

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
Besremi 500 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita da 0,5 mL di soluzione contiene 250 microgrammi di ropeginterferone alfa-2b misurato su base proteica, corrispondente a 500 microgrammi/mL.

Besremi 500 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita da 0,5 mL di soluzione contiene 500 microgrammi di ropeginterferone alfa-2b misurato su base proteica, corrispondente a 1 000 microgrammi/mL.

La concentrazione indica la quantità della frazione interferone alfa-2b di ropeginterferone alfa-2b senza considerare la pegilazione.

Il ropeginterferone alfa-2b è un coniugato covalente dell'interferone alfa-2b proteico, prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia da DNA ricombinante, con una frazione metossipoli-etilenglicole (mPEG).

La potenza di questo medicinale non deve essere paragonata a quella di un'altra proteina pegilata o non pegilata della stessa classe terapeutica (vedere paragrafo 5.1).

Eccipiente con effetto noto

Ogni penna preriempita contiene 10 mg di alcol benzilico per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Besremi è indicato come monoterapia negli adulti per il trattamento della policitemia vera senza splenomegalia sintomatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della malattia.

Posologia

Fase di titolazione

La dose viene titolata individualmente con una dose iniziale raccomandata di 100 microgrammi (o 50 microgrammi nei pazienti sottoposti a un'altra terapia citoriduttiva). La dose deve essere aumentata gradualmente di 50 microgrammi ogni due settimane (allo stesso tempo, qualsiasi altra terapia citoriduttiva deve essere diminuita gradualmente, come appropriato) fino a raggiungere la stabilizzazione dei parametri ematologici (ematocrito < 45%, piastrine < $400 \times 10^9/L$ e leucociti < $10 \times 10^9/L$). La massima dose singola raccomandata è di 500 microgrammi iniettati ogni due settimane. Può essere necessaria la flebotomia come trattamento di salvataggio per normalizzare l'iperviscosità del sangue.

Fase di mantenimento

La dose alla quale si ottiene la stabilizzazione dei parametri ematologici deve essere somministrata ad intervalli di due settimane per almeno 1,5 anni. Quindi, la dose può essere adattata e/o l'intervallo di somministrazione prolungato fino a ogni quattro settimane, come appropriato per il paziente.

Se, durante la terapia, si sviluppano eventi avversi, la dose somministrata deve essere ridotta o il trattamento interrotto temporaneamente fino all'attenuazione degli eventi avversi; inoltre, il trattamento deve essere riavviato con una dose inferiore a quella che ha provocato gli eventi avversi. Se si osserva un aumento dei parametri ematologici (ematocrito, piastrine, leucociti), la dose e/o l'intervallo di dosaggio devono essere adattati individualmente.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

Nei pazienti con cirrosi compensata (ovvero Child-Pugh A), si è dimostrato sicuro un altro medicinale a base di interferone alfa-pegilato (interferone alfa-2a pegilato). Per i pazienti adulti con compromissione epatica lieve, non è richiesto alcun aggiustamento della dose di ropeginterferone alfa-2b.

L'uso di interferone alfa non è stato valutato nei pazienti con cirrosi scompensata (ovvero Child-Pugh B o C) ed è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

È stato osservato l'aumento dei livelli di enzimi epatici in pazienti trattati con ropeginterferone alfa-2b. Quando l'aumento dei livelli di enzimi epatici è progressivo e persistente, la dose deve essere ridotta. Se l'aumento degli enzimi epatici è progressivo e clinicamente significativo nonostante la riduzione della dose, o se vi è evidenza di scompenso epatico, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Il profilo farmacocinetico di altri medicinali a base di interferone alfa (interferone alfa-2a pegilato e interferone alfa-2b pegilato) è stato valutato in pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti adulti con compromissione renale lieve (VFG 60-89 mL/min) o moderata (VFG 30-59 mL/min) non è richiesto alcun aggiustamento della dose di ropeginterferone alfa-2b. Nei pazienti con compromissione renale grave (VFG 15-29 mL/min) è raccomandata una dose iniziale ridotta di ropeginterferone alfa-2b pari a 50 microgrammi. Ropeginterferone alfa-2b è controindicato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (VFG < 15 mL/min) (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose raccomandata di ropeginterferone alfa-2b quando si inizia la terapia nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti obesi o sottopeso

Il profilo farmacocinetico di ropeginterferone alfa-2b non è stato determinato nei pazienti obesi e sottopeso. Per questi pazienti non può essere fornita alcuna raccomandazione sull'aggiustamento della dose di ropeginterferone alfa-2b.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Besremi. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo. Il medicinale deve essere usato per il trattamento a lungo termine e può essere somministrato dal medico, dall'infermiere, da un familiare o dal paziente stesso una volta ricevute istruzioni sulla somministrazione delle iniezioni sottocutanee con penna preriempita. Attenersi alle istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo.

La sede di iniezione raccomandata è la cute addominale circostante ma oltre 5 cm di distanza dall'ombelico, oppure la coscia. Non iniettare in un'area dove la cute mostri segni di irritazione, arrossamento, contusione, infezione o cicatrizzazione. La penna può essere regolata per somministrare le dosi a intervalli di 50 microgrammi, nel range da 50 a 250 microgrammi, o da 50 a 500 microgrammi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Malattia tiroidea preesistente, salvo quando questa possa essere controllata con il trattamento convenzionale
- Esistenza o anamnesi di disturbi psichiatrici gravi, depressione particolarmente grave, idea suicida o tentato suicidio
- Malattia cardiovascolare preesistente grave (ovvero ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia [classe NYHA ≥ 2], aritmia cardiaca grave, stenosi coronarica significativa, angina instabile) o recente ictus o infarto miocardico
- Anamnesi o presenza di malattia autoimmune
- Pazienti trapiantati immunodepressi
- Combinazione con telbivudina (vedere paragrafo 4.5)
- Cirrosi epatica scompensata (Child-Pugh B o C)
- Malattia renale allo stadio terminale (VFG < 15 mL/min)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Fase di titolazione della dose

La posologia raccomandata per la fase di titolazione di ropeginterferone alfa-2b (vedere paragrafo 4.2) porta ad un tempo lungo per il raggiungimento della dose ottimale individuale rispetto a idrossicarbamide. In uno studio clinico sulla policitemia vera, la fine della fase individuale di titolazione media per ropeginterferone alfa-2b è stata raggiunta dopo circa 3,7 mesi, mentre per idrossicarbamide dopo circa 2,6 mesi di trattamento. Pertanto, possono preferirsi altri medicinali (ad es. idrossicarbamide) in pazienti per i quali sia necessaria una riduzione rapida delle conte ematiche elevate per prevenire la trombosi e il sanguinamento.

Durante la fase di titolazione, l'efficacia di ridurre il rischio cardiovascolare e di trombo embolia della malattia di base possono non essere del tutto stabiliti. I pazienti devono essere attentamente monitorati, in particolare durante la fase di titolazione, devono essere eseguite regolarmente conte ematiche complete, compresa la determinazione del livello di ematocrito, le conte dei leucociti e piastrine, anche dopo aver stabilito la dose ottimale individuale. Può essere necessaria la flebotomia come trattamento di soccorso per normalizzare l'iperviscosità del sangue.

Sistema endocrino

Prima di iniziare la terapia con ropeginterferone alfa-2b, è necessario controllare e trattare qualsiasi malattia tiroidea preesistente con la terapia convenzionale (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che sviluppano sintomi indicativi di una disfunzione tiroidea durante la terapia con ropeginterferone alfa-2b, devono valutare i livelli di ormone tireostimolante (TSH). La terapia può essere continuata se i livelli di TSH possono essere mantenuti all'interno dell'intervallo normale.

Il diabete mellito è stato osservato con altri medicinali a base di interferone alfa (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con questa condizione, che non possono essere controllati efficacemente con i medicinali, non devono iniziare la terapia con ropeginterferone alfa-2b. I pazienti che sviluppano questa condizione durante il trattamento e non possono essere controllati dai medicinali, devono interrompere la terapia con ropeginterferone alfa-2b.

Sistema nervoso centrale (SNC)

In alcuni pazienti trattati con ropeginterferone alfa-2b durante il programma di sviluppo clinico sono stati osservati effetti sul SNC, in particolare la depressione (vedere paragrafo 4.8). Con altri medicinali a base di interferone alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC, tra cui idea suicida, tentato suicidio, aggressività, disturbo bipolare, mania e stato confusionale. È necessario monitorare attentamente i pazienti per eventuali sintomi di disturbi psichiatrici e, se tali sintomi emergono, il medico curante deve considerare un appropriato trattamento. Se i sintomi psichiatrici peggiorano, si raccomanda di sospendere la terapia con ropeginterferone alfa-2b. Ropeginterferone alfa-2b non deve essere somministrato a pazienti con presenza o anamnesi di disturbi psichiatrici gravi, depressione particolarmente grave, idea suicida o tentato suicidio (vedere paragrafo 4.3).

Sistema cardiovascolare

Al trattamento con interferone alfa sono stati associati eventi cardiaci comprendenti cardiomiopatia, infarto miocardico, fibrillazione atriale e coronaropatie ischemiche (vedere paragrafo 4.8). Durante la terapia con ropeginterferone alfa-2b, è necessario monitorare attentamente i pazienti con disturbi cardiovascolari preesistenti o risultanti dall'anamnesi. Questo medicinale è controindicato nei pazienti con malattia cardiovascolare grave preesistente o che sono stati recentemente colpiti da ictus o infarto miocardico (vedere paragrafo 4.3).

Sistema respiratorio

Nei pazienti trattati con interferone alfa sono stati osservati raramente disturbi respiratori come ad esempio infiltrazione polmonare, infiammazione del parenchima polmonare, polmonite o ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.8). È necessario monitorare attentamente i pazienti che sviluppano sintomi respiratori e, se necessario, interrompere la terapia con ropeginterferone alfa-2b.

Apparato visivo

Nei pazienti trattati con interferone alfa, sono stati osservati raramente disturbi oculari gravi come ad esempio retinopatia, emorragia retinica, essudato retinico, distacco di retina e occlusione dell'arteria o della vena retinica che possono causare cecità (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono sottoporsi a esami oculistici prima e durante la terapia con ropeginterferone alfa-2b, in particolare i pazienti con malattia associata a retinopatia come ad esempio diabete mellito o ipertensione. Qualsiasi paziente che riferisca una diminuzione o una perdita della vista o altri sintomi oculari deve essere sottoposto a visita oculistica immediata. Nei pazienti che sviluppano disturbi oculari nuovi o in peggioramento, deve essere presa in considerazione l'interruzione di ropeginterferone alfa-2b.

Ipersensibilità acuta

Con altri medicinali a base di interferone alfa, sono state osservate raramente reazioni di ipersensibilità acute gravi (ad es. orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi). In questo caso, si deve

interrompere la terapia con ropeginterferone alfa-2b e iniziare immediatamente una terapia medica appropriata. Eruzioni cutanee transitorie non richiedono l'interruzione del trattamento.

Funzione epatica

La terapia con interferone alfa è stata associata a epatotossicità caratterizzata da aumenti potenzialmente significativi negli enzimi epatici. Nei pazienti con infezione da virus dell'epatite C e trattati con altri medicinali a base di interferone alfa, è stata segnalata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati osservati aumenti dei livelli di ALT (≥ 3 volte il limite normale superiore), AST (≥ 3 volte il limite normale superiore), GGT (≥ 3 volte il limite normale superiore) e bilirubina (> 2 volte il limite normale superiore) in pazienti trattati con ropeginterferone alfa-2b. Questi aumenti erano per lo più transitori e si sono verificati durante il primo anno di trattamento.

Nei pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con ropeginterferone alfa-2b sono stati segnalati disturbi epatici (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con ropeginterferone alfa-2b è necessario controllare regolarmente gli enzimi epatici e la funzionalità epatica. Il trattamento con ropeginterferone alfa-2b deve essere interrotto quando, nonostante una riduzione della dose, l'aumento dei livelli di enzimi epatici sia progressivo e clinicamente significativo. E' necessario interrompere il trattamento con ropeginterferone alfa-2b nei pazienti che sviluppano un'evidenza di scompenso epatico durante il trattamento. Ropeginterferone alfa-2b è controindicato nei pazienti con cirrosi epatica scompensata (vedere paragrafo 4.3).

Funzione renale

I pazienti devono essere monitorati, indipendentemente dalla dose iniziale o dal grado di insufficienza renale. Se la funzionalità renale diminuisce durante il trattamento, è necessario interrompere la terapia con ropeginterferone alfa-2b. Ropeginterferone alfa-2b è controindicato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3).

Disturbi dentali e periodontali

Con altri medicinali a base di interferone alfa, sono stati segnalati disturbi dentali e periodontali, che possono causare perdita dei denti (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, durante il trattamento a lungo termine con ropeginterferone alfa-2b, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso sui denti e sulle mucose orali. I pazienti devono lavarsi accuratamente i denti due volte al giorno e sottoporsi a esami dentali regolari.

Disturbi cutanei

L'uso di ropeginterferone alfa-2b è associato a disturbi cutanei (prurito, alopecia, eruzione cutanea, eritema, psoriasi, xeroderma, dermatite acneiforme, ipercheratosi, iperidrosi). Si raccomanda la sospensione del trattamento, in caso di comparsa o peggioramento di questi disturbi cutanei.

Eccipienti

Besremi contiene alcol benzilico.

