

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli
Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli de 0,5 ml de solution contient 250 microgrammes de ropeginterféron alfa-2b exprimés en protéine, ce qui correspond à 500 microgrammes/ml.

Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli de 0,5 ml de solution contient 500 microgrammes de ropeginterféron alfa-2b exprimés en protéine, ce qui correspond à 1 000 microgrammes/ml.

Le dosage indique la quantité de la fraction interféron alfa-2b du ropeginterféron alfa-2b sans tenir compte de la pégylation.

Le ropeginterféron alfa-2b est un conjugué covalent de la protéine interféron alfa-2b, produite dans les cellules *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant, avec un groupement méthoxy polyéthylène glycol (mPEG).

Il convient de ne pas comparer l'activité de ce médicament à celle d'autres protéines pégylées ou non pégylées de la même classe thérapeutique (voir rubrique 5.1).

Excipient à effet notoire

Chaque stylo prérempli contient 10 mg d'alcool benzylique et 0,05 mg de polysorbate 80 par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (injection).

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Besremi est indiqué en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez (polycythémie vraie) sans splénomégalie symptomatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Posologie

Phase d'ajustement posologique

La dose est ajustée au cas par cas. La dose initiale recommandée est de 100 microgrammes (ou 50 microgrammes chez les patients suivant un autre traitement cytoréducteur). La dose doit être augmentée progressive par incrément de 50 microgrammes toutes les deux semaines (en parallèle, l'autre traitement cytoréducteur doit être diminué graduellement comme il convient) jusqu'à stabilisation des paramètres hématologiques (hématocrite < 45 %, plaquettes < 400 × 10⁹/L et leucocytes < 10 × 10⁹/L). La dose unique maximale recommandée est une injection de 500 microgrammes toutes les deux semaines. Il peut être nécessaire de procéder à une phlébotomie comme traitement de sauvetage pour normaliser l'hyperviscosité sanguine.

Phase d'entretien

La dose ayant permis la stabilisation des paramètres hématologique doit être maintenue pendant au moins 1 an et demi à raison d'une administration toutes les deux semaines. Ensuite, la dose peut être adaptée et/ou l'intervalle d'administration allongé jusqu'à quatre semaines en fonction du patient.

Si des événements indésirables apparaissent pendant le traitement, la dose administrée doit être réduite ou le traitement interrompu provisoirement jusqu'à ce que les événements indésirables s'atténuent ; en outre, le traitement doit être repris avec une dose inférieure à celle ayant provoqué les événements indésirables.

Si une augmentation des paramètres hématologiques (hématocrite, plaquettes, leucocytes) est observée, il faut adapter au cas par cas la dose et/ou l'intervalle posologique.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une cirrhose compensée (c.à.d. Child-Pugh A), un autre médicament de la famille des interférons alfa péglés (interféron alfa-2a péglé) a démontré sa sécurité d'utilisation. Un ajustement posologique de ropeginterféron alfa-2b n'est pas nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère.

L'utilisation de l'interféron alfa n'a pas été évaluée chez les patients présentant une cirrhose décompensée (c.à.d. Child-Pugh B ou C) et est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3). Une élévation des enzymes hépatiques a été observée chez les patients traités par ropeginterféron alfa-2b. Lorsque l'élévation des enzymes hépatiques est progressive et persistante, la dose doit être réduite. Si l'élévation reste progressive et cliniquement significative malgré l'abaissement de la dose ou si une décompensation hépatique est mise en évidence, le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique d'autres médicaments de la classe interféron alfa (interféron alfa-2a péglé et interféron alfa-2b péglé) a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du ropeginterféron alfa-2b chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère (DFG 60-89 ml/min) ou modérée (DFG 30-59 ml/min). Une réduction de 50 microgrammes de la dose initiale de ropeginterféron alfa-2b est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG 15-29 ml/min). Le ropeginterféron alfa-2b est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Patients âgés

Il n'est pas nécessaire de procéder à des ajustements de la dose recommandée de ropeginterféron alfa-2b lors de l'instauration du traitement chez des personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Patients obèses ou en sous-poids

Le profil pharmacocinétique du ropeginterféron alfa-2b n'a pas été établi chez les patients obèses ou en sous-poids. Aucune recommandation d'ajustement de la posologie du ropeginterféron alfa-2b ne peut être donnée à ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Besremi chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4).

Race

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. Ce médicament est destiné à un traitement à long terme et peut être administré par un médecin, un(e) infirmier/ère, un membre de la famille ou le patient après une formation à l'administration d'injections sous-cutanées avec le stylo prérempli. Il est impératif de suivre les instructions de la notice.

Le site d'injection recommandé est la zone de peau abdominale à plus de 5 cm de distance du nombril ou bien la cuisse. Le médicament ne doit pas être injecté dans une partie du corps où la peau est irritée, rouge, infectée ou présente des ecchymoses ou des cicatrices. Le stylo permet un ajustement des doses par incrément dans une plage comprise entre 50 et 250 microgrammes ou entre 50 et 500 microgrammes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Maladie thyroïdienne préexistante à moins qu'un traitement classique permette de la contrôler
- Existence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, notamment grave dépression, pensées suicidaires ou passage à l'acte
- Pré-existence d'une maladie cardiovasculaire sévère (c'est à dire hypertension non stabilisée, insuffisance cardiaque congestive (\geq classe 2 NYHA), arythmie cardiaque sévère, sténose coronarienne significative, angor instable) ou AVC ou infarctus du myocarde récent
- Antécédents ou présence d'une maladie auto-immune
- Patients immunodéprimés à la suite d'une transplantation
- Association avec la telbivudine (voir rubrique 4.5)
- Cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C)
- Insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Phase d'ajustement posologique

La posologie recommandée pour la phase d'ajustement posologique du ropeginterféron alfa-2b (voir rubrique 4.2) a pour conséquence un temps assez long pour atteindre la dose individuelle optimale par rapport à l'hydroxycarbamide. Dans une étude clinique sur la maladie de Vaquez, la fin de la phase de d'ajustement posologique moyenne individuelle pour le ropeginterféron alfa-2b a été atteinte après environ 3,7 mois de traitement, alors qu'elle était d'environ 2,6 mois pour l'hydroxycarbamide. Ainsi, d'autres produits (par exemple, l'hydroxycarbamide) peuvent être choisis de préférence pour les

patients chez lesquels une réduction précoce des valeurs de la numération de la formule sanguine est nécessaire pour éviter une thrombose et des hémorragies.

L'efficacité de la diminution des risques cardiovasculaires et thromboemboliques n'est pas pleinement établie pendant la phase de d'ajustement posologique. Il convient donc de surveiller étroitement les patients, en particulier pendant la phase d'ajustement posologique : analyses régulières de la numération de la formule sanguine, incluant le taux d'hématocrite, la numération des leucocytes et des plaquettes, y compris après avoir établi la dose optimale individuelle. Il peut être nécessaire de procéder à une phlébotomie comme traitement de sauvetage pour normaliser l'hyperviscosité sanguine.

Système endocrinien

Avant d'instaurer un traitement par ropeginterféron alfa-2b, toute maladie thyroïdienne pré-existante doit être prise en charge et contrôlée par un traitement classique (voir rubrique 4.3). Dans le cas où un patient développe des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement thyroïdien au cours du traitement par ropeginterféron alfa-2b, il convient de déterminer son taux de thyréostimuline (TSH). Si les taux de TSH peuvent être stabilisés dans les limites normales, le traitement peut être poursuivi.

Des cas de diabète sucré ont été observés avec d'autres médicaments de la classe des interférons alfa (voir rubrique 4.8). Un traitement par ropeginterféron alfa-2b ne doit pas être instauré chez les patients dont le diabète ne peut pas être contrôlé efficacement par des médicaments. Si un patient développe cette affection au cours du traitement par ropeginterféron alfa-2b et si le diabète ne peut pas être contrôlé par des médicaments, le traitement par ropeginterféron alfa-2b doit être arrêté.

Système nerveux central (SNC)

Des effets sur le système nerveux central (dépression notamment) ont été observés chez des patients traités par ropeginterféron alfa-2b pendant le programme de développement clinique (voir rubrique 4.8). D'autres effets sur le système nerveux central, notamment pensées suicidaires, tentative de suicide, agression, troubles bipolaires, manie ou état de confusion, ont été observés avec d'autres médicaments de la classe interféron alfa. Les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite portant sur les symptômes de troubles psychiatriques éventuels et une prise en charge thérapeutique devra être envisagée par le médecin traitant en cas d'apparition de ces symptômes. Si les symptômes psychiatriques s'aggravent, il est recommandé d'arrêter le traitement par ropeginterféron alfa-2b. Le ropeginterféron alfa-2b ne doit pas être administré à des patients présentant ou ayant présenté des troubles psychiatriques sévères, notamment grave dépression, pensées suicidaires ou tentative de suicide (voir rubrique 4.3).

Système cardiovasculaire

Des événements cardiaques tels que cardiomyopathie, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire et maladies ischémiques coronariennes ont été associés au traitement par interféron alfa (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des affections cardiovasculaires pré-existantes ou ayant des antécédents de ce type d'affection doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par ropeginterféron alfa-2b. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une affection cardiovasculaire pré-existante ou ayant souffert récemment d'un AVC ou d'un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.3).

Système respiratoire

Des affections respiratoires telles que présence d'infiltrats pulmonaires, pneumonite, pneumonie ou hypertension artérielle pulmonaire ont été observées rarement chez des patients traités par interféron alfa (voir rubrique 4.8). Les patients qui développent des symptômes respiratoires doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et, si nécessaire, le traitement par ropeginterféron alfa-2b doit être arrêté.

Système oculaire

Des affections oculaires sérieuses telles que rétinopathie, hémorragie rétinienne, exsudats rétiniens, décollement de la rétine, et occlusions artérielle ou veineuse rétinienne, pouvant aboutir à une cécité, ont rarement été observées chez les patients traités par interféron alfa (voir rubrique 4.8). Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par ropeginterféron alfa-2b sont nécessaires, en particulier pour les patients ayant une maladie associée à une rétinopathie comme le diabète ou l'hypertension. Tout patient rapportant une baisse de la vue ou une perte de la vision ou rapportant tout symptôme oculaire doit passer immédiatement un examen ophtalmologique. L'arrêt du ropeginterféron alfa-2b doit être envisagé chez les patients développant de nouveaux troubles oculaires ou en cas d'aggravation des affections existantes.

Hypersensibilité aiguë

Des réactions d'hypersensibilité aiguë graves (par exemple, urticaire, angioédème, bronchoconstriction, anaphylaxie) ont rarement été observées avec d'autres médicaments de la classe interféron alfa. Si cela se produit, le traitement par ropeginterféron alfa-2b doit être interrompu et un traitement médical approprié doit être instauré immédiatement. Les éruptions cutanées transitoires ne nécessitent pas une interruption du traitement.

Fonction hépatique

Le traitement par interféron alfa a été associé à une hépatotoxicité associée à des augmentations potentiellement significatives des enzymes hépatiques. Des cas d'insuffisance hépatique chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C ont été signalés avec d'autres produits à base d'interféron alfa (voir rubrique 4.8).

Des augmentations de l'ALAT (≥ 3 fois supérieures à la valeur limite supérieure normale), de l'ASAT (≥ 3 fois supérieures à la valeur limite supérieure normale), de la GGT (≥ 3 fois supérieures à la valeur limite supérieure normale) et de la bilirubine (> 2 fois supérieures à la valeur limite supérieure normale) ont été observées chez des patients traités par ropeginterféron alfa-2b. Ces élévations étaient généralement transitoires et se produisaient pendant la première année du traitement.

Des affectations hépatiques ont été rapportées chez les patients après un traitement prolongé par ropeginterféron alfa-2b (voir rubrique 4.8). Un contrôle régulier des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique est nécessaire chez les patients suivant un traitement prolongé par ropeginterféron alfa-2b. Le traitement par ropeginterféron alfa-2b doit être arrêté lorsque l'élévation des enzymes hépatiques est progressive et cliniquement significative malgré la réduction de la posologie. Le traitement par ropeginterféron alfa-2b doit être arrêté chez les patients présentant une décompensation hépatique pendant le traitement. Le ropeginterféron alfa-2b est contre-indiqué chez les patients présentant une cirrhose décompensée (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale

Les patients doivent être surveillés quelle que soit la dose initiale ou le degré d'insuffisance rénale. Si la fonction rénale diminue pendant le traitement, l'arrêt du traitement par ropeginterféron alfa-2b s'impose. Le ropeginterféron alfa-2b est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 4.3).

Affections dentaires et parodontales

Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent conduire à la perte de dents, ont été rapportées avec d'autres médicaments de la classe interféron alfa (voir rubrique 4.8). En outre, la sécheresse buccale occasionnée peut endommager les dents et les muqueuses de la bouche au cours d'un traitement prolongé par ropeginterféron alfa-2b. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et consulter régulièrement un dentiste.

Affections cutanées

L'utilisation du ropeginterféron alfa-2b est corrélée à des affections cutanées (prurit, alopecie, éruption cutanée, érythème, psoriasis, xérodermie, dermatite acnéiforme, hyperkératose, hyperhidrose). En cas d'apparition ou d'aggravation d'affections cutanées, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Excipients

Besremi contient de l'alcool benzylique.

Des volumes importants doivent être utilisés avec prudence et uniquement en cas de nécessité, notamment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Besremi contient du polysorbate 80.

Ce médicament contient 0,025 mg de polysorbate 80 pour 0,5 ml de solution. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Besremi contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

On estime que les enzymes du catabolisme protéique sont impliquées dans le métabolisme du ropeginterféron alfa-2b. On ne connaît pas le rôle des protéines de transport dans l'absorption, la distribution et l'élimination du ropeginterféron alfa-2b. Il a été montré que l'interféron alfa avait un effet sur l'activité des isoenzymes CYP1A2 et CYP2D6 du cytochrome P450 (CYP).

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le ropeginterféron alfa-2b.

Études d'interaction d'autres interférons alfa pégyrés

La co-administration d'interféron alfa-2a pégylé et de telbivudine chez des patients atteints de l'hépatite B a augmenté le risque de développer une neuropathie périphérique. Un traitement associant la telbivudine au ropeginterféron alfa-2b est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

L'administration d'interféron alfa-2a pégylé, à la posologie de 180 microgrammes une fois par semaine, pendant 4 semaines, à des sujets sains de sexe masculin, n'a montré aucun effet sur les profils pharmacocinétiques de la méthénytoïne, de la dapsone, de la débrisoxine et du tolbutamide, semblant indiquer que l'interféron alfa-2a pégylé est sans effet sur l'activité métabolique *in vivo* des isoenzymes 3A4, 2C9, 2C19 et 2D6 du cytochrome P450. Dans la même étude, une augmentation de 25 % de l'aire sous la courbe (ASC) de la théophylline (substrat du CYP1A2) a été observée, démontrant que l'interféron alfa-2a pégylé est un inhibiteur de l'activité du CYP1A2.

