

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen met 0,5 ml oplossing bevat 250 microgram ropeginterferon alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis, overeenkomend met 500 microgram/ml.

Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen met 0,5 ml oplossing bevat 500 microgram ropeginterferon alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis, overeenkomend met 1.000 microgram/ml.

De sterkte geeft de hoeveelheid van het interferon alfa-2b gedeelte van ropeginterferon alfa-2b aan, zonder rekening te houden met de pegylering.

Rpeginterferon alfa-2b is een covalent conjugaat van het eiwit interferon alfa-2b, geproduceerd in *Escherichia coli* cellen door middel van recombinant-DNA-technologie, en een methoxypolyethyleenglycol (mPEG) groep.

De sterkte van dit geneesmiddel mag niet vergeleken worden met die van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse (zie rubriek 5.1).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke voorgevulde pen bevat 10 mg benzylalcohol en 0,05 mg polysorbaat 80 per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Besremi is geïndiceerd als monotherapie voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van polycythaemia vera zonder symptomatische splenomegalie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling mag alleen gestart worden onder toezicht van een arts die ervaring heeft in de behandeling van de ziekte.

Dosering

Titratiefase

De dosis wordt individueel getitreerd met een aanbevolen startdosis van 100 microgram (of 50 microgram bij patiënten die een andere cyto-reductieve behandeling ondergaan). De dosis moet geleidelijk worden verhoogd met 50 microgram elke twee weken (tegelijkertijd moet de andere cyto-reductieve behandeling geleidelijk worden verlaagd, waar van toepassing) tot stabilisatie van de hematologische parameters is bereikt (hematocriet $< 45\%$, bloedplaatjes $< 400 \times 10^9/l$ en leukocyten $< 10 \times 10^9/l$). De aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 500 microgram om de twee weken geïnjecteerd. Als reddingsbehandeling om hyperviscositeit van het bloed te normaliseren, is mogelijk flebotomie vereist.

Onderhoudsfase

De dosis waarbij stabilisatie van de hematologische parameters wordt bereikt moet gedurende ten minste anderhalf jaar worden gehandhaafd, met een toedieningsinterval van twee weken. Daarna kan de dosis worden aangepast en/of kan het toedieningsinterval verlengd worden tot elke vier weken, afhankelijk van de patiënt.

Indien bijwerkingen optreden tijdens de behandeling moet de toegediende dosis worden verlaagd of moet de behandeling tijdelijk worden gestaakt, totdat de bijwerkingen verminderen; vervolgens moet de behandeling opnieuw worden gestart met een lagere dosis dan de dosis die de bijwerkingen veroorzaakte.

Als een toename van hematologische parameters (hematocriet, bloedplaatjes en leukocyten) wordt waargenomen, moet de dosis en/of het doseringsinterval individueel worden aangepast.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met gecompenseerde cirrose (d.w.z. Child-Pugh A) is een ander gepegyleerd alfa-interferon (gepegyleerd interferon alfa-2a) veilig gebleken. Er is geen dosisaanpassing van ropeginterferon alfa-2b nodig voor volwassen patiënten met een lichte leverfunctiestoornis.

Het gebruik van interferon-alfa is niet geëvalueerd bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (d.w.z. Child-Pugh B of C) en is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Verhoogde leverenzymspiegels werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ropeginterferon alfa-2b. Wanneer de stijging van leverenzymen progressief en persisterend is, dient de dosis te worden verlaagd. Indien de stijging in leverenzymen progressief is en klinisch significant, ondanks de dosisverlaging, of als er bewijs is voor leverdecompensatie, dient de therapie te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Het farmacokinetisch profiel van andere alfa-interferonen (gepegyleerd interferon alfa-2a en gepegyleerd interferon alfa-2b) is geëvalueerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ropeginterferon alfa-2b voor volwassen patiënten met lichte (GFR 60-89 ml/min) of matige (GFR 30-59 ml/min) nierfunctiestoornissen. Een verlaagde startdosis van 50 microgram ropeginterferon alfa-2b wordt aanbevolen voor patiënten met ernstige (GFR 15-29 ml/min) nierfunctiestoornissen. Ropeginterferon alfa-2b is gecontra-indiceerd bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (GFR < 15 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Aanpassingen van de aanbevolen dosis voor ropeginterferon alfa-2b zijn niet nodig bij het starten van de behandeling bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Patiënten met obesitas of met ondergewicht

