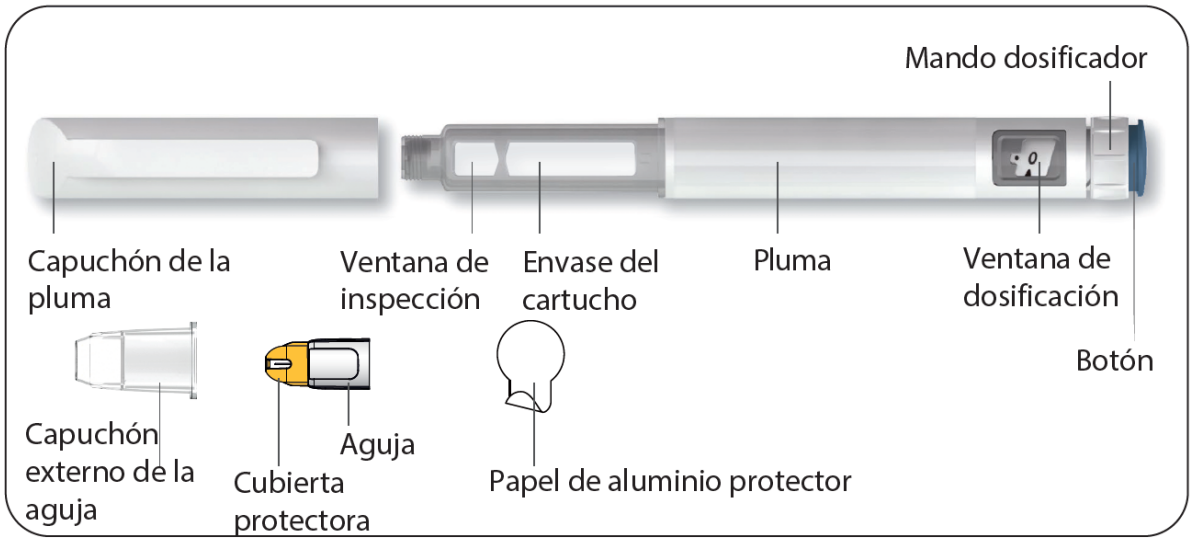
Conserve la pluma dentro del embalaje exterior en la nevera.
Saque la pluma de la nevera 15 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente.
Sitúese a una zona bien iluminada y tranquila para ponerse la inyección.

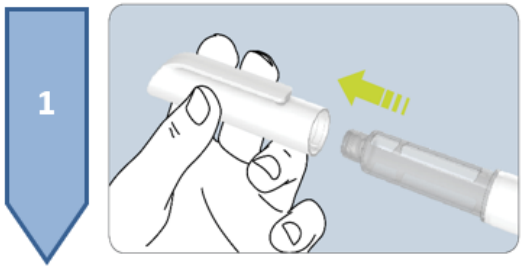
Para ponerse la inyección, necesitará lo siguiente:
• Pluma precargada Besremi
• Pluma precargada Besremi
• Aguja (tipo: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
• Toallita mojada con alcohol (no se incluye)
• Opcional: tirita adhesiva (no se incluye)

La pluma precargada Besremi se suministra con dos agujas. Debe usar siempre una aguja nueva cada vez que se inyecte.

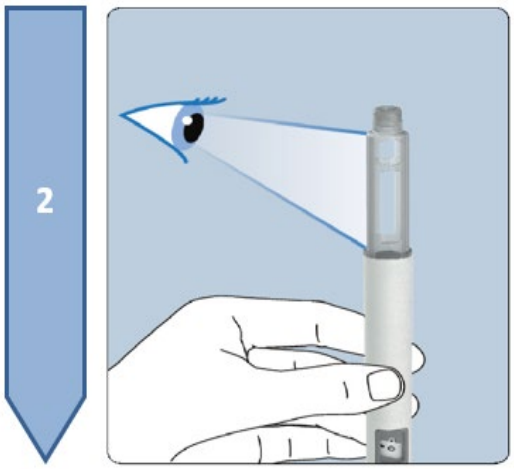
No utilice la pluma si parece dañada. Si al utilizar la pluma tiene la impresión de que puede haberla dañado (p. ej., se le ha caído o ha apretado demasiado), no la utilice. Hágase con una nueva y empiece desde el principio.