La co-administration d'interféron alfa-2a pégylé n'a montré aucune interaction significative avec le tolbutamide (substrat du CYP2C9), le midazolam (substrat du CYP3A4), la dapsone (substrat N-acétyltransférase) et a entraîné une augmentation modeste de l'exposition à la caféine (substrat du CYP1A2) et à la désipramine (substrat du CYP2D6).

Par conséquent, la prudence s'impose en cas de co-administration du ropeginterféron alfa-2b avec des substrats du CYP1A2, notamment ceux ayant une marge thérapeutique étroite comme la théophylline ou la méthadone. De même, la prudence est recommandée avec les substrats du CYP2D6 (par exemple, vortioxétine, rispéridone) s'ils sont associés au ropeginterféron alfa-2b. Le ropeginterféron alfa-2b est susceptible d'inhiber l'activité du CYP1A2 et du CYP2D6 et peut donc augmenter les concentrations sanguines de ces médicaments.

Un ajustement posologique du ropeginterféron alfa-2b n'est normalement pas nécessaire en cas d'administration concomitante avec des produits métabolisés via CYP2C9/19, CYP3A4 ou par la N-acétyltransférase.

La prudence s'impose en cas d'association du ropeginterféron alfa-2b à d'autres agents potentiellement myélosupresseurs/chimiothérapeutiques.

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de narcotiques, d'hypnotiques et de sédatifs avec le ropeginterféron alfa-2b.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le ropeginterféron alfa-2b, sauf décision contraire prise avec le médecin.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'interféron alfa chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Comme le ropeginterféron alfa-2b est susceptible d'avoir le même effet, Besremi n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ropeginterféron alfa-2b est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Besremi en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du traitement par le ropeginterféron alfa-2b sur la fertilité féminine ou masculine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Besremi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui éprouvent des étourdissements, une somnolence ou des hallucinations (voir rubrique 4.8) pendant le traitement par Besremi doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : leucopénie (20,2 %), thrombocytopénie (18,5 %), arthralgies (13,5 %), fatigue (12,4 %), élévation de la gamma-glutamyl-transférase (11,2 %), syndrome grippal (11,2 %), myalgies (10,7 %), anémie (9,6 %), élévation de lalanine aminotransférase (8,4 %), neutropénie (7,9 %), pyrexie (7,9%), élévation de l'aspartate aminotransférase (7,3 %), prurit (6,8 %), douleur des extrémités (6,7 %), alopecie (6,7 %), céphalées (6,2 %), diarrhée (5,7 %), réaction au point d'injection (5,6 %), frissons (5,1 %) et sensations vertigineuses (5,1 %).

Les effets indésirables graves sont la dépression (1,1 %), la fibrillation auriculaire (1,1 %) et l'état de stress aigu (0,6 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Ci-dessous sont répertoriés les effets indésirables liés au traitement qui ont été rapportés avec le ropeginterféron alfa-2b dans les études cliniques menées auprès de 178 patients adultes atteints de polycythémie vraie. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	<i>fréquent</i>	infection des voies respiratoires, grippe, rhinite, mycose cutanée
	<i>peu fréquent</i>	herpès labial, zona, candidose buccale, sinusite, candidose œsophagienne, mycose vulvovaginale, orgelet, onychomycose
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>très fréquent</i>	leucopénie, thrombocytopénie
	<i>fréquent</i>	pancytopénie, neutropénie, anémie
Affections du système immunitaire	<i>peu fréquent</i>	sarcoïdose
	<i>très rare</i>	purpura idiopathique ou thrombotique thrombocytopénique [#]
	<i>fréquence indéterminée</i>	maladie de Vogt-Koyanagi-Harada [#] , réactions d'hypersensibilité aiguë ^{**}
Affections endocriniennes	<i>fréquent</i>	hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite
	<i>peu fréquent</i>	maladie de Basedow, diabète sucré [#]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>fréquent</i>	hypertriglycéridémie, baisse de l'appétit
Affections psychiatriques	<i>fréquent</i>	dépression, agressivité [#] , insomnie, anxiété, troubles de l'humeur, sautes d'humeur, troubles de l'humeur
	<i>peu fréquent</i>	tentative de suicide [#] , pensées suicidaires [#] , état de confusion [#] , état de stress aigu, hallucinations, détresse émotionnelle, nervosité, cauchemars, irritabilité
	<i>rare</i>	troubles bipolaires [#] , manie [#]
Affections du système nerveux	<i>fréquent</i>	céphalées, étourdissements, hypoesthésie, somnolence, paresthésie
	<i>peu fréquent</i>	polyneuropathie, neuropathie motrice périphérique, radiculopathie, migraine, affaiblissement mental, tremblements, aura
Affections oculaires	<i>fréquent</i>	sécheresse oculaire
	<i>peu fréquent</i>	hémorragie rétinienne [#] , exsudats rétiniens [#] , déficience visuelle, acuité visuelle réduite, vision floue, gêne oculaire, eczéma palpébral
	<i>rare</i>	rétinopathie [#] , neuropathie optique [#] , occlusion artérielle rétinienne [#] , occlusion veineuse rétinienne [#]
	<i>très rare</i>	cécité [#]
	<i>fréquence indéterminée</i>	décollement rétinien [#]

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>peu fréquent</i>	surdité, acouphènes, vertige
Affections cardiaques	<i>fréquent</i>	fibrillation auriculaire
	<i>peu fréquent</i>	infarctus du myocarde [#] , bloc auriculoventriculaire, thrombus intracardiaque, insuffisance aortique, troubles cardiovasculaires
	<i>rare</i>	cardiomyopathie [#] , angor [#]
	<i>très rare</i>	ischémie myocardique [#]
Affections vasculaires	<i>fréquent</i>	microangiopathie
	<i>peu fréquent</i>	syndrome de Raynaud, hypertension, hématomes, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>fréquent</i>	dyspnée
	<i>peu fréquent</i>	pneumonite, toux, épistaxis, irritation de la gorge
	<i>très rare</i>	infiltrats pulmonaires [#]
	<i>fréquence indéterminée</i>	fibrose pulmonaire [#] , pneumonie [#] , hypertension artérielle pulmonaire ^{#*}
Affections gastro-intestinales	<i>fréquent</i>	diarrhée, nausées, douleurs abdominales, constipation, distension abdominale, sécheresse buccale
	<i>peu fréquent</i>	gastrite, affection de la paroi abdominale, flatulences, défécations fréquentes, odynophagie, saignements gingivaux
	<i>fréquence indéterminée</i>	affections dentaires [#] , parodontopathie [#]
Affections hépatobiliaires	<i>très fréquent</i>	élévation de la gamma-glutamyl-transférase
	<i>fréquent</i>	troubles hépatiques, élévation de lalanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation des phosphatases alcalines sanguines
	<i>peu fréquent</i>	hépatotoxicité, hépatite toxique, hépatomégalie, porphyrie non aiguë
	<i>rare</i>	défaillance hépatique [#]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>fréquent</i>	prurit, alopécie, éruption cutanée, érythème, psoriasis, xérodermie, dermatite acnéiforme, hyperkératose, hyperhidrose, sécheresse cutanée
	<i>peu fréquent</i>	réaction de photosensibilité, exfoliation cutanée, dystrophie unguéale
	<i>fréquence indéterminée</i>	dépigmentation de la peau [#]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>très fréquent</i>	arthralgies, myalgies
	<i>fréquent</i>	syndrome de Sjogren, arthrite, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs osseuses, spasmes musculaires
	<i>peu fréquent</i>	faiblesse musculaire, douleurs au cou, douleurs à laine
Affections du rein et des voies urinaires	<i>peu fréquent</i>	cystite hémorragique, dysurie, miction impérieuse, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>peu fréquent</i>	troubles de l'érection, hémospermie

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>très fréquent</i>	syndrome grippal, fatigue
	<i>fréquent</i>	pyrexie, réaction au point d'injection, asthénie, frissons, détérioration de l'état général, érythème au point d'injection
	<i>peu fréquent</i>	douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, sensibilité aux variations météorologiques
	<i>fréquence indéterminée</i>	hyperpigmentation de la langue [#]
Investigations	<i>fréquent</i>	positivité anticorps antithyroïdiens, élévation de la thyréostimuline sanguine, élévation de la température corporelle, positivité anticorps antinucléaires, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine, amaigrissement
	<i>peu fréquent</i>	thrombocytose, élévation de l'acide urique sanguin, test de Coombs positif

[#]Signalé comme effet indésirable pendant le traitement par d'autres médicaments de la classe interféron alfa.

*Commun aux médicaments de la classe interféron, voir ci-dessous hypertension artérielle pulmonaire.

**Par exemple, urticaire, angioœdème, bronchoconstriction ou anaphylaxie.

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquents (incluant le nombre de patients, le taux d'incidence, le degré de sévérité, la nécessité d'ajustement posologique et l'issue), signalés pendant le programme de développement clinique du ropeginterféron alfa-2b, sont résumés au Tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents pendant le traitement par ropeginterféron alfa-2b.

EIM > 10 % PT	N (%) (n = 178)	IR	Intensité CTCAE de grade ≥ 3 N (%)	Réduction de la dose N (%)	Interruption du traitement N (%)	Arrêt du traitement N (%)	Guérison N (%)
Leucopénie	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	24 (66,7)	7 (19,4)	n.r.	35 (97,2)
Thrombocytopénie	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	13 (39,4)	3 (9,1)	1 (3,0)	30 (90,9)
Arthralgie	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	5 (20,8)	5 (20,8)	1 (4,2)	22 (91,7)
Fatigue	22 (12,4)	6,6	n.r.	4 (18,2)	1 (4,5)	1 (4,5)	21 (95,5)
Augmentation des gamma-glutamyl-transférases	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	9 (45,0)	5 (25,0)	n.r.	17 (85,0)
Syndrome grippal	20 (11,2)	4,9	n.r.	4 (20,0)	3 (15,0)	n.r.	19 (95,0)
Myalgie	19 (10,7)	3,5	n.r.	6 (31,6)	1 (5,3)	n.r.	17 (89,5)

Aucun effet indésirable de grade 5 (décès) selon les critères du CTCAE rapporté pour ces termes préférentiels ; 1 EI de grade 4 (survie ou invalidation) déclaré pour l'augmentation des gamma-glutamyl transférases.

Abréviations : CTCAE, *common terminology criteria for adverse events* (critères communs de terminologie pour les effets indésirables) ; n.r., non rapporté ; EIM, effet indésirable médicamenteux ; PT, terme préférentiel ; IR, taux d'incidence des événements indésirables se produisant en moyenne pour 100 patients par an ; n, nombre de patients ; N (%) nombre et pourcentage de patients avec un EI donné.

Affections gastro-intestinales

Des cas d'affections gastro-intestinales ont été rapportés avec d'autres médicaments de la classe interféron alfa chez 15,7 % des patients traités par ropeginterféron alfa-2b. Les affections gastro-intestinales le plus fréquemment rapportées ont été les diarrhées (5,1 % ; taux d'incidence : 2,8 [événements/100 patients par an]) et les nausées (4,5 % ; taux d'incidence : 1,2 [événements/100 patients par an]).

SNC

Dans le programme de développement clinique du ropeginterféron alfa-2b, deux cas de dépression sévère (1,1 % ; taux d'incidence : 0,4 événement/100 patients par an) se sont produits. La guérison des patients a été complète après l'arrêt définitif du traitement. Un patient a présenté un état de stress aigu grave (0,6 % ; taux d'incidence : 0,2 événement/100 patients par an) d'intensité modérée. Le trouble a complètement disparu lorsque la dose de ropeginterféron alfa-2b a été réduite. Des effets sur le système nerveux central, incluant tentative de suicide, pensées suicidaires, agressivité, troubles bipolaires, manie et état de confusion, ont été rapportés avec l'interféron alfa (voir rubrique 4.4).

Système cardiovasculaire

Au cours du traitement par ropeginterféron alfa-2b, trois cas de fibrillation auriculaire (1,1 % ; taux d'incidence : 0,3 événement/100 patients par an) d'intensités de grades 1 à 3 se sont produits chez deux patients. Le traitement par ropeginterféron alfa-2b a été poursuivi et les patients ont reçu des médicaments appropriés pour traiter ces événements. Deux événements étaient résolus ; un événement était toujours en cours au moment de l'évaluation.

Appareil respiratoire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) ont été rapportés avec l'interféron alfa, notamment chez des patients présentant des facteurs de risque élevé de HAP (par exemple, hypertension portale, infection à VIH, cirrhose). Les événements ont été rapportés à différents moments dans le temps, généralement plusieurs mois après le début du traitement par l'interféron alfa.

Système oculaire

Des affections oculaires graves ont été rapportées avec l'interféron, par exemple rétinopathie, hémorragie rétinienne, exsudats rétiniens, décollement de la rétine et occlusion artérielle ou veineuse rétinienne (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration –voir [Appendix V](#).

4.9 Surdosage

Pendant le programme d'études cliniques, un cas accidentel de surdosage avec le ropeginterféron alfa-2b a été rapporté. Le patient a reçu une dose initiale 10 fois supérieure à celle recommandée et a développé pendant trois jours des symptômes pseudo-grippaux considérés comme non graves. Le rétablissement du patient a été complet après administration de paracétamol et l'interruption temporaire du traitement par ropeginterféron alfa-2b.

Il n'existe pas d'antidote du médicament. En cas de surdosage, une surveillance étroite du patient et un traitement symptomatique, si nécessaire, sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, interférons, Code ATC : L03AB15

Le ropeginterféron alfa-2b est un interféron alfa-2b recombinant conjugué à un groupement méthoxy polyéthylène glycol (mPEG) à deux ramifications avec un degré de substitution de 1 mole de polymère/mole de protéine. La masse moléculaire moyenne est d'environ 60 kDa, le groupement PEG en composant environ 40 kDa.

Mécanisme d'action

L'interféron alfa appartient à la classe d'interférons de type I, lesquels déploient leurs effets cellulaires en se liant à un récepteur transmembranaire appelé récepteur à l'interféron alfa (IFNAR). La liaison à l'IFNAR déclenche une cascade de signalisation en aval via l'activation des kinases, en particulier la Janus kinase 1 (JAK1), la tyrosine kinase 2 (TYK2), les protéines de transduction de signaux et les protéines activatrices de la transcription (STAT). La translocation nucléaire des protéines STAT contrôle des programmes d'expression de gènes distincts et présente divers effets cellulaires. Il a été montré que l'interféron alfa a un effet inhibiteur sur la prolifération de cellules hématopoïétiques et sur les cellules progénitrices des fibroblastes de la moelle osseuse et un effet antagoniste sur l'action des facteurs de croissance et des autres cytokines qui jouent un rôle dans le développement de la myélofibrose. Ces actions peuvent être impliquées dans les effets thérapeutiques de l'interféron alfa sur la maladie de Vaquez.

Il a été par ailleurs démontré que l'interféron alfa est capable d'abaisser la charge allélique des allèles *JAK2V617F* mutés chez les patients atteints de maladie de Vaquez (une mutation V617F dans la kinase JAK2 est une marque caractéristique de la maladie de Vaquez, retrouvée chez environ 95 % des patients).