Volumi elevati devono essere usati con cautela e solo se necessario specialmente nei soggetti con insufficienza epatica o renale dato il rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Besremi contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per mL, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli enzimi del catabolismo proteico sono considerati coinvolti nel metabolismo di ropeginterferone alfa-2b. Non è noto il coinvolgimento delle proteine di trasporto a livello di assorbimento, distribuzione ed eliminazione di ropeginterferone alfa-2b. L'interferone alfa ha mostrato di influenzare l'attività degli isoenzimi CYP1A2 e CYP2D6 del citocromo P450 (CYP).

Non sono stati effettuati studi di interazione con ropeginterferone alfa-2b.

Studi di interazione di altri medicinali a base di interferone alfa pegilato

La co-somministrazione di interferone alfa-2a pegilato con telbivudina in pazienti con epatite B ha aumentato il rischio di sviluppare neuropatia periferica. Una terapia combinata con telbivudina e ropeginterferone alfa-2b è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di 180 microgrammi di interferone alfa-2a pegilato una volta alla settimana per 4 settimane in soggetti maschi sani non ha mostrato alcun effetto sui profili farmacocinetici di mefenitoina, dapsona, debrisoquina e tolbutamide, suggerendo che interferone alfa-2a pegilato non abbia alcun effetto sull'attività metabolica *in vivo* degli isoenzimi 3A4, 2C9, 2C19 e 2D6 del citocromo P450 (CYP). Nello stesso studio, è stato osservato un aumento del 25% nella AUC della teofillina (substrato di CYP1A2), dimostrando che interferone alfa-2a pegilato è un inibitore dell'attività di CYP1A2.

La co-somministrazione di interferone alfa-2b pegilato non ha mostrato interazioni significative con tolbutamide (substrato di CYP2C9), midazolam (substrato di CYP3A4), dapsona (substrato di N-acetiltransferasi) e ha aumentato moderatamente l'esposizione a caffeina (substrato di CYP1A2) e desipramina (substrato di CYP2D6).

Pertanto, è necessario prestare attenzione quando si co-somministra ropeginterferone alfa-2b con substrati di CYP1A2, in particolare quelli con margine terapeutico stretto come ad esempio teofillina o metadone. Allo stesso modo, si raccomanda cautela con i substrati di CYP2D6 (ad es. vortioxetina, risperidone) combinati con ropeginterferone alfa-2b. Ropeginterferone alfa-2b può inibire l'attività di CYP1A2 e CYP2D6 e quindi aumentare le concentrazioni ematiche di questi medicinali.

Non sono necessari adattamenti della dose per ropeginterferone alfa-2b se somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati tramite CYP2C9/19, CYP3A4 o N-acetiltransferasi.

Attenzione deve essere prestata durante la somministrazione di ropeginterferone alfa-2b in combinazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi/chemioterapici.

Narcotici, ipnotici o sedativi devono essere somministrati con cautela se usati in concomitanza con ropeginterferone alfa-2b.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione femminile

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ropeginterferone alfa-2b, salvo accordi diversi presi con il medico.

Gravidanza

Esistono dati limitati o nulli sull'uso dell'interferone alfa nelle donne in gravidanza.

Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Poiché ropeginterferone alfa-2b può avere lo stesso effetto, Besremi non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se il ropeginterferone alfa-2b sia escreto nel latte materno. Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti. È necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dal trattamento con Besremi, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto della terapia con ropeginterferone alfa-2b sulla fertilità femminile o maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Besremi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che, durante la terapia con Besremi, soffrono di capogiri, sonnolenza o allucinazioni (vedere paragrafo 4.8) devono evitare di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono leucopenia (20,2%), trombocitopenia (18,5%), artralgia (13,5%), stanchezza (12,4%), gamma-glutamyltransferasi aumentata (11,2%), malattia simil-influenzale (11,2%), mialgia (10,7%), anemia (9,6%), alanina aminotransferasi aumentata (8,4%), neutropenia (7,9%), piressia (7,9%), aspartato aminotransferasi aumentata (7,3%), prurito (6,8%), dolore alle estremità (6,7%), alopecia (6,7%), cefalea (6,2%), diarrea (5,7%), reazione in sede di iniezione (5,6%), brividi (5,1%) e capogiri (5,1%).

Reazioni avverse gravi sono depressione (1,1%), fibrillazione atriale (1,1%) e disturbo da stress acuto (0,6%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Negli studi clinici condotti su 178 pazienti adulti con policitemia vera, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento con ropeginterferone alfa-2b. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni	<i>comune</i>	infezione delle vie respiratorie, influenza, rinite, micosi cutanea
	<i>non comune</i>	herpes orale, herpes zoster, candidiasi orale, sinusite, candidiasi esofagea, infezione micotica vulvovaginale, orzaiolo, onicomicosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>molto comune</i>	leucopenia, trombocitopenia
	<i>comune</i>	pancitopenia, neutropenia, anemia
Disturbi del sistema immunitario	<i>non comune</i>	sarcoidosi
	<i>molto raro</i>	porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica [#]
	<i>non nota</i>	malattia di Vogt-Koyanagi-Harada [#] , reazioni di ipersensibilità acuta ^{***}
Patologie endocrine	<i>comune</i>	ipotiroidismo, ipertiroidismo, tiroidite
	<i>non comune</i>	Morbo di Basedow, diabete mellito [#]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>comune</i>	ipertrigliceridemia, appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	<i>comune</i>	depressione, aggressività [#] , insonnia, ansia, umore alterato, sbalzi d'umore, disturbi dell'umore

	<i>non comune</i>	tentato suicidio [#] , idea suicida [#] , stato confusionale [#] , disturbo da stress acuto, allucinazioni, sofferenza affettiva, nervosismo, incubi, irritabilità
	<i>raro</i>	disturbo bipolare [#] , mania [#]
Patologie del sistema nervoso	<i>comune</i>	cefalea, capogiri, ipoestesia, sonnolenza, parestesia
	<i>non comune</i>	polineuropatia, neuropatia motoria periferica, radicolopatia, emicrania, deterioramento mentale, tremore, aura
Patologie dell'occhio	<i>comune</i>	occhio secco
	<i>non comune</i>	emorragia retinica [#] , essudato retinico [#] , compromissione della vista, acuità visiva ridotta, visione offuscata, fastidio oculare, eczema delle palpebre
	<i>raro</i>	retinopatia [#] , neuropatia ottica [#] , occlusione dell'arteria retinica [#] , occlusione della vena retinica [#]
	<i>molto raro</i>	cecità [#]
	<i>non nota</i>	distacco retinico [#]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>non comune</i>	sordità, tinnito, vertigine
Patologie cardiache	<i>comune</i>	fibrillazione atriale
	<i>non comune</i>	infarto miocardico [#] , blocco atrioventricolare, trombo intracardiaco, incompetenza della valvola aortica, disturbi cardiovascolari
	<i>raro</i>	cardiomiopatia [#] , angina pectoris [#]
	<i>molto raro</i>	ischemia miocardica [#]
Patologie vascolari	<i>comune</i>	microangiopatia
	<i>non comune</i>	fenomeno di Raynaud, ipertensione, ematoma rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>comune</i>	Dispnea
	<i>non comune</i>	Polmonite, tosse, epistassi, irritazione della gola
	<i>molto raro</i>	infiltrazione polmonare [#]
	<i>non nota</i>	fibrosi polmonare [#] , infezione polmonare [#] , ipertensione arteriosa polmonare ^{#*}
Patologie gastrointestinali	<i>comune</i>	diarrea, nausea, dolore addominale, stipsi, distensione addominale, bocca secca
	<i>non comune</i>	gastrite, patologia della parete addominale, flatulenza, defecazioni frequenti, odinofagia, sanguinamento gengivale
	<i>non nota</i>	Disturbo dentale [#] , malattia periodontale [#]
Patologie epatobiliari	<i>molto comune</i>	gamma-glutamilttransferasi aumentata
	<i>comune</i>	patologia epatica, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata
	<i>non comune</i>	epatotossicità, epatite tossica, epatomegalia, porfiria non acuta
	<i>raro</i>	insufficienza epatica [#]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>comune</i>	prurito, alopecia, eruzione cutanea, eritema, psoriasi, xeroderma, dermatite acneiforme, ipercheratosi, iperidrosi, secchezza cutanea
	<i>non comune</i>	reazione di fotosensibilità, esfoliazione cutanea, distrofia ungueale
	<i>non nota</i>	depigmentazione cutanea [#]
	<i>molto comune</i>	artralgia, mialgia

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>comune</i>	sindrome di Sjogren, artrite, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore osseo, spasmi muscolari
	<i>non comune</i>	debolezza muscolare, dolore al collo, dolore inguinale
Patologie renali e urinarie	<i>non comune</i>	cistite emorragica, disuria, urgenza della minzione, ritenzione urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<i>non comune</i>	disfunzione erettile, ematospermia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>molto comune</i>	malattia simil-influenzale, stanchezza
	<i>comune</i>	piressia, reazione in sede di iniezione, astenia, brividi, deterioramento generale della salute fisica, eritema in sede di iniezione
	<i>non comune</i>	dolore in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, sensibilità ai cambiamenti climatici
	<i>non noto:</i>	iperpigmentazione della lingua [#]
Esami diagnostici	<i>comune</i>	positività agli anticorpi antitiroidei, ormone tireostimolante ematico aumentato, temperatura corporea aumentata, positività agli anticorpi antinucleari, lattato-deidrogenasi ematica aumentata, peso diminuito
	<i>non comune</i>	conta delle piastrine aumentata, acido urico ematico aumentato, test di Coombs positivo

[#] Segnalate come reazioni avverse durante il trattamento con altri medicinali a base di interferone alfa.

*Indice di classe per i medicinali a base di interferone, vedere sotto ipertensione arteriosa polmonare.

**Per es. orticaria, angioedema, broncocostrizione o anafilassi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse più comuni

La Tabella 1 riassume le reazioni avverse più comuni (incluso il numero di pazienti, il tasso di incidenza, il livello di gravità, la necessità di adattamento della dose e l'esito) segnalate durante il programma di sviluppo clinico di ropeginterferone alfa-2b.

Tabella 1. Reazioni avverse più comuni durante il trattamento con ropeginterferone alfa-2b.

ADR > 10% PT	N (%) N = 178	IR	Livello di intensità CTCAE ≥ 3 N (%)	Dose ridotta N (%)	Specialità medicinale sospesa N (%)	Specialità medicinale interrotta N (%)	Ripreso N (%)
Leucopenia	36 (20,2 %)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	N/S	8 (22,2)
Trombocitopenia	33 (18,5 %)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	N/S	6 (18,2)
Artralgia	24 (13,5 %)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Stanchezza	22 (12,4 %)	6,6	N/S	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Gamma-glutamyl transferasi aumentata	20 (11,2 %)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	N/S	N/S	4 (20,0)
Malattia simil-influenzale	20 (11,2 %)	4,9	N/S	4 (20,0)	2 (10,0)	N/S	10 (50,0)

Mialgia	19 (10,7 %)	3,5	N/S	2 (10,5)	1 (5,3)	N/S	9 (47,4)
---------	----------------	-----	-----	----------	---------	-----	----------

Non sono state segnalate reazioni avverse CTCAE di grado 5 (mortalità) in relazione ai *preferred terms*; è stato segnalato 1 evento avverso di grado 4 (pericoloso per la vita o invalidante) relativo all'aumento della gamma-glutamyl transferasi.

Abbreviazioni: CTCAE, criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi; N/S, non segnalato; ADR, reazione avversa al farmaco; PT, termine preferito; IR, tasso di incidenza di eventi avversi medi per 100 pazienti all'anno; N, numero di pazienti. N (%) numero e percentuale di pazienti con eventi avversi.

Patologie gastrointestinali

Sono state segnalate patologie gastrointestinali con altri medicinali a base di interferone alfa e sono state segnalate nel 15,7 % dei pazienti sotto trattamento con ropeginterferone alfa-2b. Le patologie gastrointestinali più comuni segnalate in questi studi sono state diarrea (5,1 %; tasso di incidenza: 2,8 [eventi/100 pazienti per anno]) e nausea (4,5 %; tasso di incidenza: 1,2 [eventi/100 pazienti per anno]).

SNC

Nel programma di sviluppo clinico di ropeginterferone alfa-2b, si sono verificati due casi di depressione grave (1,1 %; tasso di incidenza: 0,4 eventi/100 pazienti per anno). I pazienti sono guariti completamente dopo l'interruzione permanente del medicinale. Un paziente con disturbo da stress acuto grave (0,6 %, tasso di incidenza: 0,2 eventi/100 pazienti all'anno) di intensità moderata è guarito completamente dopo la riduzione della dose di ropeginterferone alfa-2b. Con interferone alfa sono stati segnalati effetti sul SNC tra cui tentato suicidio, idea suicida, aggressività, disturbo bipolare, mania e stato confusionale (vedere paragrafo 4.4).

Sistema cardiovascolare

Durante la terapia con ropeginterferone alfa-2b, si sono verificati tre casi di fibrillazione atriale (1,1 %; tasso di incidenza: 0,3 eventi/100 pazienti all'anno) di intensità di grado da 1 a 3 in due pazienti. Il trattamento con ropeginterferone alfa-2b è stato continuato e i pazienti hanno ricevuto medicinali appropriati per il trattamento di questi eventi. I pazienti sono guariti dai due eventi: un evento era in corso al momento della valutazione.