Het farmacokinetisch profiel van ropeginterferon alfa-2b is niet vastgesteld bij patiënten met obesitas en ondergewicht. Voor deze patiënten kan geen aanbeveling voor dosisaanpassing voor ropeginterferon alfa-2b worden gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Besremi bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.4).

Ras

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van ras (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik. Het geneesmiddel is bedoeld voor langdurige behandeling en kan worden toegediend door een arts, verpleegkundige, familielid of de patiënt wanneer deze zijn getraind in het toedienen van subcutane injecties met de voorgevulde pen. De instructies voor gebruik in de bijsluiter moeten worden gevolgd.

De aanbevolen injectieplaats is de buikhuid rond de navel, maar daar ten minste 5 cm van verwijderd, of de dij. Injecteer niet in een gebied waar de huid geïrriteerd, rood, gekneusd, ontstoken, of met littekens bedekt is. De pen maakt instelbare doseringsstappen mogelijk in een bereik van 50 tot 250 microgram of van 50 tot 500 microgram.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Reeds bestaande schildklieraandoening, tenzij deze onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging
- Ernstige, reeds bestaande hart- en vaatziekte (d.w.z. ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen ($\geq$ NYHA-klasse II), ernstige hartritmestoornissen, significante coronaire stenose, instabiele angina pectoris) of recente beroerte of hartinfarct
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van auto-immuunziekte
- Immuungesupprimeerde ontvangers van een orgaantransplantaat
- Combinatie met telbivudine (zie rubriek 4.5)
- Gedecompenseerde levercirrose (Child-Pugh B of C)
- Terminale nierinsufficiëntie (GFR < 15 ml/min)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Dosistitratiefase

De aanbevolen dosering voor de titratiefase van ropeginterferon alfa-2b (zie rubriek 4.2) resulteert in een langere tijd om de individuele optimale dosis te bereiken vergeleken met hydroxycarbamide. In een klinische studie naar polycythaemia vera werd het einde van de gemiddelde individuele titratiefase voor ropeginterferon alfa-2b na ongeveer 3,7 maanden bereikt, voor hydroxycarbamide na ongeveer 2,6 maanden van behandeling. Andere producten (bijv. hydroxycarbamide) kunnen dus de voorkeur hebben voor patiënten bij wie een vroege daling van verhoogde bloedwaarden noodzakelijk is om trombose en bloedingen te voorkomen.

Gedurende de titratiefase is de effectiviteit van vermindering van het cardiovasculaire en trombo-embolische risico van de onderliggende ziekte nog niet volledig bereikt. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd, met name tijdens de titratiefase; volledige bloedwaarden, inclusief bepaling van hematocriet, aantal leukocyten en aantal bloedplaatjes, dienen regelmatig te worden verricht, ook als de individuele optimale dosis bereikt is. Flebotomie als rescuebehandeling ter normalisatie van bloedhyperviscositeit kan noodzakelijk zijn.

Endocrien systeem

Vóór de behandeling met ropeginterferon alfa-2b moeten eventueel reeds bestaande schildklierandoeningen behandeld en onder controle gehouden worden met conventionele therapie (zie rubriek 4.3). Patiënten die symptomen ontwikkelen die wijzen op een schildklierdisfunctie tijdens behandeling met ropeginterferon alfa-2b, moeten de niveaus van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) laten evalueren. Als de TSH-spiegels binnen het normale bereik kunnen worden gehouden, kan de behandeling worden voortgezet.