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude ouverte, randomisée, de phase III (PROUD-PV) a évalué l'efficacité et la sécurité du ropeginterféron alfa-2b par rapport à l'hydroxycarbamide chez 254 patients adultes présentant une maladie de Vaquez (randomisation 1:1). Les patients ont été stratifiés en fonction de leur exposition antérieure à l'hydroxycarbamide, de leur âge à l'inclusion (≤ 60 ou > 60 ans) et de l'existence d'événements thromboemboliques antérieurs. Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées au Tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude PROUD-PV.

	Bras de traitement Ropéinterféron alfa-2b (n = 127)	Bras de traitement témoin (n = 127)
Âge Années*	$58,5 \pm 10,81$	$57,9 \pm 13,10$
Sexe		
Femme n (%)	68 (53,5)	67 (52,8)
Homme n (%)	59 (46,5)	60 (47,2)
Race		
Blanche n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Durée de PV (mois)*	$12,6 \pm 24,70$	$15,7 \pm 25,65$
Charge des allèles <i>JAK2V617F</i> (%)*	$41,9 \pm 23,49$	$42,8 \pm 24,14$
Paramètres hématologiques		
Hématocrite (%)*	$47,8 \pm 5,22$	$48,6 \pm 5,39$
Plaquettes ($10^9/l$)*	$537,7 \pm 273,08$	$516,8 \pm 254,43$
Leucocytes ($10^9/l$)*	$11,5 \pm 4,76$	$11,9 \pm 4,88$
Présence de splénomégalie		
Non n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)
Oui n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)

*Valeurs = moyenne \pm SD.

Les patients vierges de traitement par l'hydroxycarbamide ($n = 160$) ou ayant déjà été traités par l'hydroxycarbamide ($n = 94$) ont été randomisés pour recevoir du ropeginterféron alfa-2b ou de l'hydroxycarbamide. La dose a été augmentée progressivement en fonction de la réponse hématologique et de la tolérance au traitement (pour ropeginterféron alfa-2b, de 50 à 500 microgrammes administrés par voie sous-cutanée toutes les deux semaines). La posologie moyenne après 12 mois de traitement était de 382 (± 141) microgrammes pour le ropeginterféron alfa-2b.

La réponse hématologique (définie par hématocrite < 45 % sans phlébotomie [intervalle d'au moins 3 mois depuis la dernière phlébotomie], plaquettes < $400 \times 10^9/L$ et leucocytes < $10 \times 10^9/L$] après 12 mois de traitement) était de 43,1 % [53 sur 123 patients] dans le bras du ropeginterféron alfa-2b après 12 mois de traitement.

Une étude d'extension, ouverte, de phase IIIb (CONTINUATION-PV) a recruté 169 patients adultes qui présentaient une maladie de Vaquez et avaient auparavant participé jusqu'à la fin à l'étude PROUD-PV, dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du ropeginterféron alfa-2b. Quatre-vingt-quinze patients ont continué à recevoir du ropeginterféron alfa-2b (à raison de 50 à 500 microgrammes administrés par voie sous-cutanée toutes les deux, trois ou quatre semaines). Les posologies moyennes après 36 et 72 mois de traitement (12 mois de traitement pour l'étude PROUD-PV et 24 et 60 mois de traitement pour l'étude d'extension) étaient, respectivement, de 363 (± 149) microgrammes et de 356 (± 144) microgrammes pour le ropeginterféron alfa-2b.

La réponse au traitement par ropeginterféron alfa-2b est présentée dans les Tableaux 3 et 4. Après 72 mois de traitement, la réponse de la maladie définie comme une réponse hématologique complète était de 54,5 % et 38,8 % des patients ont présenté une réponse hématologique complète avec une amélioration de la charge de morbidité.

Les patients ont montré une différence statistiquement significative de la charge des allèles JAK2V617F (16,6 %) et une variation du taux d'allèles JAK2V617F par rapport au taux initial (-25,4 %).

Tableau 3. Réponse de la maladie après 12 à 72 mois de traitement par ropeginterféron alfa-2b.

Réponse de la maladie	Patients traités par ropeginterféron alfa-2b Répondeur* N (%)			
	12 mois	24 mois ¹	36 mois ²	72 mois ³
Réponse hématologique complète ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Réponse hématologique complète ^a et amélioration du fardeau de la maladie ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* À 12, 24, 36 et 72 mois respectivement, 0, 7, 12 et 25 patients ont été considérés comme non-répondeurs en raison de leur sortie de l'étude pour quelque raison que ce soit.

^a définie par un hématocrite < 45 % sans phlébotomie (intervalle d'au moins 3 mois depuis la dernière phlébotomie), un nombre de plaquettes < $400 \times 10^9/L$ et un nombre de leucocytes < $10 \times 10^9/L$; les patients ayant arrêté leur traitement ont été considérés comme des non-répondeurs.

^b définie comme l'amélioration des signes (splénomégalie cliniquement significative) et des symptômes (troubles microvasculaires, prurit, céphalées) associés à la maladie ; les patients ayant arrêté leur traitement ont été considérés comme des non-répondeurs.

¹ Traitement d'une durée de 12 mois (durée de l'étude PROUD-PV) et traitement d'une durée de 12 mois dans l'étude d'extension.

² Traitement d'une durée de 12 mois dans l'étude PROUD-PV et traitement d'une durée de 24 mois dans l'étude d'extension.

³ Traitement d'une durée de 12 mois dans l'étude PROUD-PV et traitement d'une durée de 60 mois dans l'étude d'extension.

La charge d'allèle moyenne de JAK2V617F a diminué continuellement tout au long des 6 ans de traitement avec le ropeginterferon alfa-2b, passant de 42,8 % au départ (avant le traitement dans PROUD-PV) à 15,5 % à 72 mois.

Tableau 4. Charge des allèles JAK2V617F (%) en valeurs absolues et variation de leur taux par rapport au taux initial dans l'étude d'extension CONTINUATION-PV.

Mois d'étude	n	Moyenne (\pm SD)	Variation du score
Démarrage	94	42,8 (\pm 23,40)	-
M12	92	30,1 (\pm 23,03)	-12,13 (\pm 17,04)
M24 ¹	73	18,5 (\pm 17,09)	-24,59 (\pm 22,07)
M36 ²	71	16,6 (\pm 18,22)	-25,43 (\pm 24,39)
M72 ³	51	15,5 (\pm 20,38)	-25,97 (\pm 27,29)

¹12 mois de traitement (durée de l'étude PROUD-PV et traitement d'une durée de 12 mois dans l'étude d'extension).

²12 mois de traitement de l'étude PROUD-PV et traitement d'une durée de 24 mois dans l'étude d'extension.

³12 mois de traitement de l'étude PROUD-PV et traitement d'une durée de 60 mois dans l'étude d'extension.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Besremi dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en ce qui concerne le traitement de la maladie de Vaquez (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de ropeginterféron alfa-2b est prolongée chez les patients et les pics de concentrations séries sont atteints après 3 à 6 jours.

La biodisponibilité absolue du ropeginterféron alfa-2b administré par voie sous-cutanée n'a pas été étudiée chez l'homme. Par conséquent, il n'a pas été possible de procéder à une estimation valide de la biodisponibilité absolue. D'après les données d'étude chez le singe, elle est à 80 %, similaire à celle observée pour l'interféron alfa-2a pégylé.

Distribution

Le ropeginterféron alfa-2b se retrouve principalement dans la circulation sanguine et dans les liquides extracellulaires, comme le montre le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_d) compris entre 6,6 et 17 litres chez les patients après administration sous-cutanée (doses de 50 à 450 microgrammes). La C_{max} moyenne allait de 2,4 ng/ml (avec une dose de 50 à 80 microgrammes) à 49 ng/ml (avec une dose de 450 microgrammes) et l' ASC_{0-t} allait de 28,5 ng.h/ml (avec une dose de 50 à 80 microgrammes) à 552,6 ng.h/ml (avec une dose de 450 microgrammes) chez les patients ayant reçu des doses multiples par voie sous-cutanée. Une variabilité inter-sujets a été observée avec 25 % et 35 % pour l' ASC et C_{max} , respectivement, chez des volontaires sains.

Chez les patients qui ont reçu le ropeginterferon alfa-2b à un intervalle de 2 semaines (400 à 500 microgrammes, groupe PK 1) ou à un intervalle de 4 semaines (100 à 500 microgrammes [moyenne de 350], groupe PK 2) à l'état d'équilibre, la V_{dss} moyenne était de 10,7 L dans les groupes PK 1 et 18,3 L dans le groupe PK 2. Dans le Groupe PK 1, la $C_{max\ ss}$ était de 28,26 ng/mL, l' $AUC_{tau\ ss}$ était de 7 504,0 ng*h/mL et le C_{min} était de 14,52 ng/mL. Dans le groupe PK 2, le $C_{max\ ss}$ moyen était de 18,82 ng/mL, l' $AUC_{tau\ ss}$ était de 6021,3 ng*h/mL et le C_{min} était de 2,10 ng/mL.

D'après les études de bilan massique, de distribution tissulaire et d'autoradiographie du corps entier réalisées chez le rat, il a été démontré qu'un autre médicament similaire de la classe interféron alfa (le peginterféron alfa-2a) se distribue dans le foie, les reins et la moelle osseuse en plus de sa forte concentration dans le sang.

Biotransformation

Le métabolisme du ropeginterféron alfa-2b n'est pas entièrement caractérisé. La fixation de l'interféron alfa-2b à un groupement polyéthylène glycol ramifié de poids moléculaire élevé (40 kDa) est considérée comme la raison principale des différences d'élimination comparées aux interférons non pégylés. Des études réalisées chez le rat avec un médicament similaire de la classe interféron alfa (le peginterféron alfa-2a) ont montré une élimination principale via le métabolisme hépatique. La même voie d'élimination est considérée pour le ropeginterféron alfa-2b.

Des études d'interaction pharmacocinétique chez l'homme portant sur l'interféron alfa-2a pégylé ont indiqué un effet inhibiteur modéré sur les substrats métabolisés par CYP1A2 et CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Élimination

L'élimination du ropeginterféron alfa-2b n'est pas entièrement caractérisée. Des études réalisées avec un médicament similaire de la classe interféron alfa (le peginterféron alfa-2a) ont indiqué que le rein est un organe majeur pour l'excrétion de produits métaboliques radiomarqués (étude chez le rat) et que la clairance systémique de l'interféron alfa-2a pégylé chez l'homme est environ 100 fois inférieure à celle de l'interféron alfa-2a natif, non pégylé.

Après l'administration sous-cutanée de plusieurs doses (de 50 à 500 microgrammes), la demi-vie terminale du ropeginterféron alfa-2b est d'environ 6 à 10 jours et la clairance du ropeginterféron alfa-2b est comprise entre 0,023 et 0,066 l/h.

On ne connaît pas le rôle des protéines de transport dans l'absorption, la distribution et l'élimination du ropeginterféron alfa-2b.

Linéarité/non-linéarité

Sur une plage de doses comprises entre 24 et 270 microgrammes, l'augmentation de la C_{max} du ropeginterféron alfa-2b était proportionnelle à la dose au cours d'une étude pharmacocinétique chez des sujets sains. L'exposition augmentait plus rapidement que la dose. Les variabilités interindividuelles pour le ropeginterféron alfa-2b étaient de 35 % (C_{max}) et de 25 % (ASC).

Insuffisance hépatique

Une exposition et un profil pharmacocinétique comparables ont été rapportés pour un autre médicament de la classe interféron alfa (interféron alfa-2a pégylé) chez des patients atteints de cirrhose (Child-Pugh A) ou non. Les données pharmacocinétiques n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique plus sévère.

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère et des patients au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a été évalué que pour des médicaments de la classe interféron alfa pégylé.

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère qui ont reçu 180 microgrammes d'interféron alfa-2a pégylé une fois par semaine ont montré respectivement un niveau d'exposition plasmatique comparable ou supérieur de 60 % par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale.

Chez 13 patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse chronique, l'administration de 135 microgrammes d'interféron alfa-2a pégylé une fois par semaine a permis de réduire l'exposition au médicament de 34 % par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale.

Chez les patients insuffisants rénaux recevant une dose unique de 1,0 microgrammes/kg d'interféron alfa-2b pégylé, la C_{max}, l'ASC et la demi-vie étaient plus fortement corrélés au degré d'insuffisance rénale. À la suite d'une administration répétée de l'interféron alfa-2b pégylé (1,0 microgramme/kg/semaine par voie sous-cutanée pendant quatre semaines), la clairance de l'interféron alfa-2b pégylé a été réduite en moyenne de 17 % et 44 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale. Les données relatives à une dose unique ont montré une clairance similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère qu'ils soient hémodialysés ou non.

Patients âgés

Les données pharmacocinétiques actuellement disponibles sur l'utilisation du ropeginterféron alfa-2b chez les personnes âgées sont limitées. En se basant sur les résultats des études PROUD-PV et CONTINUATION-PV sur l'exposition au médicament, la réponse pharmacodynamique et la tolérance, un ajustement posologique du ropeginterféron alfa-2b n'est pas considéré comme nécessaire chez les patients âgés.

Patients obèses ou en sous-poids

Le profil pharmacocinétique du ropeginterféron alfa-2b n'a pas été déterminé chez les patients obèses ou en sous-poids

Race

L'origine ethnique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du ropeginterféron alfa-2b d'après une analyse des données pharmacocinétiques disponibles incluant des patients caucasiens, japonais et chinois.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le ropeginterféron alfa-2b n'a pas fait l'objet d'études sur la reproduction et le développement. Il a été démontré que l'interféron alfa avait un effet abortif chez les primates, le ropeginterféron alfa-2b est donc susceptible d'avoir un effet similaire. Les effets sur la fertilité n'ont pas été évalués.

On ne sait pas si la substance active du médicament est excrétée dans le lait maternel des animaux utilisés pour les études ou dans le lait maternel humain (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acétate de sodium, anhydre
Acide acétique, glacial
Alcool benzylique
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli

3 ans

Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli

3 ans

Après la première utilisation

Le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 30 jours au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) à condition que le stylo ait son capuchon et qu'il soit conservé à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur. Le stylo prérempli peut être utilisé au maximum deux fois pendant cette période de 30 jours. Tout médicament restant dans le stylo prérempli après la seconde utilisation et/ou après 30 jours doit être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli à l'abri de la lumière, dans son emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli

Le stylo prérempli est en polypropylène blanc, dispose d'un bouton-poussoir gris et l'indication de la concentration « 250 mcg/0,5 ml » est en surbrillance grise sur l'étiquette. Il délivre des doses de 50 microgrammes à 250 microgrammes. Chaque clic et chaque point dans la fenêtre de dosage représente 5 microgrammes. Chaque autre clic et point est en outre étiqueté avec le nombre de microgrammes (c'est à dire en étapes de 10 microgrammes)

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli est disponible en deux présentations :

- emballages contenant 1 stylo prérempli et 2 aiguilles,
- emballages contenant 3 stylos préremplis et 6 aiguilles.

Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli

Le stylo prérempli est en polypropylène blanc, dispose d'un bouton-poussoir bleu et l'indication de la concentration « 500 microgrammes /0,5 ml » est en surbrillance bleue sur l'étiquette. Il délivre des doses de 50 microgrammes, 100 microgrammes, 150 microgrammes, 200 microgrammes, 250 microgrammes, 300 microgrammes, 350 microgrammes, 400 microgrammes, 450 microgrammes et 500 microgrammes.

Chaque emballage de Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable pour stylo prérempli contient :

- 1 stylo prérempli et 2 aiguilles.

Chaque stylo prérempli contient une cartouche (en verre incolore de type 1) avec un poussoir gris (bromobutyle) et un opercule serti (aluminium) avec un bouchon (bromobutyle). La cartouche est

scellée dans un injecteur de stylo. Chaque cartouche contient 0,5 ml de solution.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant utilisation, le stylo prérempli doit être sorti du réfrigérateur 15 minutes à l'avance pour être porté à température ambiante (15 °C - 25 °C).

Puisque Besremi est une solution, une remise en suspension avant utilisation est inutile. Inspecter la solution avant d'utiliser le stylo. Celui-ci ne doit être utilisé que si la solution est d'un aspect limpide, incolore à jaune pâle, sans particules visibles.

Il est impératif de vérifier l'étiquette du stylo prérempli avant chaque injection pour éviter les erreurs de dosage entre Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable ou Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable. Le stylo prérempli dosé à 250 microgrammes/0,5 ml présente un bouton-poussoir gris. Le stylo prérempli dosé à 500 microgrammes/0,5 ml présente un bouton-poussoir bleu.

Une aiguille stérile neuve, fournie avec le stylo prérempli, doit être placée avec précaution sur le stylo prérempli avant chaque injection. Les aiguilles doivent être mises dans un conteneur spécial pour objets tranchants immédiatement après leur utilisation.

Lorsque le stylo prérempli est utilisé pour la première fois, il faut le préparer pour l'injection en tournant la molette de dosage jusqu'à ce qu'une icône représentant une « goutte » apparaisse dans la fenêtre de dosage. Tout en tenant le stylo prérempli avec l'aiguille dirigée vers le haut, tapoter doucement sur le stylo prérempli avec les doigts afin de faire remonter les bulles d'air éventuelles vers l'aiguille. Appuyer ensuite sur le poussoir jusqu'à ce que la fenêtre de dosage affiche « 0 ». Il peut être nécessaire d'appuyer jusqu'à six fois. L'apparition d'une goutte de liquide sur la pointe de l'aiguille signifie que le stylo prérempli et l'aiguille fonctionnent correctement.

La dose peut être sélectionnée en tournant la molette de dosage. S'il est impossible de régler le stylo sur une certaine dose, il se peut qu'il contienne une quantité insuffisante de médicament et il faut alors utiliser un stylo neuf.

L'aiguille doit être insérée dans la peau. Il est nécessaire d'appuyer à fond sur le poussoir et de le maintenir enfoncé pendant au moins 10 secondes avant de retirer l'aiguille.

Afin d'empêcher toute transmission possible de maladie ou toute contamination, l'utilisation du stylo prérempli Besremi doit être strictement réservée à un seul patient, même si l'aiguille est changée. Le stylo prérempli ne doit pas être utilisé plus de deux fois et doit être éliminé dans les 30 jours suivant sa première utilisation, quelle que soit la quantité de médicament restant dans le stylo prérempli.

Ne jamais réutiliser les stylos vides et les jeter dans un conteneur spécial pour objets tranchants comme il convient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 21190 Vienne
Autriche

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/002

EU/1/18/1352/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 février 2019

Date de dernier renouvellement : 7 décembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET > FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

PharmaEssentia Corp.

3F, No. 28, Keya West Road

Daya District

428 Taichung

TAIWAN

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienne

Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli
ropeginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,5 ml de solution contient 250 microgrammes de ropeginterféron alfa-2b exprimés en protéine, ce qui correspond à 500 microgrammes/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du chlorure de sodium, du polysorbate 80, de l'acétate de sodium anhydre, de l'acide acétique glacial, de l'eau pour préparations injectables et de l'alcool benzylique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli + 2 aiguilles

3 stylos préremplis + 6 aiguilles

Solution de 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Durée de conservation après la première utilisation : conservation possible pendant un maximum de 30 jours au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) à condition que le stylo ait son capuchon et qu'il soit conservé à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur.

Date d'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli à l'abri de la lumière, dans son emballage extérieur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Besremi 250 mcg/0,5 ml injectable

ropeginterféron alfa-2b

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli
ropeginterféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli de 0,5 ml de solution contient 500 microgrammes de ropeginterféron alfa-2b exprimés en protéine, ce qui correspond à 1 000 microgrammes/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du chlorure de sodium, du polysorbate 80, de l'acétate de sodium anhydre, de l'acide acétique glacial, de l'eau pour préparations injectables et de l'alcool benzylique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en stylo prérempli

1 stylo prérempli + 2 aiguilles

Solution de 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Durée de conservation après la première utilisation : conservation possible pendant un maximum de 30 jours au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) à condition que le stylo ait son capuchon et qu'il soit conservé à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur.

Date d'ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli à l'abri de la lumière, dans son emballage extérieur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienne
Autriche

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1352/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Besremi 500 microgrammes/0,5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Besremi 500 mcg/0,5 ml injectable

ropeginterféron alfa-2b

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Besremi 250 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli ropeginterféron alfa-2b

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Besremi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Besremi
3. Comment utiliser Besremi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Besremi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Besremi et dans quel cas est-il utilisé

Besremi contient la substance active ropeginterféron alfa-2b, qui appartient à la classe des médicaments appelés interférons. Les interférons sont produits par votre système immunitaire pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses.

Besremi est utilisé en monothérapie pour traiter la maladie de Vaquez chez l'adulte. La maladie de Vaquez est un type de cancer dû à un trouble de la moelle osseuse qui produit trop de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sanguines (cellules contribuant à la coagulation du sang).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Besremi

N'utilisez jamais Besremi :

- si vous êtes allergique au ropeginterféron alfa-2b ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous souffrez d'une maladie de la thyroïde qui n'est pas contrôlée par des médicaments,
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert de troubles mentaux sévères (par exemple, dépression, pensées suicidaires ou tentative de suicide),
- si vous avez récemment souffert de troubles cardiaques graves (comme une crise cardiaque ou un AVC),
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert d'une maladie auto-immune (par exemple, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis ou maladie intestinale inflammatoire),
- si vous avez eu une transplantation d'organes ou si vous prenez des médicaments immunosuppresseurs,
- si vous prenez de la telbivudine (un médicament traitant l'infection par le virus de l'hépatite B),
- si vous souffrez d'une maladie hépatique avancée et non contrôlée,
- si vous souffrez d'une maladie rénale sévère (avec une fonction rénale à moins de 15 % de leur capacité normale).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Besremi :

- si vous avez une maladie de la thyroïde,
- si vous avez du diabète ou de l'hypertension artérielle – votre médecin peut vous demander de passer un examen ophtalmologique,
- si vous avez des problèmes de foie – des analyses de sang régulières seront nécessaires pour contrôler votre fonction hépatique si vous suivez un traitement prolongé par Besremi,
- si vous avez des problèmes rénaux,
- si vous souffrez de psoriasis ou d'autres problèmes cutanés car ils peuvent s'aggraver pendant le traitement par Besremi.

Après le début du traitement par Besremi, veuillez informer votre médecin :

- si des symptômes de dépression apparaissent (tels que sentiment de tristesse, état d'abattement, pensées suicidaires),
- si vous développez des signes de réaction allergique sévère (tels que difficulté à respirer, respiration sifflante ou urticaire) pendant l'utilisation de Besremi – dans ce cas, vous devez consulter immédiatement un médecin,
- si vous développez les symptômes d'un rhume ou d'une infection respiratoire (tels que difficulté à respirer, toux, fièvre ou douleur dans la poitrine),
- si votre vision se modifie, vous devez en informer votre médecin et passer immédiatement un examen ophtalmologique. Des troubles oculaires graves peuvent se produire au cours du traitement par Besremi. Votre médecin contrôlera généralement votre vision avant de vous prescrire le traitement. Si vous souffrez de problèmes de santé (par exemple diabète ou hypertension artérielle) pouvant entraîner des problèmes oculaires, votre vision devra également être contrôlée par votre médecin au cours du traitement. Si votre vision se détériore, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Des affections des dents et des gencives, qui peuvent conduire à la perte de dents, peuvent se produire avec les médicaments contenant de l'interféron. En outre, la sécheresse buccale occasionnée peut endommager les dents et les muqueuses de la bouche au cours d'un traitement prolongé par Besremi. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et consulter régulièrement un dentiste.

L'obtention de votre dose optimale individuelle de Besremi prendra un certain temps. Votre médecin décidera s'il est nécessaire de vous traiter par un autre médicament pour parvenir à une réduction précoce de votre nombre de globules sanguins afin d'éviter les caillots et les saignements.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et à des adolescents car il n'existe pas d'informations disponibles sur l'utilisation de Besremi dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Besremi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Besremi si vous prenez de la telbivudine (dans le traitement de l'hépatite B) car l'association de ces médicaments augmente le risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissements, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes). Informez votre médecin si vous prenez de la telbivudine.

Informez votre médecin plus particulièrement si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- théophylline (un médicament traitant les maladies respiratoires telles que l'asthme)
- méthadone (un médicament traitant la douleur ou la dépendance aux opioïdes)
- vortioxétine ou rispéridone (médicaments traitant les troubles mentaux)
- médicaments anticancéreux, tels que ceux arrêtant ou ralentissant la prolifération de cellules hématopoïétique dans la moelle osseuse (l'hydroxycarbamide, par exemple)

- médicaments agissant sur le système nerveux central afin de soulager la douleur, de faciliter l'endormissement ou d'avoir un effet calmant (p. ex. morphine, midazolam)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

On ne connaît pas l'effet de Besremi au cours de la grossesse. L'utilisation de Besremi n'est pas recommandée pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin discutera avec vous de l'intérêt d'un moyen de contraception efficace à utiliser pendant votre traitement par Besremi.

Allaitement

On ne sait pas si Besremi est présent dans le lait maternel. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter l'allaitement pendant votre traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine pendant le traitement par Besremi si vous avez des vertiges, l'esprit confus ou si vous vous sentez somnolent.

Besremi contient de l'alcool benzylique

Ce médicament contient 5 mg d'alcool benzylique pour 0,5 ml de solution. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien :

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez,
- si vous avez une maladie hépatique ou rénale.

En effet, une grande quantité d'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre organisme et provoquer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Besremi contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 0,025 mg de polysorbate 80 pour 0,5 ml de solution. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

Besremi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Besremi

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose sera établie par votre médecin en fonction de votre état de santé. La dose initiale usuelle de Besremi est de 100 microgrammes toutes les 2 semaines. Votre médecin augmentera ensuite la dose initiale de manière progressive et l'ajustera au cours du traitement si nécessaire.

Votre médecin réduira votre dose initiale à 50 microgrammes si vous avez des troubles rénaux sévères.

Ce médicament est prévu pour être administré par voie sous-cutanée, c'est-à-dire par une injection dans les tissus situés sous la peau. Il ne doit pas être injecté dans une partie du corps où la peau est irritée, rouge, infectée ou présente des ecchymoses ou des cicatrices.

Si vous pratiquez vous-même l'injection du médicament, vous recevrez des instructions précises sur la manière de préparer et d'effectuer l'injection.

Pour éviter la transmission de maladies infectieuses, vous ne devez jamais partager le stylo prérempli Besremi avec une autre personne, même si vous changez l'aiguille.

Les informations détaillées sur la manière de préparer et d'injecter Besremi sont fournies dans la notice d'utilisation du stylo. Veuillez les lire avant de commencer à utiliser Besremi.

Si vous avez utilisé plus de Besremi que vous n'auriez dû
Contactez votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Besremi

Vous devez vous injecter la dose dès que vous vous apercevez de cet oubli. Cependant, si l'oubli de la dose remonte à plus de 2 jours, ignorez la dose oubliée et injectez la dose suivante au moment prévu. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous arrêtez d'utiliser Besremi

N'arrêtez pas Besremi sans en avoir parlé auparavant avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin si vous constatez l'apparition de l'un des effets indésirables graves suivants au cours de votre traitement par Besremi :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Modifications de votre rythme cardiaque (votre cœur bat très vite et de manière irrégulière)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Tentative de suicide, pensées suicidaires
- Perte de vision qui peut être due à un saignement dans la rétine (la rétine est la partie de l'œil sensible à la lumière) ou à l'accumulation de graisses dans ou sous la rétine

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 1 000) :

- Perte de vision qui peut être due à une lésion de la rétine (par exemple, obstruction des vaisseaux sanguins dans l'œil) ou du nerf optique

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Cécité
- Problèmes respiratoires, y compris essoufflement, toux et douleurs thoraciques dont les causes peuvent être : infiltrats pulmonaires, pneumonie (infection pulmonaire), hypertension pulmonaire (pression artérielle élevée dans les vaisseaux allant du cœur aux poumons) ou fibrose pulmonaire (une maladie des poumons due à la formation de cicatrices dans les tissus pulmonaires)

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Décollement de la rétine (pouvant se traduire par des troubles oculaires, y compris une modification de la vision)

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Diminution du nombre d'un type de globules blancs (appelés leucocytes) et des cellules intervenant dans la coagulation sanguine (appelées plaquettes).
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Syndrome pseudo-grippal, sensation de fatigue
- Dans les analyses de sang : augmentation d'une enzyme appelée gamma-glutamyl-transférase

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection des voies respiratoires, nez qui coule ou bouché, mycoses, grippe
- Diminution du nombre ou de la taille des globules rouges
- Augmentation ou diminution de l'activité de la glande thyroïde, augmentation de la thyréostimuline, inflammation de la glande thyroïde
- Augmentation du taux de triglycérides (un type de graisses) dans le sang, baisse de l'appétit
- Comportement agressif, déprime, anxiété, problèmes d'endormissement ou insomnie, troubles de l'humeur, manque d'énergie physique ou de motivation
- Maux de tête, étourdissements, perte ou sensation de perte de la sensibilité du toucher, somnolence, sensation de picotements et de fourmillements
- Sécheresse oculaire
- Lésions des vaisseaux capillaires (vaisseaux sanguins très fins)
- Problèmes respiratoires
- Diarrhée, nausées, douleurs abdominales ou mal de ventre, constipation, bouche sèche
- Troubles hépatiques, augmentation du taux de certaines enzymes du foie (observée dans les analyses de sang)
- Démangeaisons, perte de cheveux, éruption cutanée, rougeur de la peau, psoriasis, peau sèche et écaillueuse, acné, épaissement de la couche superficielle de la peau, sudation plus importante
- Trouble appelé syndrome de Sjogren au cours duquel le système immunitaire de l'organisme s'attaque aux glandes productrices de liquides corporels (telles que les glandes produisant les larmes ou la salive), arthrite, douleurs dans les bras et les jambes, douleurs dans les os, contraction musculaire soudaine et douloureuse
- Fièvre, faiblesse, frissons, état de santé général mauvais, irritation ou rougeur au point d'injection, diminution du poids corporel
- Dans les analyses de sang : anticorps produits par le système immunitaire de l'organisme, augmentation d'une enzyme appelée lactate déshydrogénase