Sistema respiratorio

Con interferone alfa sono stati segnalati casi di ipertensione arteriosa polmonare (PAH), in particolare in pazienti con fattori di rischio per PAH (come ad esempio ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in vari momenti, tipicamente diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

Apparato visivo

Con interferone alfa sono stati segnalati disturbi oculari gravi come ad esempio retinopatia, emorragia retinica, essudati retinici, distacco retinico e occlusione dell'arteria o della vena retinica (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Durante il programma di studio clinico, è stato segnalato un caso accidentale di sovradosaggio con ropeginterferone alfa-2b. Il paziente ha ricevuto una dose iniziale 10 volte superiore a quella raccomandata e ha sviluppato sintomi simil-influenzali per tre giorni che sono stati giudicati non gravi. Il paziente è guarito completamente dopo la somministrazione di paracetamolo e la sospensione temporanea della terapia con ropeginterferone alfa-2b.

Non è disponibile alcun antidoto per il medicinale. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un monitoraggio attento del paziente e un trattamento sintomatico, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB15

Ropeginterferone alfa-2b è un interferone alfa-2b ricombinante coniugato con mPEG a due ramificazioni, con un grado di sostituzione di 1 mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la frazione PEG costituisce approssimativamente 40 kDa.

Meccanismo d'azione

L'interferone alfa appartiene alla classe degli interferoni di tipo I che mostrano i loro effetti cellulari legandosi a un recettore transmembrana chiamato recettore dell'interferone alfa (IFNAR). Il legame con IFNAR avvia una cascata di segnalazioni a valle attraverso l'attivazione di alcune chinasi, in particolare la chinasi Janus 1 (JAK1) e la tirosina chinasi 2 (TYK2), e proteine di trasduzione del segnale e attivatrici della trascrizione (STAT). La traslocazione nucleare delle proteine STAT controlla diversi programmi di espressione genica e mostra vari effetti cellulari. L'interferone alfa ha mostrato un effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule progenitrici fibroblastiche ematopoietiche e del midollo osseo, oltre ad antagonizzare l'azione dei fattori di crescita e di altre citochine che hanno un ruolo nello sviluppo della mielofibrosi. Queste azioni potrebbero essere coinvolte negli effetti terapeutici dell'interferone alfa nella policitemia vera. Inoltre, è stato dimostrato che l'interferone alfa può ridurre il carico allelico *JAK2V617F* mutato nei pazienti con policitemia vera (in circa il 95% dei pazienti è presente una mutazione puntiforme V617F nella chinasi JAK2 che costituisce un segno distintivo della policitemia vera).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di ropoginterferone alfa-2b è stata valutata rispetto a idrossicarbamide in uno studio randomizzato di fase III in aperto (PROUD-PV), in 254 pazienti adulti con policitemia vera (randomizzazione 1:1). I pazienti sono stati stratificati in base alla precedente esposizione a idrossicarbamide, all'età allo screening (≤ 60 o > 60 anni) e alla presenza di eventi tromboembolici progressivi. La Tabella 2 mostra le caratteristiche della popolazione che ha partecipato allo studio.

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti durante lo screening nello studio PROUD-PV.

	Braccio di trattamento con ropoginterferone alfa-2b (n=127)	Braccio di trattamento di controllo (n=127)
Età Anni*	58,5±10,81	57,9±13,10
Sesso Femmina n (%) Maschio n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Razza Caucasica n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Durata di PV (mesi)*	12,6±24,70	15,7±25,65
Carico allelico <i>JAK2V617F</i> (%)*	41,9±23,49	42,8±24,14
Parametri ematologici Ematocrito (%)* Piastrine (10 ⁹ /L)* Leucociti (10 ⁹ /L)*	47,8±5,22 537,7±273,08 11,5±4,76	48,6±5,39 516,8±254,43 11,9±4,88
Presenza di splenomegalia No, n (%)	115 (90,6)	112 (88,2)

Sì, n (%)	12 (9,4)	15 (11,8)
-----------	----------	-----------

*i valori sono quelli medi \pm DS.

I pazienti naïve al trattamento con idrossicarbamide (n=160) o trattati con idrossicarbamide (n=94) sono stati randomizzati a ricevere ropeginterferone alfa-2b o idrossicarbamide. La dose è stata aumentata gradualmente in base alla risposta della malattia e alla tollerabilità (per ropeginterferone alfa-2b, da 50 a 500 microgrammi somministrati per via sottocutanea ogni due settimane). La dose media dopo 12 mesi di trattamento era di 382 (\pm 141) microgrammi per ropeginterferone alfa-2b. La risposta alla malattia (definita come ematocrito < 45 % senza flebotomia [almeno 3 mesi dall'ultima flebotomia], piastrine < 400 x 10⁹/L e leucociti < 10 x 10⁹/L dopo 12 mesi di trattamento) era del 43,1 % [53 pazienti su 123] nel braccio ropeginterferone alfa-2b dopo 12 mesi di trattamento.

In uno studio di estensione in fase IIIb in aperto (CONTINUATION-PV) sono stati arruolati 169 pazienti adulti con policitemia vera che avevano precedentemente completato lo studio PROUD-PV per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ropeginterferone alfa-2b. Novantacinque pazienti hanno continuato a ricevere ropeginterferone alfa-2b (da 50 a 500 microgrammi somministrati per via sottocutanea ogni due, tre o quattro settimane). Le dosi medie dopo 36 e 72 mesi di trattamento (durata del trattamento di 12 mesi nello studio PROUD-PV e di 24 e 60 mesi nello studio di estensione) è stata di 363 (\pm 149) e di 356 (\pm 144) microgrammi per ropeginterferone alfa-2b, rispettivamente.

Le Tabelle 3 e 4 mostrano la risposta al trattamento con ropeginterferone alfa-2b. Dopo 72 mesi di trattamento, la risposta della malattia definita come risposta ematologica completa era del 54,5 % e il 39,8 % dei pazienti ha mostrato una risposta ematologica completa con un miglioramento del carico di malattia. I pazienti hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nel carico allelico *JAK2V617F* (16,6 %) e nella variazione allelica *JAK2V617F* dal basale (-25,4 %).

Tabella 3. Risposta della malattia dopo da 12 a 72 mesi di ropeginterferone alfa-2b.

Risposta della malattia	Pazienti responsivi al trattamento N (%) con ropeginterferone alfa-2b1			
	12 mesi	24 mesi ¹	36 mesi ²	72 mesi ³
Risposta ematologica completa ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Risposta ematologica completa ^a e miglioramento del carico di malattia ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^aDefinita come ematocrito < 45 % senza flebotomia (almeno 3 mesi dall'ultima flebotomia), piastrine < 400 x 10⁹/L e leucociti < 10 x 10⁹/L.

^bDefinita come miglioramento dei segni correlati alla malattia (splenomegalia clinicamente significativa) e dei sintomi correlati alla malattia (disturbi microvascolari, prurito, cefalea).

¹ 12 mesi di durata del trattamento nello studio PROUD-PV e 12 mesi di durata del trattamento nello studio di estensione.

² 12 mesi di durata del trattamento nello studio PROUD-PV e 24 mesi di durata del trattamento nello studio di estensione.

³ 12 mesi di durata del trattamento nello studio PROUD-PV e 60 mesi di durata del trattamento nello studio di estensione.

Il carico allelico medio *JAK2V617F* è diminuito continuamente durante il trattamento con ropeginterferone alfa-2b, dal 42,8 % al basale (prima del trattamento in PROUD-PV) al 15,5 % a 72 mesi.

Tabella 4. Carico allelico *JAK2V617F* [%] valori assoluti e variazioni rispetto al basale nello studio di estensione CONTINUATION-PV.

Mese dello studio	n	Media % (\pm DS)	Variazione rispetto al basale
Basale	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)

¹ 12 mesi di durata del trattamento nello studio PROUD-PV e 12 mesi di durata del trattamento nello studio di estensione.

² 12 mesi di durata del trattamento nello studio PROUD-PV e 24 mesi di durata del trattamento nello studio di estensione.

³ 12 mesi di durata del trattamento nello studio PROUD-PV e 60 mesi di durata del trattamento nello studio di estensione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Besremi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della policitemia vera (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di ropeginterferone alfa-2b è prolungato nei pazienti con concentrazioni sieriche di picco raggiunte dopo 3-6 giorni.

Nell'uomo, non è stata studiata la biodisponibilità assoluta di ropeginterferone alfa-2b somministrato per via sottocutanea. Pertanto, non è possibile effettuare una stima valida della biodisponibilità assoluta. Sulla base dei dati ottenuti sulle scimmie, è pari a circa l'80%, similmente a quanto osservato per l'interferone alfa-2a pegilato.

Distribuzione

Il ropeginterferone alfa-2b si trova principalmente nel flusso sanguigno e nel liquido extracellulare, come risulta dal volume di distribuzione (V_d) allo stato stazionario di 6,6-17 litri nei pazienti dopo somministrazione sottocutanea (intervallo di dose 50-450 microgrammi). La C_{max} media andava da 2,4 ng/mL (con una dose di 50-80 microgrammi) a 49 ng/mL (con una dose di 450 microgrammi), mentre la AUC_{0-t} variava da 28,5 ng*h/mL (con una dose di 50-80 microgrammi) a 552,6 ng*h/mL (con una dose di 450 microgrammi) dopo la somministrazione sottocutanea di dosi multiple nei pazienti. È stata osservata variabilità tra soggetti con valori di 25 % e 35 % per AUC e C_{max} , rispettivamente, in volontari sani.

Nei pazienti che hanno ricevuto ropeginterferone alfa-2b a intervalli di 2 settimane (400 – 500 microgrammi, Gruppo PK 1) o ad intervalli di 4 settimane (100 – 500 [media 350] microgrammi, Gruppo PK 2) allo stato stazionario, la $V_{d,ss}$ media era 10,7 L nel Gruppo PK 1 e 18,3 L nel Gruppo PK 2. Nel Gruppo PK 1 la $C_{max,ss}$ media era 28,26 ng/mL, la $AUC_{tau,ss}$ era 7504,0 ng*h/mL e C_{min} era 14,52 ng/mL. Nel Gruppo PK 2 la $C_{max,ss}$ media era 18,82 ng/mL, la $AUC_{tau,ss}$ era 6021,3 ng*h/mL e C_{min} era 2,10 ng/mL.

Dagli studi condotti nei ratti sul bilancio di massa, sulla distribuzione tissutale e sull'autoradioluminografia corporea totale, è stato dimostrato che un medicinale simile all'interferone

alfa (interferone alfa-2a pegilato) si distribuisce nel fegato, nel rene e nel midollo osseo, oltre che concentrarsi in maniera elevata nel sangue.

Biotrasformazione

Il metabolismo di ropeginterferone alfa-2b non è completamente caratterizzato. Il legame dell'interferone alfa-2b a una frazione di polietilenglicole ramificata ad alto peso molecolare (40 kDa) è considerato il motivo principale delle differenze nell'eliminazione rispetto agli interferoni non pegilati. Studi condotti su ratti con un medicinale simile all'interferone alfa (interferone alfa-2a pegilato) hanno mostrato che l'eliminazione avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico. La stessa via di eliminazione è considerata valida per ropeginterferone alfa-2b.

Studi di interazione farmacocinetica nell'uomo con interferone alfa-2a pegilato hanno indicato un effetto inibitorio moderato sui substrati metabolizzati da CYP1A2 e CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

L'eliminazione di ropeginterferone alfa-2b non è completamente caratterizzata. Studi con un medicinale simile all'interferone alfa (interferone alfa-2a pegilato) hanno indicato che il rene è un organo principale per l'escrezione dei prodotti metabolici radiomarcati (studio condotto sui ratti) e che la clearance sistemica dell'interferone alfa-2a pegilato nell'uomo è circa 100 volte inferiore rispetto all'interferone alfa-2a non pegilato nativo.

Dopo la somministrazione sottocutanea di dosi multiple (intervallo di dose 50-500 microgrammi), l'emivita terminale di ropeginterferone alfa-2b nei pazienti è di circa 6-10 giorni, mentre la clearance di ropeginterferone alfa-2b è compresa tra 0,023 e 0,066 L/h.

Non è noto il coinvolgimento delle proteine di trasporto a livello di assorbimento, distribuzione ed eliminazione di ropeginterferone alfa-2b.

Linearità/Non linearità

In uno studio farmacocinetico condotto su soggetti sani, nell'intervallo di dose da 24 a 270 microgrammi la C_{max} di ropeginterferone alfa-2b aumentava proporzionalmente alla dose. È stato osservato un aumento più che proporzionale dell'esposizione. La variabilità inter-individuale di ropeginterferone alfa-2b era del 35% (C_{max}) e del 25% (AUC).

Insufficienza epatica

Per un altro medicinale a base di interferone alfa (interferone alfa-2a pegilato) sono stati segnalati un profilo di esposizione e un profilo farmacocinetico comparabili in pazienti cirrotici (Child-Pugh A) e non cirrotici. La farmacocinetica non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica di maggiore gravità.

Insufficienza renale

Il profilo farmacocinetico nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave e nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) è stato valutato solo per altri medicinali a base di interferone alfa pegilato.

I pazienti con insufficienza renale moderata o grave trattati con 180 microgrammi di interferone alfa-2a pegilato una volta alla settimana hanno mostrato rispettivamente un'esposizione plasmatica al farmaco comparabile o superiore del 60% rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

In 13 pazienti con ESRD che necessitavano l'emodialisi a lungo termine, la somministrazione di 135 microgrammi di interferone alfa-2a pegilato una volta alla settimana ha determinato un'esposizione al farmaco inferiore del 34 % rispetto ai pazienti con funzione renale normale.

I pazienti con insufficienza renale trattati con una dose singola da 1,0 microgrammi/kg di interferone alfa-2b pegilato hanno mostrato un aumento della relazione tra C_{max} , AUC ed emivita rispetto al grado di insufficienza renale. Dopo un dosaggio multiplo di interferone alfa-2b pegilato (1,0 microgrammi/kg somministrato per via sottocutanea ogni settimana per quattro settimane), la clearance di interferone alfa-2b pegilato è stata ridotta in media del 17 % e del 44 %, rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Sulla base dei dati a dose singola, la clearance era simile nei pazienti con insufficienza renale grave non in emodialisi e nei pazienti che avevano ricevuto l'emodialisi.