Descripción de la pluma precargada Besremi 500 microgramos

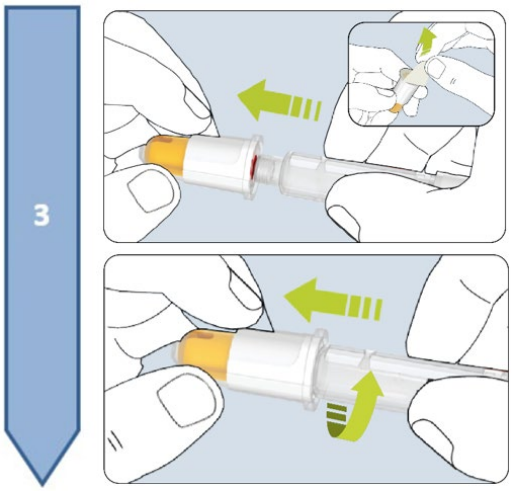




- Lávese las manos antes de utilizar Besremi.
- Compruebe que el medicamento no ha caducado.
- Retire el capuchón de la pluma.

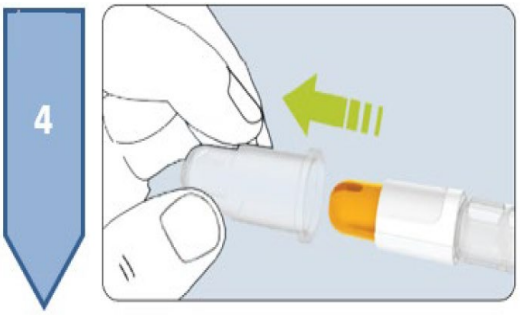


- Examine la solución por las ventanas de inspección que hay a los lados del envase del cartucho.
- No utilice la pluma si la solución no se ve transparente, si presenta partículas o copos, si no es incolora o si es de un color distinto del amarillo claro.

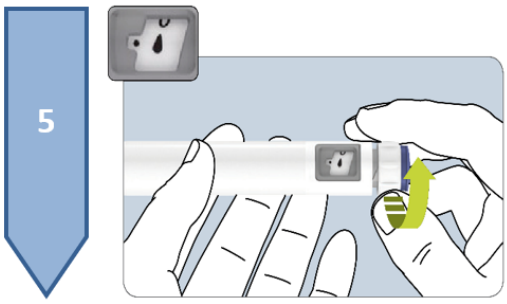


- Tome una aguja nueva y retire el papel de aluminio de protección.
- Ponga la pluma recta y centrada en la aguja para que no ceda ni se doble.
- Compruebe que está bien sujeta.

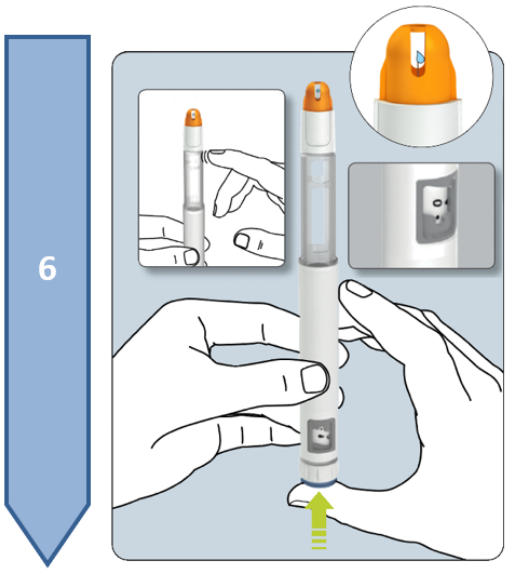
- Enrosque la aguja en la pluma girándola en el sentido de las agujas del reloj con una suave presión hasta que se detenga.



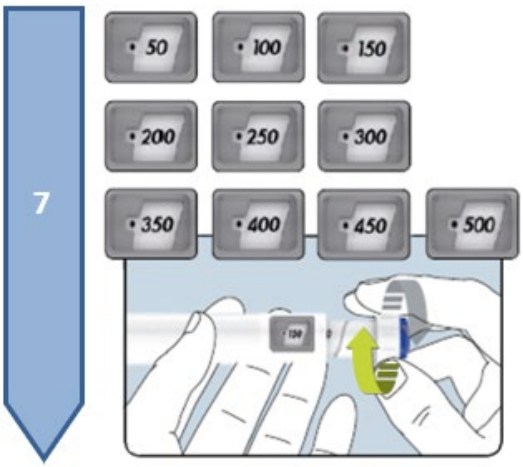
- Retire el capuchón de la aguja.
- No vuelva a ponérselo hasta que se haya inyectado el medicamento. No toque nunca la punta de la aguja.
- Si ya ha utilizado la pluma precargada Besremi 500 microgramos antes, vaya directamente al paso 7.
- Si está utilizando esta pluma por primera vez, siga con su preparación en el paso 5.