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection et réinfection par l'herpès, infections bactériennes
- Augmentation du nombre de plaquettes
- Trouble auto-immun de la glande thyroïde, sarcoïdose (inflammation des tissus de différentes parties du corps)
- Diabète
- Crise de panique, hallucinations (le fait de voir, d'entendre ou de sentir des choses qui n'existent pas), sensation de stress, de nervosité, manque d'intérêt général, cauchemars, irritabilité, état de confusion
- Atteintes du système nerveux, migraine, troubles mentaux (état de santé impliquant des modifications sur le plan intellectuel, émotionnel et du comportement), troubles visuels ou sensoriels, mains qui tremblent
- Gêne oculaire, eczéma des paupières
- Perte d'audition, tintement dans les oreilles (acouphènes), sensation de tournis (vertige)
- Troubles cardiaques tels que bloc cardiaque (perturbation de l'activité électrique du cœur), caillots de sang dans les vaisseaux du cœur, fuite de la valve aortique
- Hypertension artérielle, diminution de l'apport de sang à certaines parties du corps, hématome (accumulation de sang sous la peau), bouffées de chaleur
- Inflammation des tissus pulmonaires, toux, saignement de nez, mal de gorge

- Inflammation de l'estomac, affection de la paroi abdominale, flatulences, indigestion, difficultés à avaler, saignement des gencives
- Inflammation du foie, lésions du foie, augmentation du volume du foie
- Sensibilité à la lumière, desquamation de la peau, lésions des ongles
- Faiblesse musculaire, douleurs au cou, douleurs à l'aine
- Inflammation de la vessie, douleur au moment d'uriner, besoin d'uriner plus fréquent, incapacité à uriner
- Troubles sexuels
- Douleur ou démangeaison au point d'injection, sensibilité aux variations météorologiques
- Porphyrie non aiguë (trouble hépatique dans lequel des substances appelées porphyrines s'accumulent dans la peau, causant des lésions cutanées locales, comme des éruptions cutanées, des cloques, des plaies ou de l'inconfort, lors d'une exposition au soleil)
- Dans les analyses de sang : augmentation de l'acide urique, anticorps anti-globules rouges produits par le système immunitaire

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Troubles bipolaires (troubles de l'humeur avec alternance de périodes de tristesse et d'excitation), manies (excitation extrême ou enthousiasme excessif)
- Cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque), angine de poitrine (douleur thoracique sévère résultant d'une obstruction des vaisseaux du cœur)
- Insuffisance hépatique

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Purpura idiopathique ou purpura thrombotique thrombocytopénique (ecchymoses nombreuses, saignements, diminution du nombre de plaquettes sanguines, anémie et faiblesse extrême)
- Ischémie myocardique (flux sanguin insuffisant vers le muscle cardiaque)

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (une maladie rare qui peut provoquer la perte de la vue, de l'audition et une pigmentation de la peau), réaction allergique sévère
- Troubles de pigmentation de la peau
- Troubles périodontiques (gencives) et dentaires, changement de couleur de la langue

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Appendix V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Besremi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli à l'abri de la lumière, dans son emballage extérieur.

Après ouverture, le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 30 jours au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) à condition que le stylo ait son capuchon et qu'il soit conservé à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le stylo prérempli semble endommagé, si la solution est trouble, contient des particules ou des paillettes ou présente une couleur autre qu'incoloré à jaunâtre.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Besremi

- La substance active est le ropeginterféron alfa-2b.
Chaque stylo prérempli de 0,5 ml de solution contient 250 microgrammes de ropeginterféron alfa-2b exprimés en protéine, ce qui correspond à 500 microgrammes/ml.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le polysorbate 80, l'alcool benzylique, l'acétate de sodium anhydre, l'acide acétique glacial et l'eau pour préparations injectables. Pour l'alcool benzylique, le polysorbate 80 et le sodium, voir la rubrique 2 « Besremi contient de l'alcool benzylique », « Besremi contient du polysorbate 80 » et « Besremi contient du sodium ».

Comment se présente Besremi et contenu de l'emballage extérieur

Besremi est présenté sous forme de solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 0,5 ml de solution. Les présentations disponibles contiennent :

- 1 stylo prérempli et 2 aiguilles (type : mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- 3 stylos préremplis et 6 aiguilles (type : mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienne
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Eesti AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria) Tel: + 43 1 5037244	Norge AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike) Tlf: + 43 1 5037244
Ελλάδα AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία) Τηλ: + 43 1 5037244	Österreich AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH Tel: + 43 1 5037244
España AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U. Tel: +34 91 449 19 89	Polska AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria) Tel.: + 43 1 5037244
France AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche) Tél: + 43 1 5037244	Portugal AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U. Tel: + 34 91 449 19 89
Hrvatska AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija) Tel: + 43 1 5037244	România AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria) Tel: + 43 1 5037244
Ireland 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	Slovenská republika AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko) Tel: + 43 1 5037244
Italia AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria) Tel: + 43 1 5037244	Suomi/Finland AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta) Puh/Tel: + 43 1 5037244
Kύπρος AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία) Τηλ: + 43 1 5037244	Sverige AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike) Tel: + 43 1 5037244
Latvija AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija) Tel: + 43 1 5037244	

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Mode d'emploi

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser le stylo prérempli Besremi 250 microgrammes. Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin ou votre pharmacien vous montrera comment utiliser le stylo.

Le stylo prérempli Besremi 250 microgrammes peut être utilisé pour injecter des doses comprises entre 50 et 250 microgrammes. Le même stylo peut être utilisé deux fois, à condition que la somme des deux doses ne dépasse pas 250 microgrammes. Votre médecin vous indiquera quelle dose vous est nécessaire. Veuillez noter les dates d'injection et la dose comme vous l'a demandé votre médecin.

Si votre dose est supérieure à 250 microgrammes, vous avez besoin de deux stylos préremplis Besremi 250 microgrammes. Vous devez utiliser un point d'injection pour chacun des deux stylos. Votre médecin ou votre pharmacien vous expliquera comment utiliser les deux stylos.

Conservez le stylo au réfrigérateur dans son emballage d'origine.

Sortez le stylo du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection pour que son contenu soit à température ambiante.

L'injection doit être effectuée dans un lieu calme et bien éclairé.

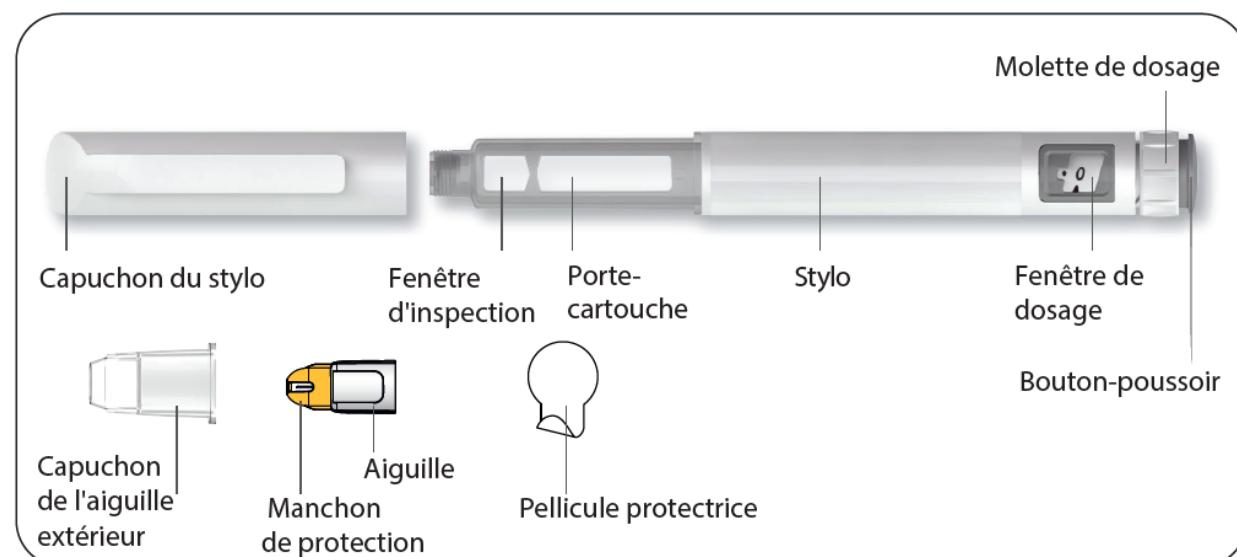
Vous devez disposer des éléments suivants pour réaliser l'injection :

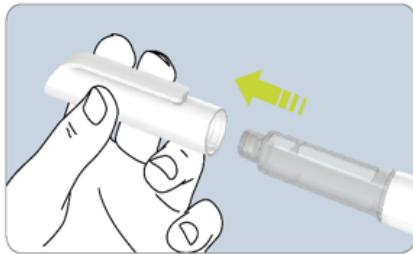
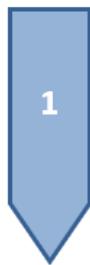
- Stylo prérempli Besremi
- Aiguille (type : mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- Lingette alcoolisée (non fournie)
- En option : pansement adhésif (non fourni)

Le stylo prérempli Besremi est fourni avec deux ou six aiguilles (selon la présentation). Vous devez toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection.

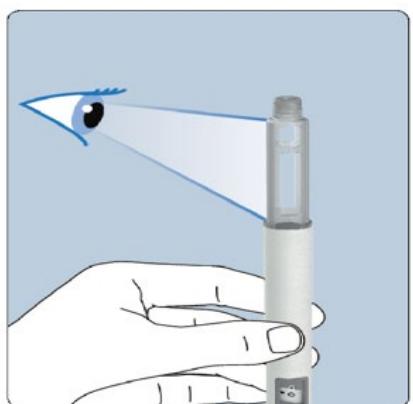
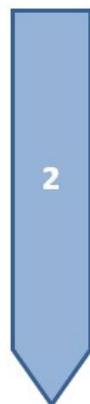
N'utilisez pas le stylo s'il semble être endommagé. Si à un quelconque moment de l'utilisation de votre stylo, vous pensez que vous pourriez l'avoir endommagé (par exemple en le faisant tomber ou en le manipulant avec une force excessive), ne poursuivez pas l'utilisation du stylo. Utilisez un stylo neuf et recommencez la procédure.

Description du stylo prérempli Besremi 250 microgrammes

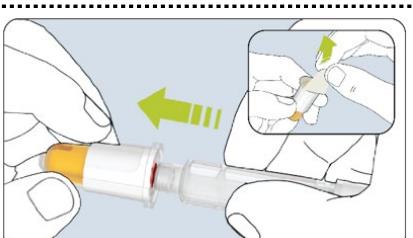
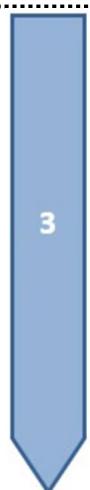




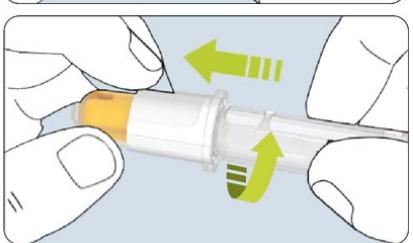
- Lavez-vous les mains avant d'utiliser Besremini.
- Vérifiez la date de péremption du produit.
- Retirez le capuchon du stylo.



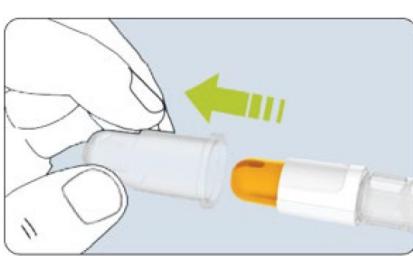
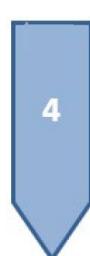
- Contrôlez la solution à travers les fenêtres d'inspection situées sur les côtés du porte-cartouche.
- N'utilisez pas le stylo si la solution est trouble, contient des particules ou des paillettes ou présente une couleur autre qu'incolore à jaunâtre.



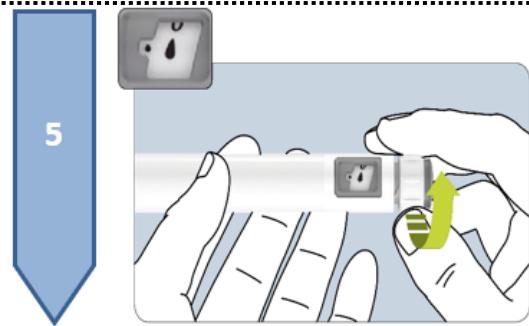
- Prenez une aiguille neuve et retirez la pellicule protectrice.
- Tenez le stylo droit et positionnez-le de manière à ce qu'il soit bien dans le prolongement de l'aiguille pour éviter que celle-ci ne se déforme ou ne se plie.
- Vérifiez qu'elle est bien insérée.



- Vissez l'aiguille sur le stylo en tournant le stylo dans le sens des aiguilles d'une montre et en le poussant légèrement jusqu'à ce que le dispositif se bloque.

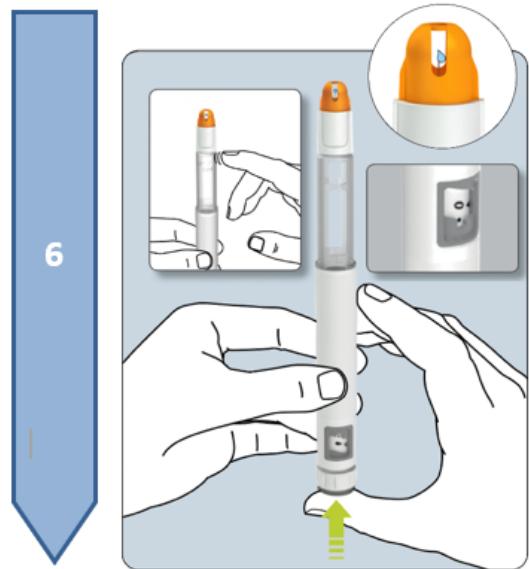


- Retirez le capuchon protecteur extérieur de l'aiguille.
- Ne replacez pas ce capuchon sur l'aiguille avant d'avoir injecté le médicament. À aucun moment vous ne devez toucher la pointe de l'aiguille.
- Si vous avez déjà utilisé le stylo prérempli Besremini 250 microgrammes et que vous l'utilisez pour la seconde fois, passez directement à l'étape 7.
- Si vous utilisez ce stylo pour la première fois, poursuivez la préparation du stylo décrite à l'étape 5.