Anziani

Negli anziani sono disponibili solo dati farmacocinetici limitati sull'uso di ropeginterferone alfa-2b. In base ai risultati dello studio PROUD-PV e CONTINUATION-PV sull'esposizione al farmaco, sulla risposta farmacodinamica e sulla tollerabilità, non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose per ropeginterferone alfa-2b nella popolazione anziana.

Pazienti obesi o sottopeso

Il profilo farmacocinetico di ropeginterferone alfa-2b non è stato determinato nei pazienti obesi e sottopeso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, e genotossicità.

Non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione e lo sviluppo con ropeginterferone alfa-2b. Interferone alfa è risultato abortivo nei primati e il ropeginterferone alfa-2b dovrebbe avere un effetto simile. Non sono stati valutati gli effetti sulla fertilità.

Non è noto se il principio attivo del medicinale sia escreto nel latte di animali da laboratorio o umano (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio acetato, anidro
Acido acetico, glaciale
Alcol benzilico
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
3 anni

Besremi 500 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
3 anni

Dopo il primo uso

La penna preriempita può essere conservata per un massimo di 30 giorni in frigorifero (da +2 °C a +8 °C), se conservata con il cappuccio della penna montato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. La penna preriempita può essere utilizzata fino a due volte entro questi 30 giorni. Qualsiasi prodotto medicinale rimasto nella penna preriempita dopo il secondo uso e/o dopo 30 giorni deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da +2 °C a +8 °C).

Non congelare.

Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita è realizzata in polipropilene bianco, con un pulsante grigio e la concentrazione "250 mcg/0,5 mL" evidenziata in grigio sull'etichetta. Eroga dosi da 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg e 250 µg.

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita è disponibile in 2 confezioni:

- Confezioni contenenti 1 penna preriempita e 2 aghi per iniezione
- Confezioni contenenti 3 penne preriempite e 6 aghi per iniezione

Besremi 500 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita è realizzata in polipropilene bianco, con un pulsante blu e la concentrazione "500 mcg/0,5 mL" evidenziata in blu sull'etichetta. Eroga dosi da 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg e 500 µg.

Ogni confezione di Besremi 500 microgrammi/0,5 mL di soluzione iniettabile in penna preriempita contiene:

- 1 penna preriempita e 2 aghi per iniezione.

Ogni penna preriempita contiene una cartuccia (vetro incolore tipo 1) con uno stantuffo grigio (gomma bromobutilica) e un cappuccio flangiato (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica). La cartuccia è sigillata in un iniettore a penna. Ogni cartuccia contiene 0,5 mL di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, la penna preriempita deve essere portata a temperatura ambiente (da +15 °C a +25 °C) fino a un massimo di 15 minuti.

Poiché Besremi è una soluzione, non richiede la risospensione prima dell'uso. Ispezionare la soluzione prima dell'uso. Utilizzare solo se la soluzione è limpida, da incolore a giallo pallido, senza particelle in sospensione visibili.

Controllare sempre l'etichetta della penna preriempita prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione tra Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile e Besremi 500 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile. La penna preriempita da 250 microgrammi/0,5 mL ha un pulsante grigio. La penna preriempita da 500 microgrammi/0,5 mL ha un pulsante blu.

Prima di ogni iniezione, applicare alla penna preriempita un ago sterile nuovo tra quelli forniti con la penna stessa. Gli aghi devono essere gettati subito dopo l'uso.

Se si sta usando la penna preriempita per la prima volta, preparare la penna per l'iniezione ruotando la manopola di selezione della dose finché nella finestra di visualizzazione non si vede l'icona della "goccia". Tenendo la penna preriempita con l'ago rivolto verso l'alto, picchiettare delicatamente con le dita in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso l'ago. Quindi premere il pulsante finché la finestra di visualizzazione non mostra il numero "0". Questa operazione può essere ripetuta fino a sei volte. La comparsa di una gocciolina di liquido sulla punta dell'ago indica che la penna preriempita e l'ago funzionano correttamente.

La dose può essere impostata in incrementi di 50 microgrammi ruotando la manopola di selezione della dose. Se non è possibile impostare una certa dose, è possibile che nella penna sia rimasta una quantità insufficiente di medicinale; in questo caso è necessario utilizzare una nuova penna.

L'ago deve essere inserito nella cute. Il pulsante deve essere premuto a fondo e tenuto premuto per almeno 10 secondi prima di rimuovere l'ago.

Per prevenire la possibile trasmissione di malattie o qualsiasi tipo di contaminazione, l'uso della penna preriempita di Besremi deve rimanere strettamente riservato a un solo paziente, anche quando si cambia l'ago. La penna preriempita non può essere utilizzata più di due volte e deve essere eliminata 30 giorni dopo il primo utilizzo, a prescindere dal medicinale rimasto nella penna preriempita.

Le penne vuote non devono mai essere riutilizzate e devono essere gettate correttamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 febbraio 2019
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEL) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
ropeginterferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,5 mL di soluzione contiene 250 microgrammi di ropeginterferone alfa-2b misurati su base proteica, corrispondenti a 500 microgrammi/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, sodio acetato anidro, acido acetico glaciale, acqua per preparazioni iniettabili e alcol benzilico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita + 2 aghi per iniezione
3 penne preriempite + 6 aghi per iniezione
0,5 mL di soluzione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo il primo uso: può essere conservata per un massimo di 30 giorni in frigorifero (da +2 °C a +8 °C), se conservata con il cappuccio della penna montato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Besremi 250 mcg/0,5 mL iniezione
ropeginterferone alfa-2b
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Besremi 500 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita
ropeginterferone alfa-2b

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 0,5 mL di soluzione contiene 500 microgrammi di ropeginterferone alfa-2b misurati su base proteica, corrispondenti a 1.000 microgrammi/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, sodio acetato anidro, acido acetico glaciale, acqua per preparazioni iniettabili e alcol benzilico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna preriempita + 2 aghi per iniezione
0,5 mL di soluzione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo il primo uso: può essere conservata per un massimo di 30 giorni in frigorifero (da +2 °C a +8 °C), se conservata con il cappuccio della penna montato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1352/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Besremi 500 microgrammi/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Besremi 500 mcg/0,5 mL iniezione
ropeginterferone alfa-2b
Usò sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Besremi 250 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita Ropeginterferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Besremi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Besremi
3. Come usare Besremi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Besremi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Besremi e a cosa serve

Besremi contiene il principio attivo ropeginterferone alfa-2b, che appartiene alla classe di medicinali chiamati interferoni. Gli interferoni sono prodotti dal suo sistema immunitario per bloccare la crescita delle cellule tumorali.

Besremi viene utilizzato come monoterapia nel trattamento della policitemia vera negli adulti. La policitemia vera è un tipo di cancro in cui il midollo osseo produce troppi globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare).

2. Cosa deve sapere prima di usare Besremi

Non usi Besremi

- se è allergico a ropeginterferone alfa-2b o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una malattia della tiroide che non è controllata dai medicinali.
- se ha, oppure ha avuto, disturbi mentali gravi (come ad esempio depressione o pensieri suicidi, o se ha tentato il suicidio).
- se ha avuto recentemente problemi cardiaci gravi (come ad esempio attacco cardiaco o ictus).
- se ha, oppure ha avuto, una malattia autoimmune (come ad esempio artrite reumatoide, psoriasi o malattia intestinale infiammatoria).
- se ha avuto un trapianto d'organo e sta prendendo medicinali che sopprimono il sistema immunitario.
- se prende telbivudina (un medicinale utilizzato per trattare l'infezione da epatite B).
- se ha una malattia del fegato avanzata e non controllata.
- se ha una malattia renale grave (con i reni che lavorano a meno del 15% della loro capacità normale).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Besremi:

- se ha una malattia della tiroide.
- se soffre di diabete o pressione alta, il medico potrebbe chiederle di sottoporsi a una visita oculistica.
- se ha disturbi del fegato – se è trattato con Besremi a lungo termine, verrà sottoposto regolarmente a esami del sangue per verificare come funziona il suo fegato.
- se ha disturbi ai reni.
- se ha la psoriasi o altri problemi della pelle, perché potrebbero peggiorare durante il trattamento con Besremi.

Una volta iniziato il trattamento con Besremi, si rivolga al medico:

- se sviluppa sintomi associati alla depressione (come ad esempio sensazioni di tristezza, abbattimento, e pensieri suicidi).
- se sviluppa segni di reazione allergica grave (come ad esempio difficoltà respiratoria, respiro sibilante od orticaria) durante l'utilizzo di Besremi - in questo caso si rivolga immediatamente al medico.
- se sviluppa sintomi di raffreddore o altra infezione respiratoria (come ad esempio difficoltà respiratoria, tosse, febbre e dolore toracico)
- se ha alterazioni della vista, informi il medico e si sottoponga immediatamente a una visita oculistica. Durante la terapia con Besremi possono verificarsi problemi oculari gravi. Di solito, il medico le controllerà la vista prima di iniziare il trattamento. Se ha problemi di salute che possono causare problemi oculari, come ad esempio diabete o ipertensione, il medico deve controllare la vista anche durante il trattamento. Se la vista peggiora, il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento.

I medicinali a base di interferone possono provocare disturbi dentali e gengivali con possibile perdita dei denti. Inoltre, durante il trattamento a lungo termine con Besremi, la secchezza della bocca potrebbe danneggiare i denti e il rivestimento della bocca. Si lavi accuratamente i denti due volte al giorno e si sottoponga a controlli dentali regolari.

Sarà necessario un certo periodo di tempo per raggiungere la sua dose individuale ottimale di Besremi. Il suo medico deciderà se sia necessario trattarla con un altro medicinale per una riduzione rapida del numero di cellule del sangue per prevenire coaguli di sangue e sanguinamento.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti perché mancano informazioni sull'uso di Besremi in questa fascia di età.

Altri medicinali e Besremi

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Non usi Besremi se sta prendendo telbivudina (per il trattamento dell'epatite B) poiché la combinazione di questi medicinali aumenta il rischio di neuropatia periferica (sensazioni di intorpidimento, formicolio o bruciore nelle braccia e nelle gambe). Informi il medico se è in trattamento con telbivudina.

Informi il medico soprattutto se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- teofillina (un medicinale usato per trattare malattie respiratorie come ad esempio l'asma)
- metadone (un medicinale usato per trattare il dolore o la dipendenza da oppiacei)
- vortioxetina o risperidone (medicinali usati per trattare i disturbi mentali)
- medicinali antitumorali, come ad esempio quelli che bloccano o rallentano la crescita delle cellule che formano il sangue nel midollo osseo (ad es. idrossicarbamide)
- medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale per alleviare il dolore, aiutare a dormire o produrre un effetto calmante (ad es. morfina, midazolam)

Gravidanza e allattamento

Se è incinta o sta allattando con latte materno, se sospetta di essere incinta o sta pianificando di avere un bambino chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Gravidanza

L'effetto di Besremi durante la gravidanza non è noto. L'uso di Besremi non è raccomandato durante la gravidanza. Se è una donna in età fertile, il medico discuterà con lei se durante il trattamento con Besremi debba essere utilizzato un metodo anticoncezionale efficace.

Allattamento

Non è noto se Besremi sia presente nel latte materno. Il medico deciderà se deve interrompere l'allattamento quando sta utilizzando questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o utilizzi macchinari se ha vertigini, sonnolenza o stato confusionale durante l'uso di Besremi.

Besremi contiene alcol benzilico

Questo medicinale contiene 5 mg di alcol benzilico per 0,5 mL. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista:

- se è incinta o sta allattando con latte materno.
- se ha una malattia al fegato o ai reni.

Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati ("acidosi metabolica").

Besremi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per mL, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Besremi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose sarà stabilita individualmente dal medico in base alle sue condizioni. La dose iniziale abituale di Besremi è di 100 microgrammi ogni 2 settimane. In seguito, il medico aumenterà la dose gradualmente e potrebbe regolarla durante il trattamento.

Se ha problemi renali gravi il medico ridurrà la dose iniziale a 50 microgrammi.

Questo medicinale è per uso sottocutaneo, cioè viene iniettato nel tessuto sotto la cute. Non deve essere iniettato in un'area del corpo dove la pelle è irritata, arrossata, contusa, infetta o cicatrizzata.

Se si inietta questo medicinale da solo, riceverà istruzioni chiare su come prepararlo e iniettarlo.

Per prevenire la trasmissione di malattie infettive, non condivida mai la penna preimpilata di Besremi con altri, anche se cambia l'ago.

I dettagli su come preparare e iniettare Besremi sono riportati nelle Istruzioni per l'uso. Le legga prima di iniziare a usare Besremi.

Se usa più Besremi di quanto deve

Informi il medico non appena possibile.