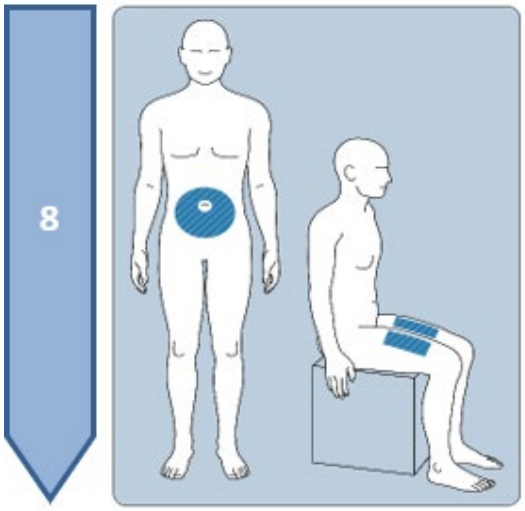
- Si está utilizando su pluma por primera vez, prepárela haciendo girar el mando dosificador hasta que vea el icono de una «gota». El icono de la «gota» debe quedar alineado con el punto que se ve en la ventana de dosificación.



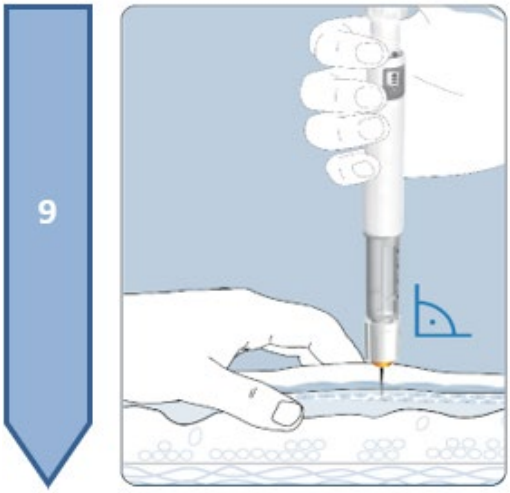
- Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba y compruebe que la ventana de dosificación mira hacia usted.
- No se apunte a la cara ni a la de ninguna otra persona.
- Dé unos golpecitos suaves a la pluma (envase del cartucho) con los dedos para que las burbujas suban a la parte superior del envase del cartucho.
- Apriete el botón con el pulgar hasta que la marca de «0» se alinee con el punto de la ventana de dosificación.
- Verá que el icono de «gota» es sustituido por la marca de «0» en la ventana de la dosis y oirá varios clics suaves cuando se mueve el botón.
- Si mira a través del pequeño hueco de la parte superior de la cubierta protectora de la aguja de color naranja, deberá ver salir una gotita de líquido por la aguja.
- De no ser así, repita los pasos 5 y 6 hasta seis veces, hasta que salga la gotita.
- Si no consigue ver la gotita después del séptimo intento, consulte a su médico o farmacéutico.



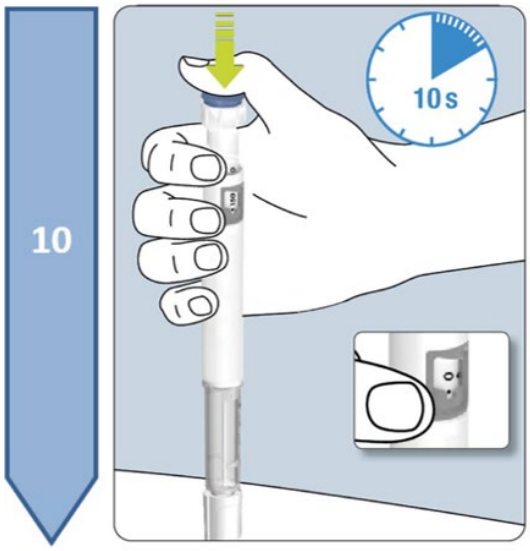
- Ponga la dosis que le haya dicho su médico haciendo girar el mando dosificador hasta que se vea la dosis necesaria. La dosis seleccionada debe alinearse con el punto de la ventana de dosificación. Si es necesario, corrija la dosis haciendo girar el mando dosificador hacia arriba y hacia abajo.
- Si no logra la dosis necesaria haciendo girar el mando dosificador, puede que no quede medicamento suficiente. No apriete; pruebe con otra pluma.