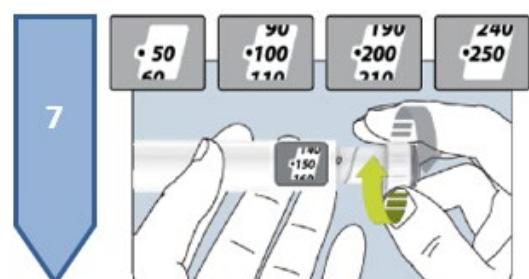
5

- Si vous utilisez ce stylo pour la première fois, préparez le stylo pour l'injection en tournant la molette de dosage jusqu'à ce que le point et l'icône en forme de goutte apparaissent. L'icône en forme de goutte et le point doivent être alignés dans la fenêtre de dosage.

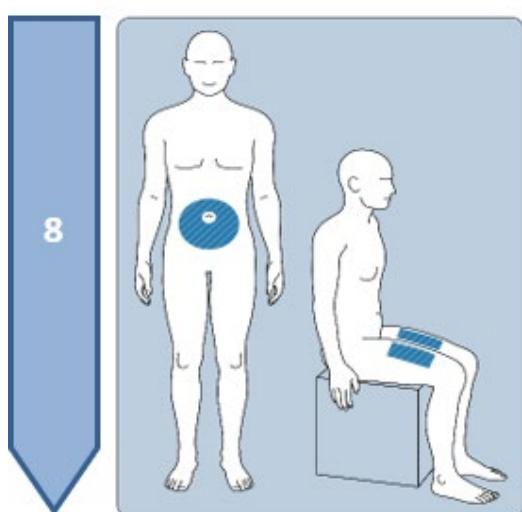


6

- Tenez le stylo avec l'aiguille dirigée vers le haut en orientant la fenêtre de dosage vers vous.
- Ne pointez pas l'aiguille vers votre visage ou celui d'une autre personne.
- Tapotez doucement sur le stylo (au niveau du porte-cartouche) avec vos doigts afin que les bulles d'air éventuelles puissent remonter en haut du porte-cartouche.
- Avec votre pouce, appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le repère « 0 » soit aligné sur le point affiché dans la fenêtre de dosage.
- Vous verrez le repère « 0 » remplacer l'icône en forme de goutte dans la fenêtre et vous entendrez le léger clic émis par chaque mouvement du bouton.
- Si vous regardez par le petit espace situé en haut du manchon de protection orange de l'aiguille, vous devez voir apparaître une gouttelette de liquide à la pointe de l'aiguille.
- Si la gouttelette n'apparaît pas à la pointe de l'aiguille, répétez les étapes 5 et 6, six fois de suite au maximum, jusqu'à l'apparition de la gouttelette.
- Si vous ne voyez pas la gouttelette au septième essai, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.
- Réglez la dose indiquée par votre médecin en tournant la molette jusqu'à ce que la dose prescrite soit visible. La dose sélectionnée doit s'aligner sur le point dans la fenêtre de dosage. Si nécessaire, corrigez la dose en tournant la molette vers le haut et vers le bas.
- Si vous n'arrivez pas à obtenir la dose nécessaire en tournant la molette, il se peut que votre stylo ne contienne plus assez de médicament. Ne forcez pas. Utilisez un stylo neuf.

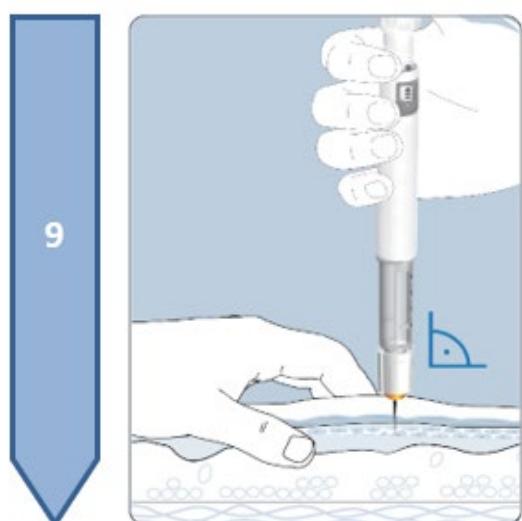


7



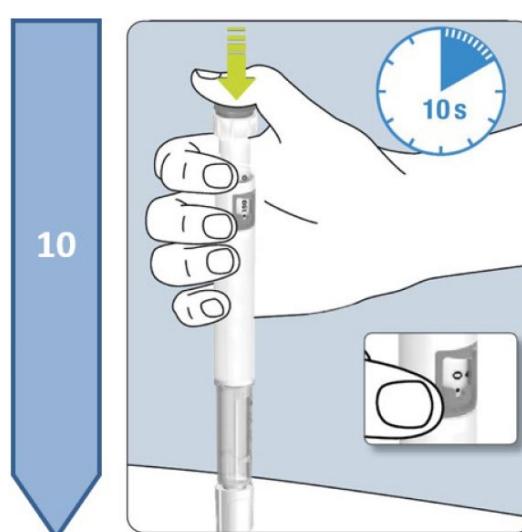
8

- Utilisez une lingette alcoolisée pour désinfecter la zone de peau autour du point d'injection avant d'effectuer l'injection.
- Laissez cette zone sécher avant d'injecter le médicament.
- Vous devez injecter le médicament par voie sous-cutanée (c'est-à-dire sous la peau). Votre médecin vous indiquera l'endroit où vous devez pratiquer l'injection.
- Les zones d'injection possibles sont le ventre (à plus de cinq centimètres de distance du nombril) ou la cuisse.
- Si vous devez utiliser deux stylos, utilisez un point d'injection différent pour chaque stylo (par exemple, côtés droit et gauche du ventre ou cuisses droite et gauche).
- Ne pratiquez pas l'injection sur une zone de peau irritée, rouge, infectée, présentant un hématome ou une cicatrice quelconque.



9

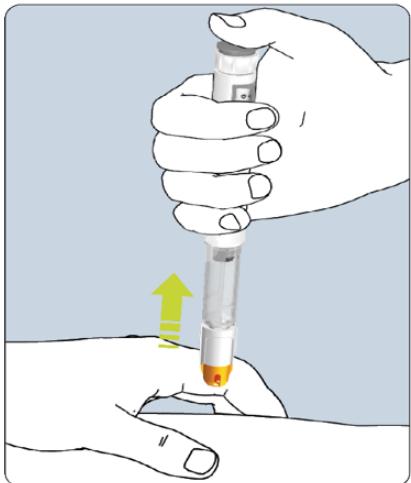
- Tenez le stylo de manière que la fenêtre de dosage et l'étiquette soient visibles pendant l'injection.
- Pincez un pli de peau entre le pouce et l'index.
- Insérez l'aiguille à un angle de 90° jusqu'à ce que le manchon de protection orange sur l'aiguille ne soit plus visible.



10

- Appuyez sur le bouton-poussoir en le maintenant enfoncé jusqu'à ce que le repère « 0 » soit aligné sur le point affiché dans la fenêtre de dosage.
- Les légers clics émis s'arrêteront lorsque tout le médicament aura été injecté.
- Continuez à appuyer sur le bouton-poussoir tout en maintenant l'aiguille dans votre peau.
- Comptez lentement jusqu'à 10. Ne soulevez pas ou ne bougez pas le stylo pendant l'injection.
- Si l'aiguille est retirée trop tôt, il est possible que de la solution s'écoule de l'extrémité de l'aiguille. Dans ce cas, la dose administrée ne sera pas complète.

11

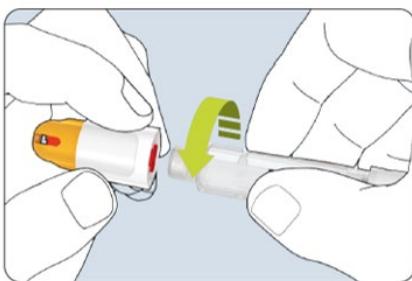


- Retirez délicatement l'aiguille de la peau en tirant le stylo vers le haut..
- Veillez à garder le site d'injection propre jusqu'à la fermeture du petit point d'injection. Appliquez un pansement adhésif si nécessaire.

Remarque :

- Le manchon de protection orange se bloque automatiquement et l'indicateur de blocage rouge qui apparaît recouvre l'aiguille pour servir de protection. Dans le cas contraire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.
- Après le retrait de l'aiguille, une petite goutte de liquide peut rester sur la peau. Cette gouttelette est normale et ne signifie pas que vous n'avez pas injecté toute la dose.
- Tournez le stylo dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et jetez l'aiguille comme il convient.

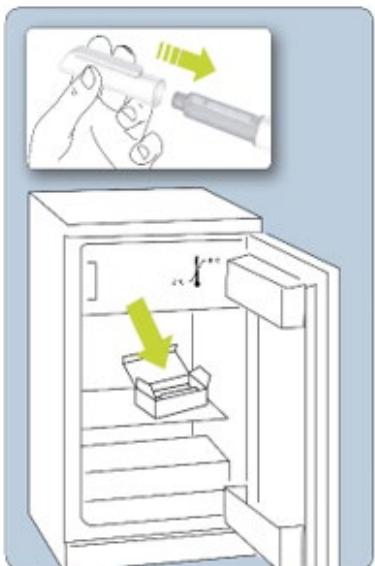
12



Remarque :

- Une fois l'aiguille dévissée, un autre indicateur de verrouillage rouge recouvre la base de l'aiguille pour plus de sécurité.

13



Remarque : remettez bien le capuchon sur le stylo.

Ré-utilisation du stylo :

- Votre médecin vous indiquera si vous pouvez utiliser le stylo pour une seconde injection. Dans ce cas, remettez le stylo dans son emballage et conservez-le au réfrigérateur jusqu'à la prochaine utilisation. N'utilisez pas le stylo après un délai de 30 jours.

Élimination du stylo et de l'aiguille :

- Après utilisation, jetez le stylo et l'aiguille dans un conteneur spécial pour objets tranchants comme indiqué par votre médecin ou pharmacien.

Notice : Information de l'utilisateur

Besremi 500 microgrammes/0,5 ml solution injectable en stylo prérempli ropeginterféron alfa-2b

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Besremi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Besremi
3. Comment utiliser Besremi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Besremi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Besremi et dans quel cas est-il utilisé

Besremi contient la substance active ropeginterféron alfa-2b, qui appartient à la classe des médicaments appelés interférons. Les interférons sont produits par votre système immunitaire pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses.

Besremi est utilisé en monothérapie pour traiter la maladie de Vaquez chez l'adulte. La maladie de Vaquez est un type de cancer dû à un trouble de la moelle osseuse qui produit trop de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sanguines (cellules contribuant à la coagulation du sang).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Besremi

N'utilisez jamais Besremi :

- si vous êtes allergique au ropeginterféron alfa-2b ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous souffrez d'une maladie de la thyroïde qui n'est pas contrôlée par des médicaments,
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert de troubles mentaux sévères (par exemple, dépression, pensées suicidaires ou tentative de suicide),
- si vous avez récemment souffert de troubles cardiaques graves (comme une crise cardiaque ou un AVC),
- si vous souffrez actuellement ou avez souffert d'une maladie auto-immune (par exemple, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis ou maladie intestinale inflammatoire),
- si vous avez eu une transplantation d'organes ou si vous prenez des médicaments immunosuppresseurs,
- si vous prenez de la telbivudine (un médicament traitant l'infection par le virus de l'hépatite B),
- si vous souffrez d'une maladie hépatique avancée et non contrôlée,
- si vous souffrez d'une maladie rénale sévère (avec une fonction rénale à moins de 15 % de leur capacité normale).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Besremi :

- si vous avez une maladie de la thyroïde,
- si vous avez du diabète ou de l'hypertension artérielle – votre médecin peut vous demander de passer un examen ophtalmologique,
- si vous avez des problèmes de foie – des analyses de sang régulières seront nécessaires pour contrôler votre fonction hépatique si vous suivez un traitement prolongé par Besremi,
- si vous avez des problèmes rénaux,
- si vous souffrez de psoriasis ou d'autres problèmes cutanés car ils peuvent s'aggraver pendant le traitement par Besremi.

Après le début du traitement par Besremi, veuillez informer votre médecin :

- si des symptômes de dépression apparaissent (tels que sentiment de tristesse, état d'abattement, pensées suicidaires),
- si vous développez des signes de réaction allergique sévère (tels que difficulté à respirer, respiration sifflante ou urticaire) pendant l'utilisation de Besremi – dans ce cas, vous devez consulter immédiatement un médecin,
- si vous développez les symptômes d'un rhume ou d'une infection respiratoire (tels que difficulté à respirer, toux, fièvre ou douleur dans la poitrine),
- si votre vision se modifie, vous devez en informer votre médecin et passer immédiatement un examen ophtalmologique. Des troubles oculaires graves peuvent se produire au cours du traitement par Besremi. Votre médecin contrôlera généralement votre vision avant de vous prescrire le traitement. Si vous souffrez de problèmes de santé (par exemple diabète ou hypertension artérielle) pouvant entraîner des problèmes oculaires, votre vision devra également être contrôlée par votre médecin au cours du traitement. Si votre vision se détériore, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement.

Des affections des dents et des gencives, qui peuvent conduire à la perte de dents, peuvent se produire avec les médicaments contenant de l'interféron. En outre, la sécheresse buccale occasionnée peut endommager les dents et les muqueuses de la bouche au cours d'un traitement prolongé par Besremi. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et consulter régulièrement un dentiste.

L'obtention de votre dose optimale individuelle de Besremi prendra un certain temps. Votre médecin décidera s'il est nécessaire de vous traiter par un autre médicament pour parvenir à une réduction précoce de votre nombre de globules sanguins afin d'éviter les caillots et les saignements.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et à des adolescents car il n'existe pas d'informations disponibles sur l'utilisation de Besremi dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Besremi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

N'utilisez pas Besremi si vous prenez de la telbivudine (dans le traitement de l'hépatite B) car l'association de ces médicaments augmente le risque de développer une neuropathie périphérique (engourdissements, picotements et/ou sensations de brûlure dans les bras et/ou les jambes). Informez votre médecin si vous prenez de la telbivudine.

Informez votre médecin plus particulièrement si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- théophylline (un médicament traitant les maladies respiratoires telles que l'asthme)
- méthadone (un médicament traitant la douleur ou la dépendance aux opioïdes)
- vortioxétine ou rispéridone (médicaments traitant les troubles mentaux)
- médicaments anticancéreux, tels que ceux arrêtant ou ralentissant la prolifération de cellules hématopoïétique dans la moelle osseuse (l'hydroxycarbamide, par exemple)

- médicaments agissant sur le système nerveux central afin de soulager la douleur, de faciliter l'endormissement ou d'avoir un effet calmant (p. ex. morphine, midazolam)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

On ne connaît pas l'effet de Besremi au cours de la grossesse. L'utilisation de Besremi n'est pas recommandée pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre médecin discutera avec vous de l'intérêt d'un moyen de contraception efficace à utiliser pendant votre traitement par Besremi.