Se dimentica di usare Besremi

Inietti la dose non appena se ne rende conto. Tuttavia, se sono passati più di 2 giorni da quando ha dimenticato la dose, salti quella dose e inietti la dose successiva quando è programmata. Non inietti una dose doppia per compensare una dose dimenticata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con Besremi

Non smetta di usare Besremi prima di avere informato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi durante il trattamento con Besremi:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- alterazioni del battito cardiaco (quando il cuore batte in modo molto rapido e irregolare)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- tentato suicidio, pensare di uccidersi
- perdita della vista che può essere causata da sanguinamento nella retina (la retina è lo strato fotosensibile dell'occhio), o da accumulo di grasso all'interno o sotto la retina

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- perdita della vista che può essere causata da danno alla retina (come ostruzione dei vasi sanguigni nell'occhio) o al nervo ottico

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- cecità
- problemi respiratori, tra cui respiro corto, tosse e dolore toracico che possono essere causati da infiltrazione polmonare, polmonite (infezione polmonare), ipertensione arteriosa polmonare (pressione alta nei vasi sanguigni che portano il sangue dal cuore ai polmoni) e fibrosi polmonare (una malattia polmonare in cui si formano cicatrici nel tessuto polmonare)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- distacco della retina (potrebbe avere disturbi agli occhi, comprese alterazioni della vista)

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- riduzione nel numero di un tipo di globuli bianchi (detti leucociti) e di cellule coinvolte nella coagulazione del sangue (dette piastrine)
- dolore articolare o muscolare
- sintomi simil-influenzali, stanchezza
- negli esami del sangue: aumento di un enzima chiamato gamma-glutamyltransferasi

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezione delle vie respiratorie, naso che cola o naso chiuso, infezioni fungine, influenza
- riduzione nel numero o nelle dimensioni dei globuli rossi
- aumento o diminuzione dell'attività della tiroide, aumento dell'ormone tireostimolante, infiammazione della tiroide
- aumento dei trigliceridi (un tipo di lipidi) nel sangue, diminuzione dell'appetito
- comportamento aggressivo, sensazione di depressione, ansia, problemi ad addormentarsi o a restare addormentati, sbalzi dell'umore, mancanza di energia fisica o di motivazione
- mal di testa, sensazione di vertigini, senso del tatto o sensoriale ridotto, sensazione di sonnolenza, sensazione di formicolio e di punture di spilli

- occhio secco
- danneggiamento dei capillari (vasi sanguigni molto piccoli) nel corpo
- problemi respiratori
- diarrea, nausea, dolore addominale o mal di stomaco, stitichezza, bocca secca
- disturbi del fegato, aumento di alcuni enzimi epatici (indicati negli esami del sangue)
- prurito, perdita di capelli, eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, psoriasi, cute secca e squamosa, acne, ispessimento dello strato esterno della cute, aumento della sudorazione
- un disturbo chiamato sindrome di Sjogren in cui il sistema immunitario del corpo attacca le ghiandole che producono fluidi (come ad esempio le ghiandole lacrimali e quelle salivari), artrite, dolore alle braccia e alle gambe, dolore osseo, irrigidimento improvviso e doloroso di un muscolo
- febbre, debolezza, brividi, problemi di salute generale, irritazione o arrossamento nel sito di iniezione, diminuzione del peso corporeo
- negli esami del sangue: presenza di anticorpi prodotti dal sistema immunitario del corpo, aumento di un enzima chiamato lattato-deidrogenasi

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infezione e reinfezione da herpes, infezioni batteriche
- aumento del numero di piastrine
- disturbo autoimmune della tiroide, sarcoidosi (aree di tessuto infiammato in varie parti del corpo)
- diabete
- attacco di panico, allucinazioni (vedere, udire o percepire cose che non esistono), sensazione di stress, sensazione di nervosismo, mancanza di interesse per qualsiasi attività, incubi, irritabilità, stato confusionale
- danni del sistema nervoso, emicrania, disturbi mentali (condizioni di salute che comportano alterazioni a livello di pensieri, emozioni o comportamenti), disturbi della vista o dei sensi, tremore delle mani
- disturbi agli occhi, eczema palpebrale
- perdita dell'udito, ronzio nelle orecchie (tinnito), sensazione di ambiente che ruota (vertigini)
- disturbi cardiaci come ad esempio blocco cardiaco (un disturbo nell'attività elettrica del cuore), coaguli di sangue nei vasi sanguigni del cuore, insufficienza della valvola aortica
- ipertensione, riduzione dell'afflusso di sangue a determinate parti del corpo, ematoma (raccolta di sangue sotto la cute), arrossamento
- Infiammazione del tessuto polmonare, tosse, sangue dal naso, mal di gola
- infiammazione dello stomaco, disturbo della parete addominale, gas intestinale, indigestione, deglutizione dolorosa, sanguinamento gengivale
- infiammazione del fegato, danni al fegato, ingrossamento del fegato
- sensibilità alla luce solare, desquamazione cutanea, disturbi delle unghie
- debolezza muscolare, dolore al collo, dolore all'inguine
- infiammazione della vescica, dolore nell'urinare, maggiore necessità di urinare, impossibilità di urinare
- problemi sessuali
- dolore o prurito al sito di iniezione, sensibilità ai cambiamenti climatici
- porfiria non acuta (una malattia del fegato in cui sostanze chiamate porfirine si accumulano nella pelle causando danni cutanei locali, come eruzioni cutanee, vesciche, piaghe o fastidio, durante l'esposizione al sole)
- negli esami del sangue: aumento dell'acido urico, presenza di anticorpi che sono prodotti dal sistema immunitario dell'organismo contro i globuli rossi

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- disturbi bipolari (disturbi dell'umore con episodi di tristezza ed eccitazione), manie (eccitazione estrema o entusiasmo eccessivo)
- cardiomiopatia (malattie che colpiscono il muscolo cardiaco), angina pectoris (un dolore toracico forte causato dal blocco dei vasi cardiaci)
- insufficienza epatica

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica (aumentata formazione di lividi, emorragia, diminuzione delle piastrine, anemia e debolezza estrema)
- ischemia miocardica (flusso sanguigno ridotto verso il muscolo cardiaco)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- malattia di Vogt-Koyanagi-Harada (malattia rara che può causare perdita della vista, dell'udito e della pigmentazione cutanea), reazione allergica grave
- scolorimento della cute
- malattia paradontale (che interessa le gengive) e disturbi dentali, variazione di colore della lingua

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Besremi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'imballaggio esterno dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da +2 °C a +8 °C).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperta, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 30 giorni in frigorifero (da +2 °C a +8 °C), se conservata con il cappuccio della penna montato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non utilizzi questo medicinale se nota che la penna preriempita è danneggiata, la soluzione è torbida, ci sono particelle o scaglie in sospensione, o che il prodotto ha un colore diverso da incolore a leggermente giallo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Besremi

- Il principio attivo è ropeginterferone alfa-2b.
Ogni penna preriempita da 0,5 mL di soluzione contiene 250 microgrammi di ropeginterferone alfa-2b misurati su base proteica, corrispondenti a 500 microgrammi/mL.
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, polisorbato 80, alcol benzilico, sodio acetato anidro, acido acetico glaciale, e acqua per preparazioni iniettabili. Per l'alcol benzilico e il sodio, vedere il paragrafo 2 "Besremi contiene alcol benzilico" e "Besremi contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Besremi e contenuto della confezione

Besremi si presenta come soluzione iniettabile (iniezione) in una penna preriempita. Ogni penna preriempita contiene 0,5 mL di soluzione. È disponibile in confezioni contenenti:

- 1 penna preriempita e 2 aghi per iniezione (tipo: mylife Clickfine 8 mm)
- 3 penne preriempite e 6 aghi per iniezione (tipo: mylife Clickfine 8 mm).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di usare Besremi 250 microgrammi penna preriempita. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.

Il medico o il farmacista le spiegherà come usare la penna.

Besremi 250 microgrammi penna preriempita può essere utilizzata per iniettare dosi da 50, 100, 150, 200 e 250 microgrammi. Con dosi fino a 100 microgrammi, è possibile usare due volte la stessa penna. Il medico le dirà quale dose usare. Trascriva le date delle iniezioni e la dose, così come indicato dal medico.

Se ha bisogno di una dose superiore a 250 microgrammi, le servono due penne preriempite di Besremi 250 microgrammi. Per ognuna delle due penne deve utilizzare una sede di iniezione diversa. Il medico o il farmacista le spiegherà come usare le due penne.

Conservi la penna nel frigorifero dentro l'imballaggio esterno.

Rimuova la penna dal frigorifero 15 minuti prima dell'iniezione per farle raggiungere la temperatura ambiente.

Per effettuare l'iniezione, trovi un'area tranquilla e ben illuminata.

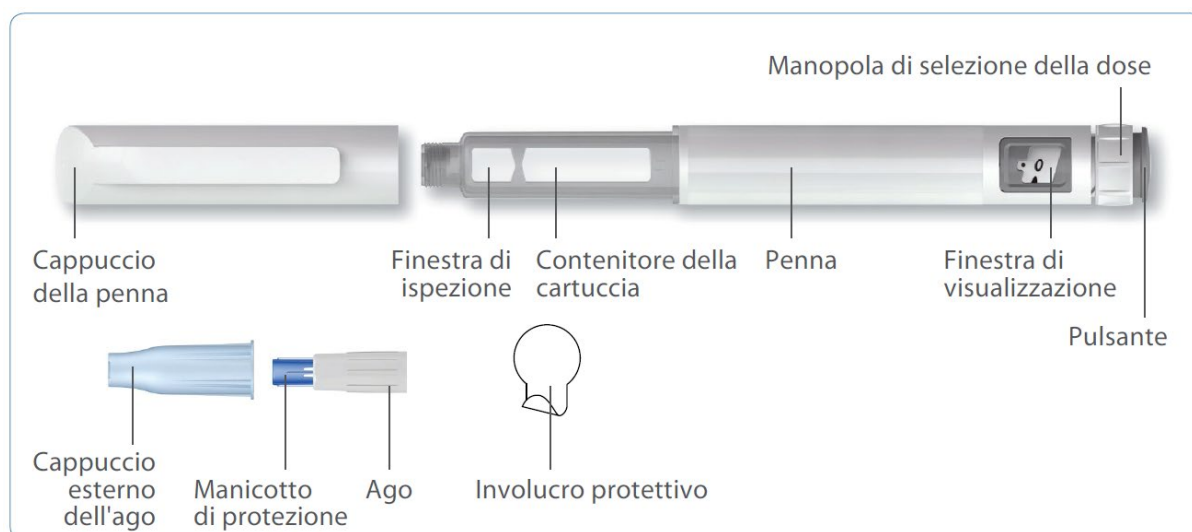
Per effettuare l'iniezione le serviranno i seguenti materiali:

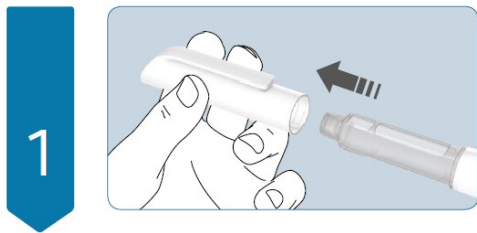
- Penna preriempita di Besremi
- Ago (tipo: mylife Clickfine 8 mm)
- Salvietta imbevuta di alcol (non fornita)
- Facoltativo: cerotto (non fornito)

La penna preriempita di Besremi è dotata di due o sei aghi (dipende dalla confezione). Per ogni iniezione, usi sempre un ago nuovo.

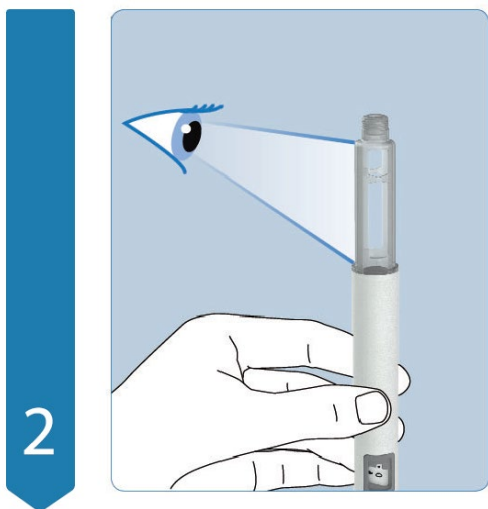
Non usi la penna se appare danneggiata. Se, in qualsiasi momento durante l'uso della penna, ritiene di averla danneggiata (ad esempio, se è caduta in terra o è stata applicata una forza eccessiva), non continui a usare la penna. Prenda una nuova penna e ricominci da capo.

Descrizione di Besremi 250 microgrammi penna preriempita

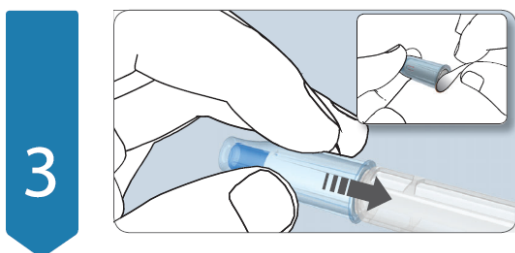




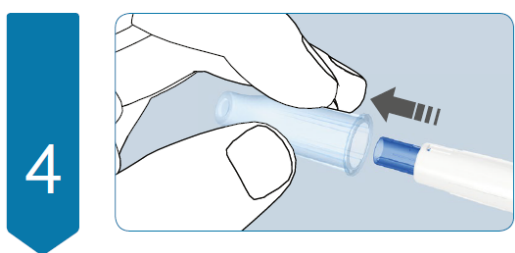
- Si lavi le mani prima di usare Besremi
- Controlli che il medicinale non sia scaduto.
- Rimuova il cappuccio dalla penna.



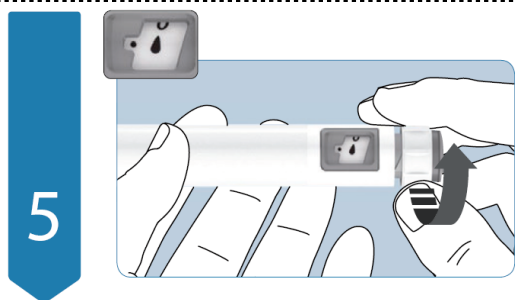
- Controlli la soluzione attraverso le finestre di ispezione sui lati del contenitore della cartuccia.
- Non utilizzi la penna se la soluzione è torbida, ci sono particelle o scaglie in sospensione, o se il colore è diverso da incolore a leggermente giallo.