- Antes de ponerse la inyección, desinfecte la piel de la zona de inyección con una torunda de algodón empapada en alcohol.
- Deje que la zona se seque antes de inyectar el medicamento.
- Debe inyectarse el medicamento por vía subcutánea (debajo de la piel). Su médico le indicará dónde debe inyectarse.
- Los posibles puntos de inyección son la barriga (a cinco centímetros del ombligo, como mínimo) o el muslo.
- Si necesita dos plumas, debe inyectar cada una en uno punto diferente (p. ej., lados izquierdo y derecho de la barriga o muslos izquierdo y derecho).
- No se inyecte de ningún modo en zonas de piel irritada, enrojecida, con hematomas, infectada o con cicatrices.

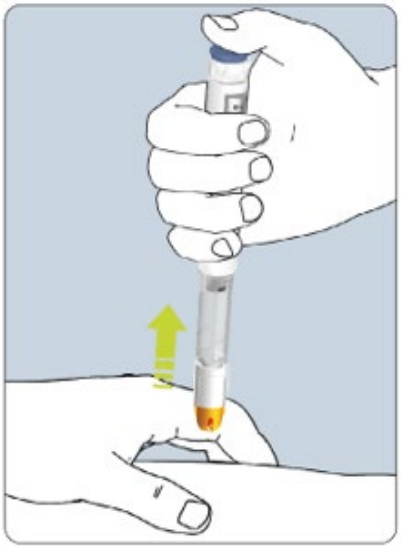


- Sujete la pluma de forma que vea la ventana de dosificación y la etiqueta durante la inyección.
- Levante un pliegue de piel entre el pulgar y el índice.
- Inserte la aguja en un ángulo de 90 grados hasta que deje de verse la cubierta protectora de la aguja de color naranja.



- Apriete el botón a fondo hasta que la marca «0» se alinee con el punto de la ventana de dosificación.
- Cuando la inyección se haya completado dejará de oír clics suaves.
- Siga pulsando el botón mientras mantiene la aguja en la piel.
- Cuente lentamente hasta 10. No levante ni mueva la pluma durante la inyección.
- Si la aguja se retira antes de tiempo, es posible que vea salir un chorro de solución de la punta de la aguja. En tal caso, no se administrará la dosis completa.

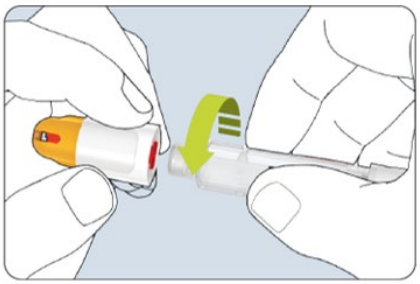
11



- Saque la aguja de la piel con cuidado tirando directamente hacia arriba.
- Mantenga el punto de inyección limpio hasta que la pequeña herida causada por la inyección se cierre. Póngase una tirita adhesiva en caso necesario.

Nota:
- La cubierta protectora de color naranja bloquea automáticamente la aguja, que queda cubierta por un indicador de bloqueo de color rojo, para su protección. De no ser así, consulte con su médico o farmacéutico.
- Puede quedar una gotita de líquido en la piel cuando saque la aguja. Es normal y no significa que no se haya administrado suficiente medicamento.

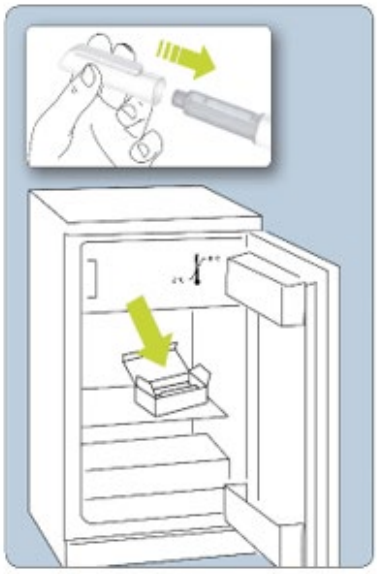
12



- Gire la pluma en sentido contrario a las agujas del reloj y tire la aguja al recipiente adecuado.

Nota:
- Una vez desenroscada la aguja, otro indicador rojo de bloqueo cubre la parte inferior de la aguja para mayor seguridad.

13



Nota: Vuelva a poner el capuchón de la pluma.

Reutilización de la pluma:
- Su médico le indicará si puede utilizar la pluma para una segunda inyección. En tal caso vuelva a poner la pluma en el embalaje exterior y consérvela en la nevera hasta la próxima utilización, para la cual no podrán pasar más de 30 días.

Eliminación de la pluma y de la aguja:
- Una vez utilizada, deshágase de la pluma y de la aguja cumpliendo la normativa local o como le indiquen su médico o su farmacéutico.