Allaitement

On ne sait pas si Besremi est présent dans le lait maternel. Votre médecin vous aidera à décider si vous devez arrêter l'allaitement pendant votre traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine pendant le traitement par Besremi si vous avez des vertiges, l'esprit confus ou si vous vous sentez somnolent.

Besremi contient de l'alcool benzylique

Ce médicament contient 5 mg d'alcool benzylique pour 0,5 ml de solution. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien :

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez,
- si vous avez une maladie hépatique ou rénale.

En effet, une grande quantité d'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre organisme et provoquer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Besremi contient du polysorbate 80.

Ce médicament contient 0,025 mg de polysorbate 80 pour 0,5 ml de solution. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

Besremi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Besremi

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose sera établie par votre médecin en fonction de votre état de santé. La dose initiale usuelle de Besremi est de 100 microgrammes toutes les 2 semaines. Votre médecin augmentera ensuite la dose initiale de manière progressive et l'ajustera au cours du traitement si nécessaire.

Votre médecin réduira votre dose initiale à 50 microgrammes si vous avez des troubles rénaux sévères.

Ce médicament est prévu pour être administré par voie sous-cutanée, c'est-à-dire par une injection dans les tissus situés sous la peau. Il ne doit pas être injecté dans une partie du corps où la peau est irritée, rouge, infectée ou présente des ecchymoses ou des cicatrices.

Si vous pratiquez vous-même l'injection du médicament, vous recevrez des instructions précises sur la manière de préparer et d'effectuer l'injection.

Pour éviter la transmission de maladies infectieuses, vous ne devez jamais partager le stylo prérempli Besremi avec une autre personne, même si vous changez l'aiguille.

Les informations détaillées sur la manière de préparer et d'injecter Besremi sont fournies dans la notice d'utilisation du stylo. Veuillez les lire avant de commencer à utiliser Besremi.

Si vous avez utilisé plus de Besremi que vous n'auriez dû
Contactez votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Besremi

Vous devez vous injecter la dose dès que vous vous apercevez de cet oubli. Cependant, si l'oubli de la dose remonte à plus de 2 jours, ignorez la dose oubliée et injectez la dose suivante au moment prévu. N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Si vous arrêtez d'utiliser Besremi

N'arrêtez pas Besremi sans en avoir parlé auparavant avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin si vous constatez l'apparition de l'un des effets indésirables graves suivants au cours de votre traitement par Besremi :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Modifications de votre rythme cardiaque (votre cœur bat très vite et de manière irrégulière)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Tentative de suicide, pensées suicidaires
- Perte de vision qui peut être due à un saignement dans la rétine (la rétine est la partie de l'œil sensible à la lumière) ou à l'accumulation de graisses dans ou sous la rétine

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 1 000) :

- Perte de vision qui peut être due à une lésion de la rétine (par exemple, obstruction des vaisseaux sanguins dans l'œil) ou du nerf optique

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Cécité
- Problèmes respiratoires, y compris essoufflement, toux et douleurs thoraciques dont les causes peuvent être : infiltrats pulmonaires, pneumonie (infection pulmonaire), hypertension pulmonaire (pression artérielle élevée dans les vaisseaux allant du cœur aux poumons) ou fibrose pulmonaire (une maladie des poumons due à la formation de cicatrices dans les tissus pulmonaires)

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Décollement de la rétine (pouvant se traduire par des troubles oculaires, y compris une modification de la vision)

Autres effets indésirables

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Diminution du nombre d'un type de globules blancs (appelés leucocytes) et des cellules intervenant dans la coagulation sanguine (appelées plaquettes).
- Douleurs articulaires ou musculaires
- Syndrome pseudo-grippal, sensation de fatigue
- Dans les analyses de sang : augmentation d'une enzyme appelée gamma-glutamyl-transférase

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infection des voies respiratoires, nez qui coule ou bouché, mycoses, grippe
- Diminution du nombre ou de la taille des globules rouges
- Augmentation ou diminution de l'activité de la glande thyroïde, augmentation de la thyréostimuline, inflammation de la glande thyroïde
- Augmentation du taux de triglycérides (un type de graisses) dans le sang, baisse de l'appétit
- Comportement agressif, déprime, anxiété, problèmes d'endormissement ou insomnie, troubles de l'humeur, manque d'énergie physique ou de motivation
- Maux de tête, étourdissements, perte ou sensation de perte de la sensibilité du toucher, somnolence, sensation de picotements et de fourmillements
- Sécheresse oculaire
- Lésions des vaisseaux capillaires (vaisseaux sanguins très fins)
- Problèmes respiratoires
- Diarrhée, nausées, douleurs abdominales ou mal de ventre, constipation, bouche sèche
- Troubles hépatiques, augmentation du taux de certaines enzymes du foie (observée dans les analyses de sang)
- Démangeaisons, perte de cheveux, éruption cutanée, rougeur de la peau, psoriasis, peau sèche et écaillueuse, acné, épaissement de la couche superficielle de la peau, sudation plus importante
- Trouble appelé syndrome de Sjogren au cours duquel le système immunitaire de l'organisme s'attaque aux glandes productrices de liquides corporels (telles que les glandes produisant les larmes ou la salive), arthrite, douleurs dans les bras et les jambes, douleurs dans les os, contraction musculaire soudaine et douloureuse
- Fièvre, faiblesse, frissons, état de santé général mauvais, irritation ou rougeur au point d'injection, diminution du poids corporel
- Dans les analyses de sang : anticorps produits par le système immunitaire de l'organisme, augmentation d'une enzyme appelée lactate déshydrogénase

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection et réinfection par l'herpès, infections bactériennes
- Augmentation du nombre de plaquettes
- Trouble auto-immun de la glande thyroïde, sarcoïdose (inflammation des tissus de différentes parties du corps)
- Diabète
- Crise de panique, hallucinations (le fait de voir, d'entendre ou de sentir des choses qui n'existent pas), sensation de stress, de nervosité, manque d'intérêt général, cauchemars, irritabilité, état de confusion
- Atteintes du système nerveux, migraine, troubles mentaux (état de santé impliquant des modifications sur le plan intellectuel, émotionnel et du comportement), troubles visuels ou sensoriels, mains qui tremblent
- Gêne oculaire, eczéma des paupières
- Perte d'audition, tintement dans les oreilles (acouphènes), sensation de tournis (vertige)
- Troubles cardiaques tels que bloc cardiaque (perturbation de l'activité électrique du cœur), caillots de sang dans les vaisseaux du cœur, fuite de la valve aortique
- Hypertension artérielle, diminution de l'apport de sang à certaines parties du corps, hématome (accumulation de sang sous la peau), bouffées de chaleur
- Inflammation des tissus pulmonaires, toux, saignement de nez, mal de gorge

- Inflammation de l'estomac, affection de la paroi abdominale, flatulences, indigestion, difficultés à avaler, saignement des gencives
- Inflammation du foie, lésions du foie, augmentation du volume du foie
- Sensibilité à la lumière, desquamation de la peau, lésions des ongles
- Faiblesse musculaire, douleurs au cou, douleurs à l'aine
- Inflammation de la vessie, douleur au moment d'uriner, besoin d'uriner plus fréquent, incapacité à uriner
- Troubles sexuels
- Douleur ou démangeaison au point d'injection, sensibilité aux variations météorologiques
- Porphyrie non aiguë (trouble hépatique dans lequel des substances appelées porphyrines s'accumulent dans la peau, causant des lésions cutanées locales, comme des éruptions cutanées, des cloques, des plaies ou de l'inconfort, lors d'une exposition au soleil)
- Dans les analyses de sang : augmentation de l'acide urique, anticorps anti-globules rouges produits par le système immunitaire

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Troubles bipolaires (troubles de l'humeur avec alternance de périodes de tristesse et d'excitation), manies (excitation extrême ou enthousiasme excessif)
- Cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque), angine de poitrine (douleur thoracique sévère résultant d'une obstruction des vaisseaux du cœur)
- Insuffisance hépatique

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Purpura idiopathique ou purpura thrombotique thrombocytopénique (ecchymoses nombreuses, saignements, diminution du nombre de plaquettes sanguines, anémie et faiblesse extrême)
- Ischémie myocardique (flux sanguin insuffisant vers le muscle cardiaque)

Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (une maladie rare qui peut provoquer la perte de la vue, de l'audition et une pigmentation de la peau), réaction allergique sévère
- Troubles de pigmentation de la peau
- Troubles périodontiques (gencives) et dentaires, changement de couleur de la langue

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Appendix V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Besremi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli à l'abri de la lumière, dans son emballage extérieur.

Après ouverture, le stylo prérempli peut être conservé pendant un maximum de 30 jours au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) à condition que le stylo ait son capuchon et qu'il soit conservé à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que le stylo prérempli semble endommagé, si la solution est trouble, contient des particules ou des paillettes ou présente une couleur autre qu'incoloré à jaunâtre.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Besremi

- La substance active est le ropeginterféron alfa-2b.
Chaque stylo prérempli de 0,5 ml de solution contient 500 microgrammes de ropeginterféron alfa-2b exprimés en protéine, ce qui correspond à 1 000 microgrammes/ml.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le polysorbate 80, l'alcool benzylique, l'acétate de sodium anhydre, l'acide acétique glacial et l'eau pour préparations injectables. Pour l'alcool benzylique, le polysorbate 80 et le sodium, voir la rubrique 2 « Besremi contient de l'alcool benzylique », « Besremi contient du polysorbate 80 » et « Besremi contient du sodium ».

Comment se présente Besremi et contenu de l'emballage extérieur

Besremi est présenté sous forme de solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli contient 0,5 mL de solution. Les présentations disponibles contiennent :

- 1 stylo prérempli et 2 aiguilles (type : mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vienne
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Ελλάδα	Österreich
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Τηλ: + 43 1 5037244	Tel: + 43 1 5037244
España	Polska
AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: +34 91 449 19 89	Tel.: + 43 1 5037244
France	Portugal
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)	AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.
Tél: + 43 1 5037244	Tel: + 34 91 449 19 89
Hrvatska	România
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)
Tel: + 43 1 5037244	Tel: + 43 1 5037244
Ireland	Slovenija
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Avstrija)
Tel: + 43 1 5037244	Tel: + 43 1 5037244
Ísland	Slovenská republika
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austuríki)	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakúsko)
Sími: + 43 1 5037244	Tel: + 43 1 5037244
Italia	Suomi/Finland
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Itävalta)
Tel: + 43 1 5037244	Puh/Tel: + 43 1 5037244
Kύπρος	Sverige
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Österrike)
Τηλ: + 43 1 5037244	Tel: + 43 1 5037244
Latvija	
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)	
Tel: + 43 1 5037244	

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Mode d'emploi

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser le stylo prérempli Besremi 500 microgrammes. Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin ou votre pharmacien vous montrera comment utiliser le stylo. Le stylo prérempli Besremi 500 microgrammes peut être utilisé pour injecter des doses de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 et 500 microgrammes. Le même stylo peut être utilisé deux fois, à condition que la somme des deux doses ne dépasse pas 500 microgrammes. Votre médecin vous indiquera quelle dose vous est nécessaire. Veuillez noter les dates d'injection et la dose comme vous l'a demandé votre médecin.

Conservez le stylo au réfrigérateur dans son emballage d'origine. Sortez le stylo du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection pour que son contenu soit à température ambiante. L'injection doit être effectuée dans un lieu calme et bien éclairé.

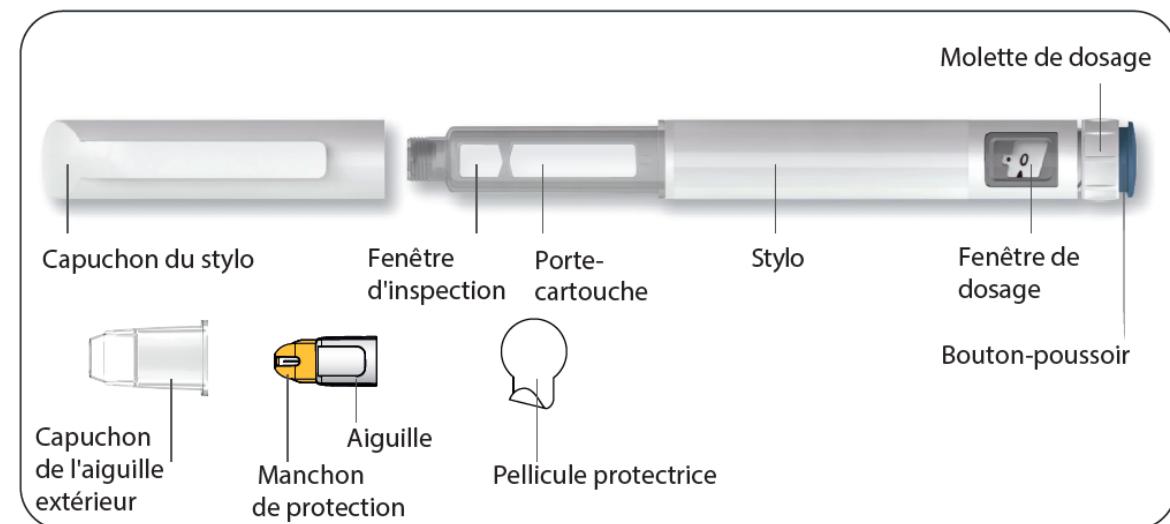
Vous devez disposer des éléments suivants pour réaliser l'injection :

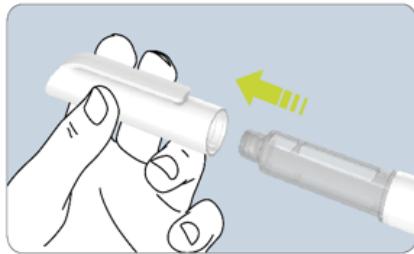
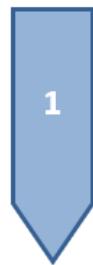
- Stylo prérempli Besremi
- Aiguille (type : mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- Lingette alcoolisée (non fournie)
- En option : pansement adhésif (non fourni)

Le stylo prérempli Besremi est fourni avec deux aiguilles. Vous devez toujours utiliser une aiguille neuve pour chaque injection.

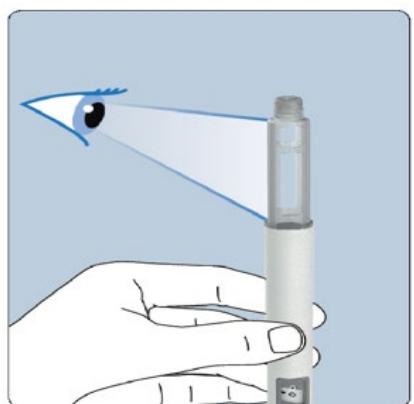
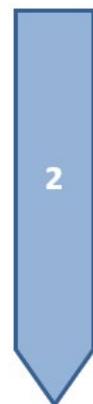
N'utilisez pas le stylo s'il semble être endommagé. Si à un quelconque moment de l'utilisation de votre stylo, vous pensez que vous pourriez l'avoir endommagé (par exemple en le faisant tomber ou en le manipulant avec une force excessive), arrêtez immédiatement d'utiliser le stylo. Utilisez un stylo neuf et recommencez la procédure.