- Prenda un nuovo ago e rimuova l'involucro protettivo.
- Posizioni l'ago con il cappuccio esterno dell'ago dritto e disposto centralmente sulla penna per evitare che si deformi o si pieghi.
- Si accerti che sia fissato saldamente.

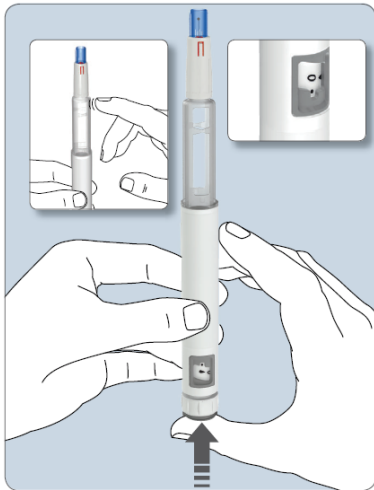


- Rimuova dall'ago il cappuccio esterno dell'ago.
- Non rimetta sull'ago il cappuccio esterno dell'ago fino a quando non avrà iniettato il medicinale. Non tocchi mai la punta dell'ago.
- Se ha già usato la penna preriempita di Besremi 250 microgrammi una volta e la sta usando una seconda volta, passi direttamente al punto 7.
- Se sta usando questa penna per la prima volta, continui la preparazione della penna descritta al punto 5.

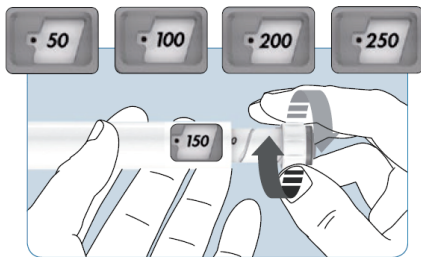


- Se sta usando questa penna per la prima volta, prepari la penna per l'iniezione ruotando la manopola di selezione della dose finché non si vede l'icona della "goccia" e il punto nella finestra. L'icona della "goccia" deve essere allineata al punto nella finestra di visualizzazione.

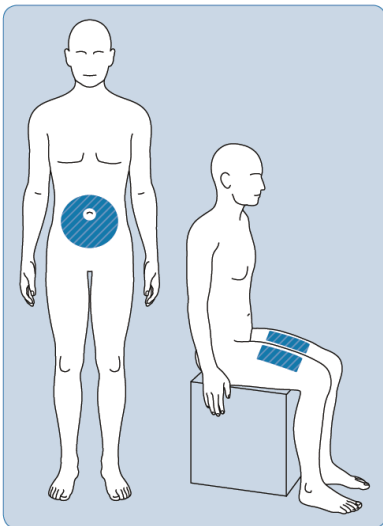
6



7

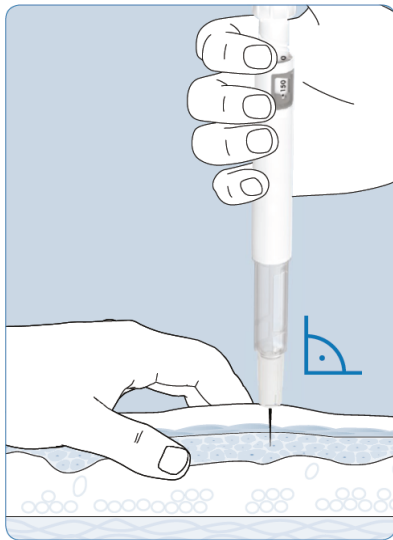


8



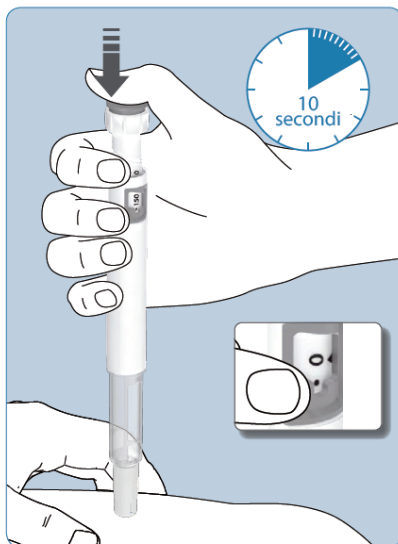
- Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto e si assicuri che la finestra di visualizzazione sia rivolta verso di lei.
- Non punti verso il suo viso o verso quello di altri.
- Picchietti delicatamente con le dita la penna (contenitore della cartuccia) per consentire la risalita delle bolle d'aria in cima al contenitore della cartuccia.
- Prema il pulsante con il pollice finché il segno "0" è allineato con il punto nella finestra di visualizzazione.
- Vedrà che la finestra cambia tra l'icona della "goccia" e il segno "0" e sentirà un leggero clic mentre il pulsante si sposta.
- Vedrà quindi una gocciolina di liquido apparire sulla punta dell'ago.
- Se non vede apparire una gocciolina sulla punta dell'ago, ripeta fino a sei volte i punti 5 e 6 finché appare una gocciolina.
- Se non vede la gocciolina dopo la settima volta, chiedi consiglio al medico o al farmacista.
- Imposti la dose raccomandata dal medico ruotando la manopola di selezione della dose fino a quando non è visibile la dose prescritta. La dose selezionata deve essere allineata con il punto e con la finestra di visualizzazione della dose. Se necessario, corregga la dose ruotando la manopola di selezione della dose.
- Se non riesce a impostare la dose desiderata ruotando la manopola di selezione della dose, è possibile che la penna non contenga più una quantità sufficiente di medicinale. Non applichi ulteriore forza. Al contrario, prenda una nuova penna.
- Prima dell'iniezione, disinfetti la cute nell'area di iniezione con un batuffolo di cotone imbevuto d'alcol.
- Lasci asciugare la zona prima di iniettare il medicinale.
- Deve iniettare il medicinale per via sottocutanea (sotto la pelle). Il medico le dirà dove deve iniettarlo.
- I possibili siti di iniezione sono la pancia (a più di cinque centimetri di distanza dall'ombelico) o la coscia.
- Se deve usare due penne, usi un sito di iniezione diverso per ogni penna (ad es. lato destro e sinistro della pancia, oppure coscia destra e sinistra).
- Non inietti in alcun caso su pelle irritata, arrossata, contusa, infetta o cicatrizzata.

9



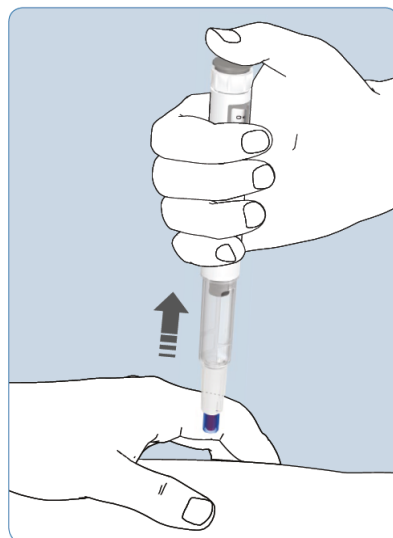
- Durante l'iniezione, tenga la penna in modo tale che la finestra di visualizzazione e l'etichetta siano visibili.
- Sollevi una piega di pelle fra il pollice e l'indice. Con una leggera pressione, inserisca l'ago con un angolo di 90 gradi finché il manicotto di protezione blu sull'ago non è più visibile.

10



- Prema il pulsante fino in fondo, finché il segno "0" è allineato con il punto nella finestra di visualizzazione.
- Dopo il completamento dell'iniezione non si sentono più i leggeri clic.
- Tenga premuto il pulsante e attenda almeno 10 secondi prima di togliere l'ago. Non sollevi o sposti la penna durante l'iniezione.

11

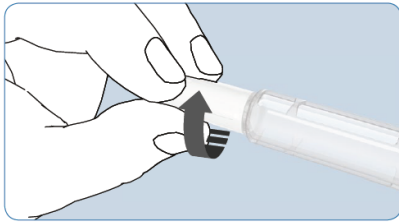


- Tolga con cautela l'ago dalla cute.
- Tenga pulito il sito di iniezione finché la piccola ferita causata dall'iniezione si è chiusa. Se necessario, applichi un cerotto.

Nota:

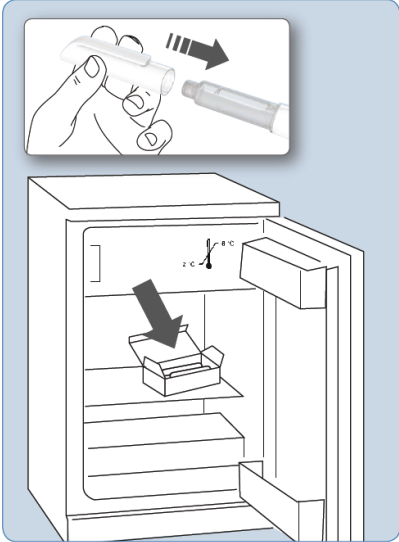
- Per la sua protezione, il manicotto di protezione blu si blocca automaticamente e l'indicatore rosso di bloccaggio che appare in questo momento copre l'ago. In caso contrario, si rivolga al medico o al farmacista.
- Dopo aver rimosso l'ago potrebbe rimanere una gocciolina di liquido sulla cute. La presenza di questa gocciolina è normale e non significa che la dose è troppo bassa.

12



- Sviti l'ago e lo smaltisca nel modo appropriato.
- Rimetta il cappuccio sulla penna in modo saldo.

13



Riutilizzo della penna:

- Il medico le dirà se può usare la penna per una seconda iniezione. In questo caso, riponga la penna nell'imballaggio esterno e la conservi in frigorifero per l'uso successivo. Non usi la penna dopo 30 giorni.

Smaltimento della penna e dell'ago:

- Dopo l'uso, smaltisca la penna e l'ago secondo le normative locali o come indicato dal medico o dal farmacista.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Besremi 500 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in penna preriempita Ropeginterferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Besremi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Besremi
3. Come usare Besremi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Besremi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Besremi e a cosa serve

Besremi contiene il principio attivo ropeginterferone alfa-2b, che appartiene alla classe di medicinali chiamati interferoni. Gli interferoni sono prodotti dal suo sistema immunitario per bloccare la crescita delle cellule tumorali.

Besremi viene utilizzato come monoterapia nel trattamento della policitemia vera negli adulti. La policitemia vera è un tipo di cancro in cui il midollo osseo produce troppi globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare).

2. Cosa deve sapere prima di usare Besremi

Non usi Besremi

- se è allergico a ropeginterferone alfa-2b o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una malattia della tiroide che non è controllata dai medicinali.
- se ha, oppure ha avuto, disturbi mentali gravi (come ad esempio depressione o pensieri suicidi, o se ha tentato il suicidio).
- se ha, avuto recentemente problemi cardiaci gravi (come ad esempio attacco cardiaco o ictus).
- se ha, oppure ha avuto, una malattia autoimmune (come ad esempio artrite reumatoide, psoriasi o malattia intestinale infiammatoria).
- se ha avuto un trapianto d'organo e sta prendendo medicinali che sopprimono il sistema immunitario.
- se prende telbivudina (un medicinale utilizzato per trattare l'infezione da epatite B).
- se ha una malattia del fegato avanzata e non controllata.
- se ha una malattia renale grave (con i reni che lavorano a meno del 15% della loro capacità normale).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Besremi:

- se ha una malattia della tiroide.
- se soffre di diabete o pressione alta, il medico potrebbe chiederle di sottoporsi a una visita oculistica.
- se ha disturbi del fegato – se è trattato con Besremi a lungo termine, verrà sottoposto regolarmente a esami del sangue per verificare come funziona il suo fegato.
- se ha disturbi ai reni.
- se ha la psoriasi o altri problemi della pelle, perché potrebbero peggiorare durante il trattamento con Besremi.

Una volta iniziato il trattamento con Besremi, si rivolga al medico:

- se sviluppa sintomi associati alla depressione (come ad esempio sensazioni di tristezza, abbattimento, e pensieri suicidi).
- se sviluppa segni di reazione allergica grave (come ad esempio difficoltà respiratoria, respiro sibilante od orticaria) durante l'utilizzo di Besremi - in questo caso si rivolga immediatamente al medico.
- se sviluppa sintomi di raffreddore o altra infezione respiratoria (come ad esempio difficoltà respiratoria, tosse, febbre e dolore toracico)
- se ha alterazioni della vista, informi il medico e si sottoponga immediatamente a una visita oculistica. Durante la terapia con Besremi possono verificarsi problemi oculari gravi. Di solito, il medico le controllerà la vista prima di iniziare il trattamento. Se ha problemi di salute che possono causare problemi oculari, come ad esempio diabete o ipertensione, il medico deve controllare la vista anche durante il trattamento. Se la vista peggiora, il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento.

I medicinali a base di interferone possono provocare disturbi dentali e gengivali con possibile perdita dei denti. Inoltre, durante il trattamento a lungo termine con Besremi, la secchezza della bocca potrebbe danneggiare i denti e il rivestimento della bocca. Si lavi accuratamente i denti due volte al giorno e si sottoponga a controlli dentali regolari.

Sarà necessario un certo periodo di tempo per raggiungere la sua dose individuale ottimale di Besremi. Il suo medico deciderà se sia necessario trattarla con un altro medicinale per una riduzione rapida del numero di cellule del sangue per prevenire coaguli di sangue e sanguinamento.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti perché mancano informazioni sull'uso di Besremi in questa fascia di età.