Description du stylo prérempli Besremi 500 microgrammes

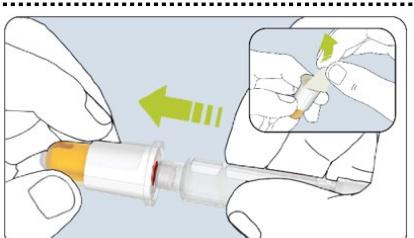
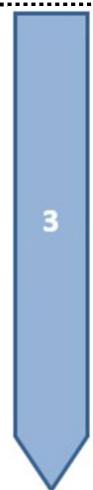




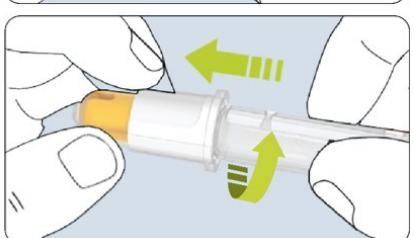
- Lavez-vous les mains avant d'utiliser Besremini.
- Vérifiez la date de péremption du produit.
- Retirez le capuchon du stylo.



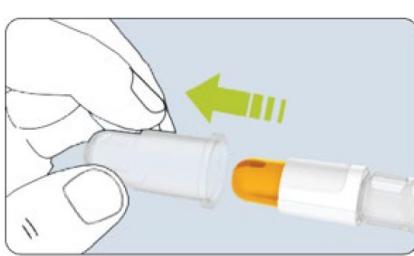
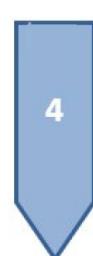
- Contrôlez la solution à travers les fenêtres d'inspection situées sur les côtés du porte-cartouche.
- N'utilisez pas le stylo si la solution est trouble, contient des particules ou des paillettes ou présente une couleur autre qu'incolore à jaunâtre.



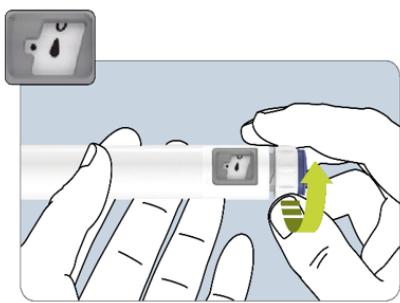
- Prenez une aiguille neuve et retirez la pellicule protectrice.
- Tenez le stylo droit et positionnez-le de manière à ce qu'il soit bien dans le prolongement de l'aiguille pour éviter que celle-ci ne se déforme ou ne se plie.
- Vérifiez qu'elle est bien insérée.



- Vissez l'aiguille sur le stylo en tournant le stylo dans le sens des aiguilles d'une montre et en le poussant légèrement jusqu'à ce que le dispositif se bloque.

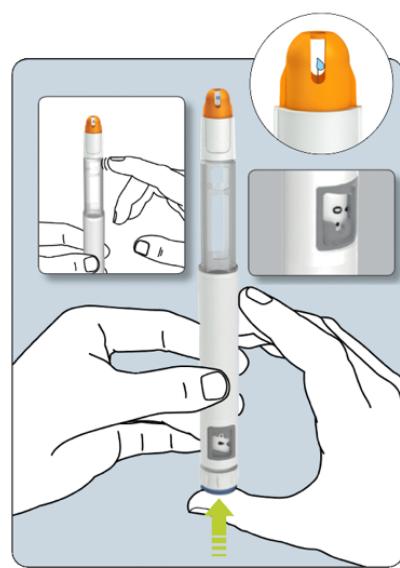
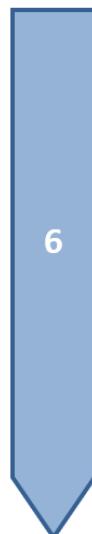


- Retirez le capuchon protecteur extérieur de l'aiguille.
- Ne replacez pas ce capuchon sur l'aiguille tant que vous n'avez pas injecté le médicament. À aucun moment vous ne devez toucher la pointe de l'aiguille.
- Si vous avez déjà utilisé le stylo prérempli Besremini 500 microgrammes, passez directement à l'étape 7.
- Si vous utilisez ce stylo pour la première fois, poursuivez la préparation du stylo décrite à l'étape 5.



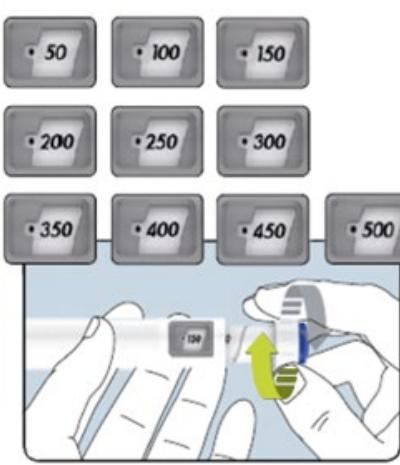
5

- Si vous utilisez ce stylo pour la première fois, préparez le stylo pour l'injection en tournant la molette de dosage jusqu'à ce que le point et l'icône en forme de goutte apparaissent dans la fenêtre. L'icône en forme de goutte et le point doivent être alignés dans la fenêtre de dosage.

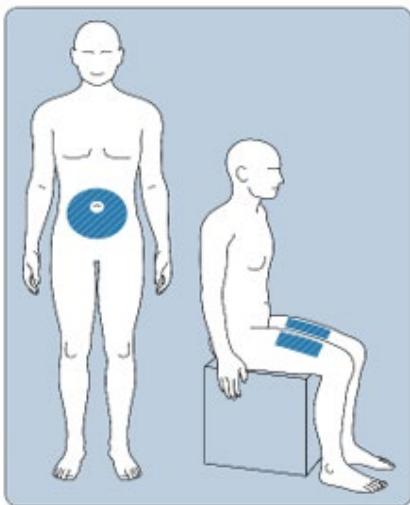
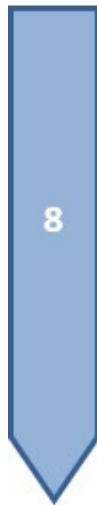


6

- Tenez le stylo avec l'aiguille dirigée vers le haut en orientant la fenêtre de dosage vers vous.
- Ne pointez pas l'aiguille vers votre visage ou celui d'une autre personne.
- Tapotez doucement sur le stylo (au niveau du porte-cartouche) avec vos doigts afin que les bulles d'air éventuelles puissent remonter en haut du porte-cartouche.
- Avec votre pouce, appuyez sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le repère « 0 » soit aligné sur le point affiché dans la fenêtre de dosage.
- Le repère « 0 » va remplacer l'icône en forme de goutte dans la fenêtre et vous entendrez le léger clic émis par chaque mouvement du bouton.
- Si vous regardez par le petit espace situé en haut du manchon de protection orange de l'aiguille, vous devez voir apparaître une gouttelette de liquide à la pointe de l'aiguille.
- Si la gouttelette n'apparaît pas à la pointe de l'aiguille, répétez les étapes 5 et 6, six fois de suite au maximum, jusqu'à l'apparition de la gouttelette.
- Si vous ne voyez pas la gouttelette au septième essai, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.
- Réglez la dose indiquée par votre médecin en tournant la molette jusqu'à ce que la dose prescrite soit visible. La dose sélectionnée doit s'aligner sur le point dans la fenêtre de dosage. Si nécessaire, corrigez la dose en tournant la molette vers le haut et vers le bas.
- Si vous n'arrivez pas à obtenir la dose nécessaire en tournant la molette, il se peut que votre stylo ne contienne plus assez de médicament. Ne forcez pas. Utilisez un stylo neuf.

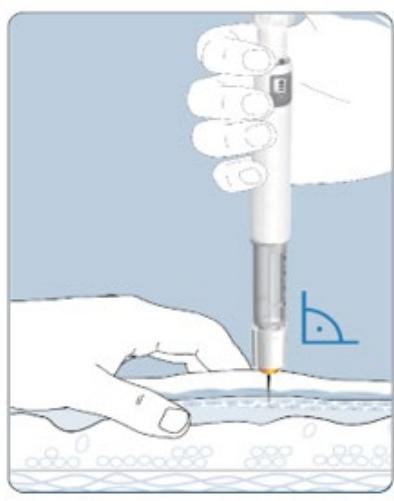
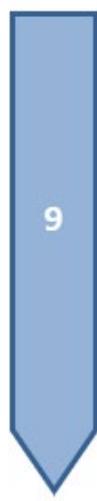


7



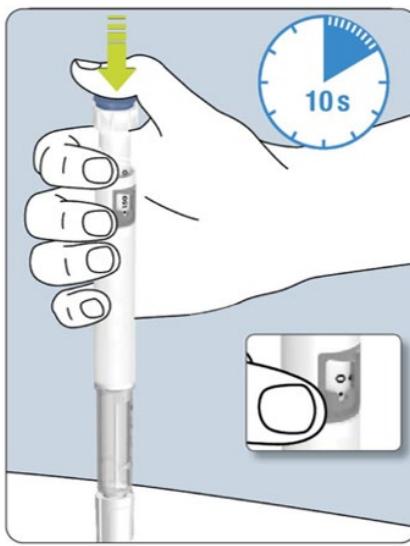
8

- Utilisez une lingette alcoolisée pour désinfecter la zone de peau autour du point d'injection avant d'effectuer l'injection.
- Laissez cette zone sécher avant d'injecter le médicament.
- Vous devez injecter le médicament par voie sous-cutanée (c'est-à-dire sous la peau). Votre médecin vous indiquera l'endroit où vous devez pratiquer l'injection.
- Les zones d'injection possibles sont le ventre (à plus de cinq centimètres de distance du nombril) ou la cuisse.
- Si vous devez utiliser deux stylos, utilisez un point d'injection différent pour chaque stylo (par exemple, côtés droit et gauche du ventre ou cuisses droite et gauche).
- Ne pratiquez pas l'injection sur une zone de peau irritée, rougie, infectée, présentant un hématome ou une cicatrice quelconque.



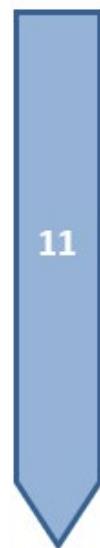
9

- Tenez le stylo de manière que la fenêtre de dosage et l'étiquette soient visibles pendant l'injection.
- Pincez un pli de peau entre le pouce et l'index.
- Insérez l'aiguille à un angle de 90° jusqu'à ce que le manchon de protection orange sur l'aiguille ne soit plus visible.

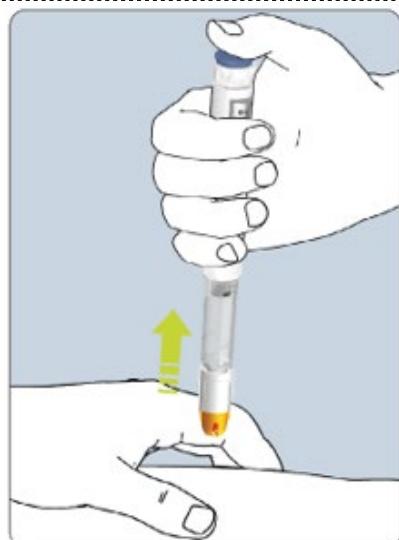


10

- Appuyez sur le bouton-poussoir en le maintenant enfoncé jusqu'à ce que le repère « 0 » soit aligné sur le point affiché dans la fenêtre de dosage.
- Les légers clics émis s'arrêteront lorsque tout le médicament aura été injecté.
- Continuez à appuyer sur le bouton-poussoir tout en maintenant l'aiguille dans votre peau.
- Comptez lentement jusqu'à 10. Ne soulevez pas ou ne bougez pas le stylo pendant l'injection.
- Si l'aiguille est retirée trop tôt, il est possible que de la solution s'écoule de l'extrémité de l'aiguille. Dans ce cas, la dose administrée ne sera pas complète.



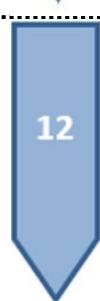
11



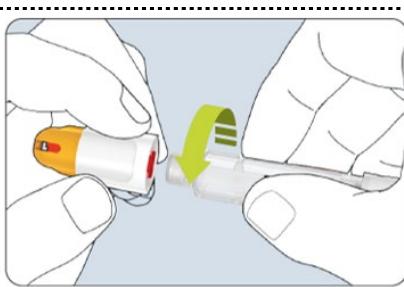
- Retirez délicatement l'aiguille de la peau en tirant le stylo vers le haut..
- Veillez à garder le site d'injection propre jusqu'à la fermeture du petit point d'injection. Appliquez un pansement adhésif si nécessaire.

Remarque :

- Le manchon de protection orange se bloque automatiquement et l'indicateur de blocage rouge qui apparaît recouvre l'aiguille pour servir de protection. Dans le cas contraire, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.
- Après le retrait de l'aiguille, une petite goutte de liquide peut rester sur la peau. Cette gouttelette est normale et ne signifie pas que vous n'avez pas injecté toute la dose.



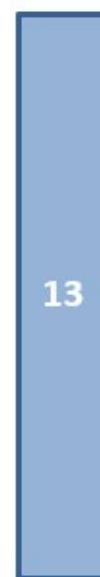
12



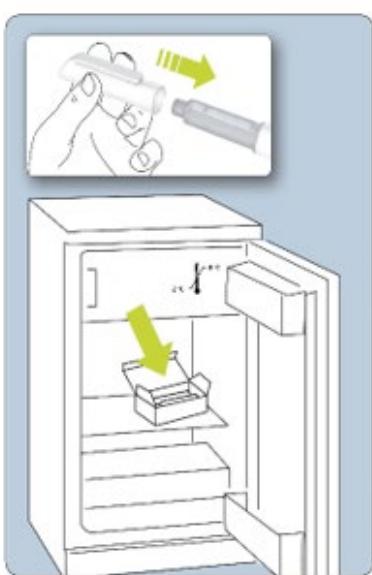
- Tournez le stylo dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et jetez l'aiguille comme il convient.

Remarque :

- Une fois l'aiguille dévissée, un autre indicateur de verrouillage rouge recouvre la base de l'aiguille pour plus de sécurité.



13



Remarque : remettez bien le capuchon sur le stylo.

Ré-utilisation du stylo :

- Votre médecin vous indiquera si vous pouvez utiliser le stylo pour une seconde injection. Dans ce cas, remettez le stylo dans son emballage et conservez-le au réfrigérateur jusqu'à la prochaine utilisation. N'utilisez pas le stylo après un délai de 30 jours.

Élimination du stylo et de l'aiguille :

- Après utilisation, jetez le stylo et l'aiguille dans un conteneur spécial pour objets tranchants comme indiqué par votre médecin ou pharmacien.