Altri medicinali e Besremi

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Non usi Besremi se sta prendendo telbivudina (per il trattamento dell'epatite B) poiché la combinazione di questi medicinali aumenta il rischio di neuropatia periferica (sensazioni di intorpidimento, formicolio o bruciore nelle braccia e nelle gambe). Informi il medico se è in trattamento con telbivudina.

Informi il medico soprattutto se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- teofillina (un medicinale usato per trattare malattie respiratorie come ad esempio l'asma)
- metadone (un medicinale usato per trattare il dolore o la dipendenza da oppiacei)
- vortioxetina o risperidone (medicinali usati per trattare i disturbi mentali)
- medicinali antitumorali, come ad esempio quelli che bloccano o rallentano la crescita delle cellule che formano il sangue nel midollo osseo (ad es. idrossicarbamide)
- medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale per alleviare il dolore, aiutare a dormire o produrre un effetto calmante (ad es. morfina, midazolam)

Gravidanza e allattamento

Se è incinta o sta allattando con latte materno, se sospetta di essere incinta o sta pianificando di avere un bambino chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Gravidanza

L'effetto di Besremi durante la gravidanza non è noto. L'uso di Besremi non è raccomandato durante la gravidanza. Se è una donna in età fertile, il medico discuterà con lei se durante il trattamento con Besremi debba essere utilizzato un metodo anticoncezionale efficace.

Allattamento

Non è noto se Besremi sia presente nel latte materno. Il medico deciderà se deve interrompere l'allattamento quando sta utilizzando questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o utilizzi macchinari se ha vertigini, sonnolenza o stato confusionale durante l'uso di Besremi.

Besremi contiene alcol benzilico

Questo medicinale contiene 5 mg di alcol benzilico per 0,5 mL. L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista:

- se è incinta o sta allattando con latte materno.
- se ha una malattia al fegato o ai reni.

Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati ("acidosi metabolica").

Besremi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per mL, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

3. Come usare Besremi

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose sarà stabilita individualmente dal medico in base alle sue condizioni. La dose iniziale abituale di Besremi è di 100 microgrammi ogni 2 settimane. In seguito, il medico aumenterà la dose gradualmente e potrebbe regolarla durante il trattamento.

Se ha problemi renali gravi il medico ridurrà la dose iniziale a 50 microgrammi.

Questo medicinale è per uso sottocutaneo, cioè viene iniettato nel tessuto sotto la cute. Non deve essere iniettato in un'area del corpo dove la pelle è irritata, arrossata, contusa, infetta o cicatrizzata. Se si inietta questo medicinale da solo, riceverà istruzioni chiare su come prepararlo e iniettarlo. Per prevenire la trasmissione di malattie infettive, non condivida mai la penna preimpilata di Besremi con altri, anche se cambia l'ago.

I dettagli su come preparare e iniettare Besremi sono riportati nelle Istruzioni per l'uso. Le legga prima di iniziare a usare Besremi.

Se usa più Besremi di quanto deve

Informi il medico non appena possibile.

Se dimentica di usare Besremi

Inietti la dose non appena se ne rende conto. Tuttavia, se sono passati più di 2 giorni da quando ha dimenticato la dose, salti quella dose e inietti la dose successiva quando è programmata. Non inietti una dose doppia per compensare una dose dimenticata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con Besremi

Non smetta di usare Besremi prima di avere informato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi durante il trattamento con Besremi:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- alterazioni del battito cardiaco (quando il cuore batte in modo molto rapido e irregolare)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- tentato suicidio, pensare di uccidersi
- perdita della vista che può essere causata da sanguinamento nella retina (la retina è lo strato fotosensibile dell'occhio), o da accumulo di grasso all'interno o sotto la retina

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- perdita della vista che può essere causata da danno alla retina (come ostruzione dei vasi sanguigni nell'occhio) o al nervo ottico

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000):

- cecità
- problemi respiratori, tra cui respiro corto, tosse e dolore toracico che possono essere causati da infiltrazione polmonare, polmonite (infezione polmonare), ipertensione arteriosa polmonare (pressione alta nei vasi sanguigni che portano il sangue dal cuore ai polmoni) e fibrosi polmonare (una malattia polmonare in cui si formano cicatrici nel tessuto polmonare)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- distacco della retina (potrebbe avere disturbi agli occhi, comprese alterazioni della vista)

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- riduzione nel numero di un tipo di globuli bianchi (detti leucociti) e di cellule coinvolte nella coagulazione del sangue (dette piastrine)
- dolore articolare o muscolare
- sintomi simil-influenzali, stanchezza
- negli esami del sangue: aumento di un enzima chiamato gamma-glutamyltransferasi

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezione delle vie respiratorie, naso che cola o naso chiuso, infezioni fungine, influenza
- riduzione nel numero o nelle dimensioni dei globuli rossi

- aumento o diminuzione dell'attività della tiroide, aumento dell'ormone tireostimolante, infiammazione della tiroide
- aumento dei trigliceridi (un tipo di lipidi) nel sangue, diminuzione dell'appetito
- comportamento aggressivo, sensazione di depressione, ansia, problemi ad addormentarsi o a restare addormentati, sbalzi dell'umore, mancanza di energia fisica o di motivazione
- mal di testa, sensazione di vertigini, senso del tatto o sensoriale ridotto, sensazione di sonnolenza, sensazione di formicolio e di punture di spilli
- occhio secco
- danneggiamento dei capillari (vasi sanguigni molto piccoli) nel corpo
- problemi respiratori
- diarrea, nausea, dolore addominale o mal di stomaco, stitichezza, bocca secca
- disturbi del fegato, aumento di alcuni enzimi epatici (indicati negli esami del sangue)
- prurito, perdita di capelli, eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, psoriasi, cute secca e squamosa, acne, ispessimento dello strato esterno della cute, aumento della sudorazione
- un disturbo chiamato sindrome di Sjogren in cui il sistema immunitario del corpo attacca le ghiandole che producono fluidi (come ad esempio le ghiandole lacrimali e quelle salivari), artrite, dolore alle braccia e alle gambe, dolore osseo, irrigidimento improvviso e doloroso di un muscolo
- febbre, debolezza, brividi, problemi di salute generale, irritazione o arrossamento nel sito di iniezione, diminuzione del peso corporeo
- negli esami del sangue: presenza di anticorpi prodotti dal sistema immunitario del corpo, aumento di un enzima chiamato lattato-deidrogenasi

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infezione e reinfezione da herpes, infezioni batteriche
- aumento del numero di piastrine
- disturbo autoimmune della tiroide, sarcoidosi (aree di tessuto infiammato in varie parti del corpo)
- diabete
- attacco di panico, allucinazioni (vedere, udire o percepire cose che non esistono), sensazione di stress, sensazione di nervosismo, mancanza di interesse per qualsiasi attività, incubi, irritabilità, stato confusionale
- danni del sistema nervoso, emicrania, disturbi mentali (condizioni di salute che comportano alterazioni a livello di pensieri, emozioni o comportamenti), disturbi della vista o dei sensi, tremore delle mani
- disturbi agli occhi, eczema palpebrale
- perdita dell'udito, ronzio nelle orecchie (tinnito), sensazione di ambiente che ruota (vertigini)
- disturbi cardiaci come ad esempio blocco cardiaco (un disturbo nell'attività elettrica del cuore), coaguli di sangue nei vasi sanguigni del cuore, insufficienza della valvola aortica
- ipertensione, riduzione dell'afflusso di sangue a determinate parti del corpo, ematoma (raccolta di sangue sotto la cute), arrossamento
- Infiammazione del tessuto polmonare, tosse, sangue dal naso, mal di gola
- infiammazione dello stomaco, disturbo della parete addominale, gas intestinale, indigestione, deglutizione dolorosa, sanguinamento gengivale
- infiammazione del fegato, danni al fegato, ingrossamento del fegato
- sensibilità alla luce solare, desquamazione cutanea, disturbi delle unghie
- debolezza muscolare, dolore al collo, dolore all'inguine
- infiammazione della vescica, dolore nell'urinare, maggiore necessità di urinare, impossibilità di urinare
- problemi sessuali
- dolore o prurito al sito di iniezione, sensibilità ai cambiamenti climatici
- porfiria non acuta (una malattia del fegato in cui sostanze chiamate porfirine si accumulano nella pelle causando danni cutanei locali, come eruzioni cutanee, vesciche, piaghe o fastidio, durante l'esposizione al sole)

- negli esami del sangue: aumento dell'acido urico, presenza di anticorpi che sono prodotti dal sistema immunitario dell'organismo contro i globuli rossi

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- disturbi bipolari (disturbi dell'umore con episodi di tristezza ed eccitazione), manie (eccitazione estrema o entusiasmo eccessivo)
- cardiomiopatia (malattie che colpiscono il muscolo cardiaco), angina pectoris (un dolore toracico forte causato dal blocco dei vasi cardiaci)
- insufficienza epatica

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10 000):

- porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica (aumentata formazione di lividi, emorragia, diminuzione delle piastrine, anemia e debolezza estrema)
- ischemia miocardica (flusso sanguigno ridotto verso il muscolo cardiaco)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (malattia rara che può causare perdita della vista, dell'udito e della pigmentazione cutanea), reazione allergica grave
- scolorimento della cute
- malattia paradontale (che interessa le gengive) e disturbi dentali, variazione di colore della lingua

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Besremi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'imballaggio esterno dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (da +2 °C a +8 °C).

Non congelare.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperta, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 30 giorni in frigorifero (da +2 °C a +8 °C), se conservata con il cappuccio della penna montato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non utilizzi questo medicinale se nota che la penna preriempita è danneggiata, la soluzione è torbida, ci sono particelle o scaglie in sospensione, o che il prodotto ha un colore diverso da incolore a leggermente giallo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Besremi

- Il principio attivo è ropeginterferone alfa-2b.
Ogni penna preriempita da 0,5 mL di soluzione contiene 500 microgrammi di ropeginterferone alfa-2b misurati su base proteica, corrispondenti a 1000 microgrammi/mL.
- Gli altri componenti sono sodio cloruro, polisorbato 80, alcol benzilico, sodio acetato anidro, acido acetico glaciale, e acqua per preparazioni iniettabili. Per l'alcol benzilico e il sodio, vedere il paragrafo 2 "Besremi contiene alcol benzilico" e "Besremi contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Besremi e contenuto della confezione

Besremi si presenta come soluzione iniettabile (iniezione) in una penna preriempita. Ogni penna preriempita contiene 0,5 mL di soluzione. È disponibile in confezioni contenenti 1 penna preriempita e 2 aghi per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di usare Besremi 500 microgrammi penna preriempita. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista.

Il medico o il farmacista le spiegherà come usare la penna.

Besremi 500 microgrammi penna preriempita può essere utilizzata per iniettare dosi da 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 microgrammi. Con dosi fino a 250 microgrammi, è possibile usare due volte la stessa penna.

Il medico le dirà quale dose usare. Trascriva le date delle iniezioni e la dose, così come indicato dal medico.

Conservi la penna nel frigorifero dentro l'imballaggio esterno.

Rimuova la penna dal frigorifero 15 minuti prima dell'iniezione per farle raggiungere la temperatura ambiente.

Per effettuare l'iniezione, trovi un'area tranquilla e ben illuminata.

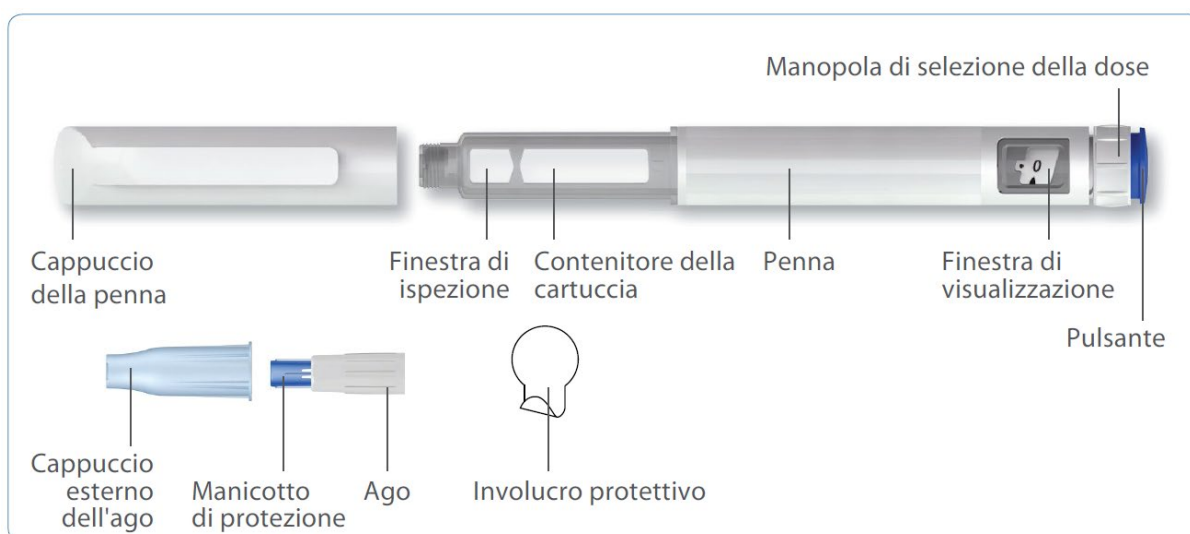
Per effettuare l'iniezione le serviranno i seguenti materiali:

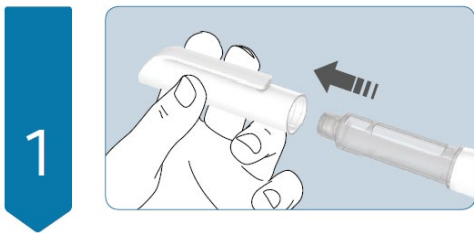
- Penna preriempita di Besremi
- Ago (tipo: mylife Clickfine 8 mm)
- Salvietta imbevuta di alcol (non fornita)
- Facoltativo: cerotto (non fornito)

La penna preriempita di Besremi è dotata di due aghi. Per ogni iniezione, usi sempre un ago nuovo.

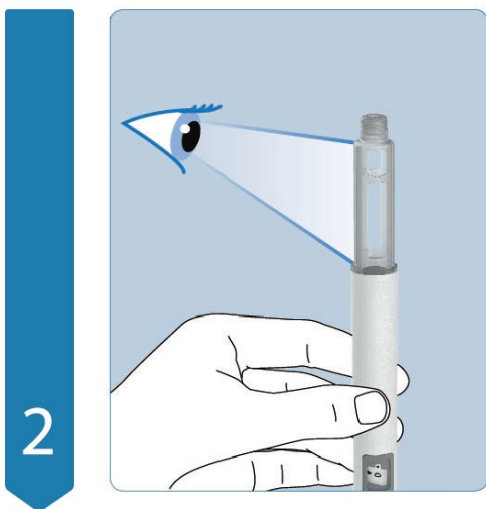
Non usi la penna se appare danneggiata. Se, in qualsiasi momento durante l'uso della penna, ritiene di averla danneggiata (ad esempio, se è caduta in terra o è stata applicata una forza eccessiva), non utilizzi più la penna. Prenda una nuova penna e inizi di nuovo.

Descrizione di Besremi 500 microgrammi penna preriempita

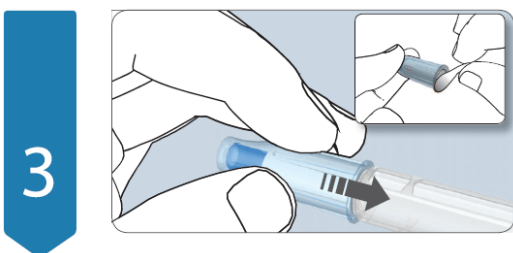




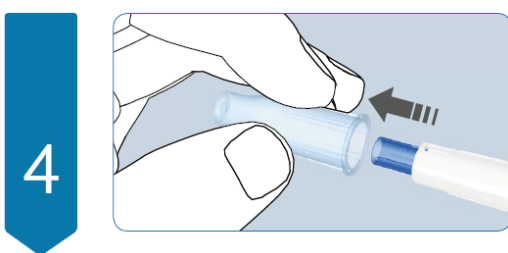
- Si lavi le mani prima di usare Besremi
- Controlli che il medicinale non sia scaduto.
- Rimuova il cappuccio dalla penna.



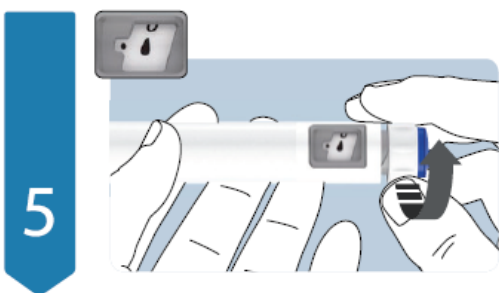
- Controlli la soluzione attraverso le finestre di ispezione sui lati del contenitore della cartuccia.
- Non utilizzi la penna se la soluzione è torbida, ci sono particelle o scaglie in sospensione, o se il colore è diverso da incolore a leggermente giallo.



- Prenda un nuovo ago e rimuova l'involucro protettivo.
- Posizioni l'ago con il cappuccio esterno dell'ago dritto e disposto centralmente sulla penna per evitare che si deformi o si pieghi.
- Si accerti che sia fissato saldamente.

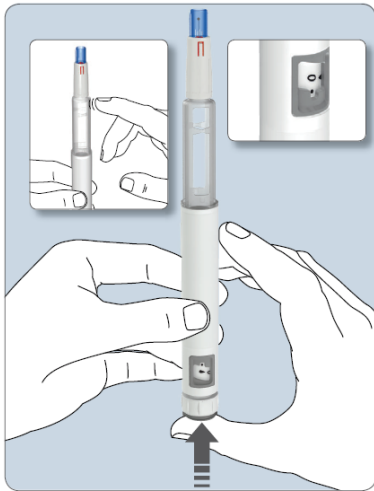


- Rimuova dall'ago il cappuccio esterno dell'ago.
- Non rimetta sull'ago il cappuccio esterno dell'ago fino a quando non avrà iniettato il medicinale.
- Non tocchi mai la punta dell'ago.
- Se la penna preriempita di Besremi 500 microgrammi è già stata usata una volta, passi direttamente al punto 7.
- Se sta usando questa penna per la prima volta, continui la preparazione della penna descritta al punto 5.



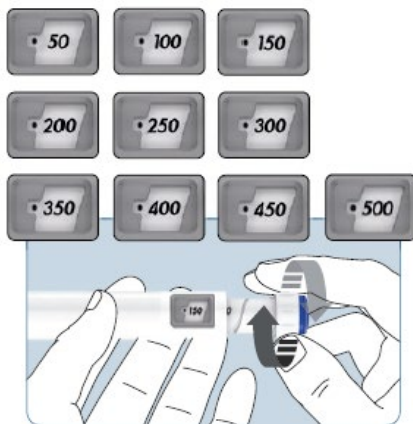
- Se sta usando questa penna per la prima volta, prepari la penna per l'iniezione ruotando la manopola di selezione della dose finché non si vede l'icona della "goccia" e il punto nella finestra. L'icona della "goccia" deve essere allineata al punto nella finestra di visualizzazione.

6



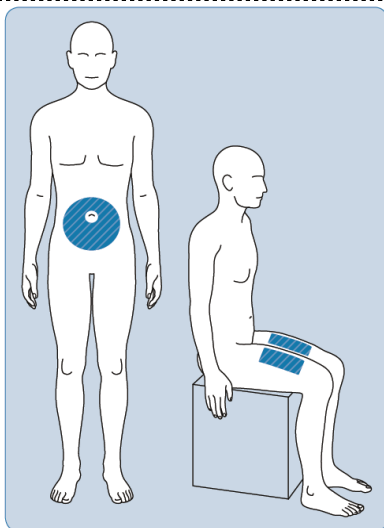
- Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto e si assicuri che la finestra di visualizzazione sia rivolta verso di lei.
- Non punti verso il suo viso o verso quello di altri.
- Picchietti delicatamente con le dita la penna (contenitore della cartuccia) per consentire la risalita delle bolle d'aria in cima al contenitore della cartuccia.
- Prema il pulsante con il pollice finché il segno "0" è allineato con il punto nella finestra di visualizzazione.
- Vedrà che la finestra cambia tra l'icona della "goccia" e il segno "0" e sentirà un leggero clic mentre il pulsante si sposta. Vedrà quindi una gocciolina di liquido apparire sulla punta dell'ago.
- Se non vede apparire una gocciolina sulla punta dell'ago, ripeta fino a sei volte i punti 5 e 6 finché appare una gocciolina.
- Se non vede la gocciolina dopo la settima volta, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

7



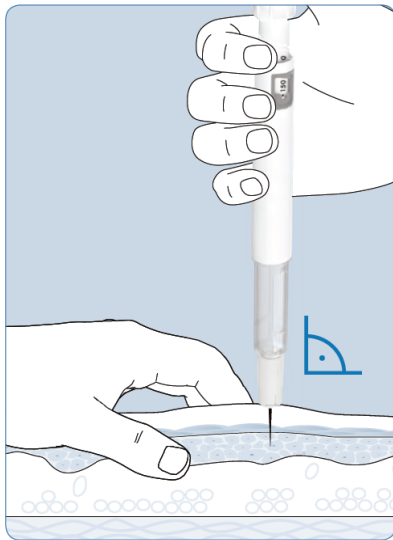
- Imposti la dose raccomandata dal medico ruotando la manopola di selezione della dose fino a quando non è visibile la dose prescritta. La dose selezionata deve essere allineata con il punto e con la finestra di visualizzazione della dose. Se necessario, corregga la dose ruotando la manopola di selezione della dose.
- Se non riesce a impostare la dose desiderata ruotando la manopola di selezione della dose, è possibile che la penna non contenga più una quantità sufficiente di medicinale. Non applichi ulteriore forza. Al contrario, prenda una nuova penna.

8



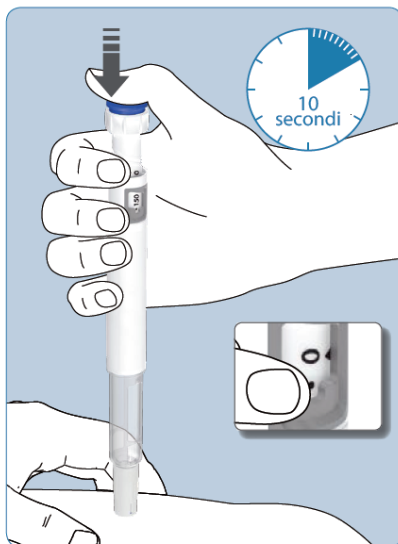
- Prima dell'iniezione, disinfetti la cute nell'area di iniezione con un batuffolo di cotone imbevuto d'alcol.
- Lasci asciugare la zona prima di iniettare il medicinale.
- Deve iniettare il medicinale per via sottocutanea (sotto la pelle). Il medico le dirà dove deve iniettarlo.
- I possibili siti di iniezione sono la pancia (a più di cinque centimetri di distanza dall'ombelico) o la coscia.
- Se deve usare due penne, usi un sito di iniezione diverso per ogni penna (ad es. lato destro e sinistro della pancia, oppure coscia destra e sinistra).
- Non inietti in alcun caso su pelle irritata, arrossata, contusa, infetta o cicatrizzata.

9



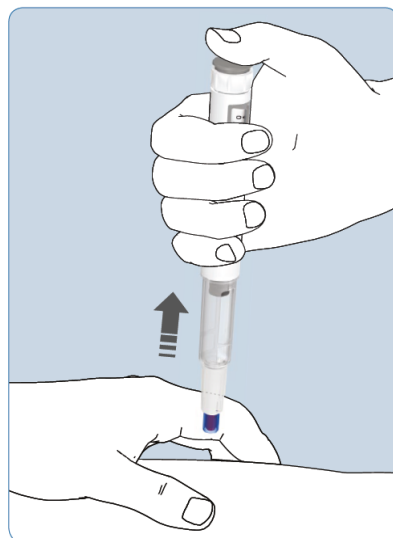
- Durante l'iniezione, tenga la penna in modo tale che la finestra di visualizzazione e l'etichetta siano visibili.
- Sollevi una piega di pelle fra il pollice e l'indice.
- Con una leggera pressione, inserisca l'ago con un angolo di 90 gradi finché il manicotto di protezione blu sull'ago non è più visibile.

10



- Prema il pulsante fino in fondo, finché il segno "0" è allineato con il punto nella finestra di visualizzazione.
- Dopo il completamento dell'iniezione non si sentono più i leggeri clic.
- Tenga premuto il pulsante e attenda almeno 10 secondi prima di togliere l'ago.
- Non sollevi o sposti la penna durante l'iniezione.

11

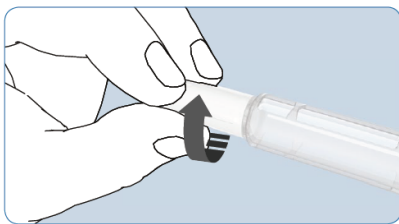


- Tolga con cautela l'ago dalla cute.
- Tenga pulito il sito di iniezione finché la piccola ferita causata dall'iniezione si è chiusa. Se necessario, applichi un cerotto.

Nota:

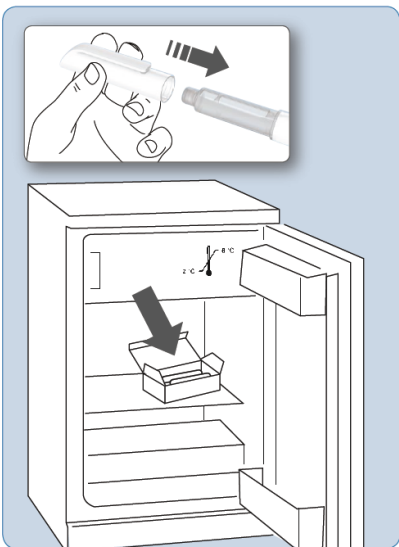
- Per la sua protezione, il manicotto di protezione blu si blocca automaticamente e l'indicatore rosso di bloccaggio che appare in questo momento copre l'ago. In caso contrario, si rivolga al medico o al farmacista.
- Dopo aver rimosso l'ago potrebbe rimanere una gocciolina di liquido sulla cute. La presenza di questa gocciolina è normale e non significa che la dose è troppo bassa.

12



- Sviti l'ago e lo smaltisca nel modo appropriato.
- Rimetta il cappuccio sulla penna in modo saldo.

13

**Riutilizzo della penna:**

- Il medico le dirà se può usare la penna per una seconda iniezione. In questo caso, riponga la penna nell'imballaggio esterno e la conservi in frigorifero per l'uso successivo. Non usi la penna dopo 30 giorni.

Smaltimento della penna e dell'ago:

- Dopo l'uso, smaltisca la penna e l'ago secondo le normative locali o come indicato dal medico o dal farmacista.