Diabetes mellitus is waargenomen bij andere alfa-interferonen (zie rubriek 4.8). Patiënten met deze aandoening die niet effectief door geneesmiddelen kunnen worden gereguleerd, mogen niet met de behandeling met ropeginterferon alfa-2b beginnen. Patiënten die deze aandoening tijdens de behandeling ontwikkelen en niet door geneesmiddelen kunnen worden gereguleerd, dienen de behandeling met ropeginterferon alfa-2b te staken.

Centraal zenuwstelsel (CZS)

Effecten op het CZS, met name depressie, zijn waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met ropeginterferon alfa-2b tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma (zie rubriek 4.8). Andere effecten op het CZS, waaronder zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging, agressie, bipolaire stoornis, manie en verwardheid, zijn waargenomen bij andere alfa-interferonen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op symptomen van psychiatrische stoornissen en een therapeutische aanpak moet door de behandelend arts worden overwogen als dergelijke symptomen optreden. Als de psychiatrische symptomen verergeren wordt aanbevolen om de behandeling met ropeginterferon alfa-2b te staken. Ropeginterferon alfa-2b mag niet worden toegediend aan patiënten met bestaande, of een voorgeschiedenis van, ernstige psychiatrische stoornissen, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging (zie rubriek 4.3).

Cardiovasculair systeem

Cardiale gebeurtenissen, waaronder cardiomyopathie, hartinfarct, atriumfibrillatie en ischemische coronaire aandoeningen, zijn in verband gebracht met interferon alfa-behandeling (zie rubriek 4.8). Patiënten met reeds bestaande of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens behandeling met ropeginterferon alfa-2b. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met bestaande ernstige cardiovasculaire aandoeningen of bij patiënten die recent een beroerte of een hartinfarct hebben gehad (zie rubriek 4.3).

Ademhalingsstelsel

Respiratoire aandoeningen, zoals longinfiltratie, pneumonitis, pneumonie of pulmonale arteriële hypertensie, zijn zelden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met interferon alfa (zie rubriek 4.8). Patiënten die respiratoire symptomen ontwikkelen, moeten nauwlettend worden gevolgd, en indien nodig moet de behandeling met ropeginterferon alfa-2b worden gestaakt.

Visueel systeem

Ernstige oogandoeningen, zoals retinopathie, retinale bloeding, retinale exsudaten, netvliesloslating en occlusie van de retinale arterie of vene die tot blindheid kunnen leiden, zijn zelden waargenomen bij patiënten die met interferon alfa behandeld werden (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen vóór en

tijdens behandeling met ropeginterferon alfa-2b een oogonderzoek te ondergaan, met name patiënten met retinopathie-geassocieerde ziekte, zoals diabetes mellitus of hypertensie. Iedere patiënt die een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen of andere oogklachten rapporteert, moet onmiddellijk een oogonderzoek ondergaan. Het moet worden overwogen de behandeling met ropeginterferon alfa-2b te stoppen bij patiënten die nieuwe of erger wordende oogandoeningen ontwikkelen.

Acute overgevoeligheid

Ernstige, acute overgevoeligheidsreacties (zoals urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie en anafylaxie) zijn zelden waargenomen met andere alfa-interferonen. Als dit gebeurt, moet de behandeling met ropeginterferon alfa-2b worden gestaakt en onmiddellijk een geschikte medische therapie worden ingesteld. Bij huiduitslag van voorbijgaande aard is onderbreking van de behandeling niet noodzakelijk.

Leverfunctie

Interferon alfa-therapie is geassocieerd met hepatotoxiciteit, gekenmerkt door potentieel significante stijgingen in leverenzymen. Bij met hepatitis C-virus geïnfecteerde patiënten behandeld met andere alfa-interferonen is leverfalen gemeld (zie rubriek 4.8).

Stijgingen in spiegels van ALAT (≥ 3 maal de bovenlimiet van normaal), ASAT (≥ 3 maal de bovenlimiet van normaal), GGTP (≥ 3 maal de bovenlimiet van normaal) en bilirubine (> 2 maal de bovenlimiet van normaal) zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ropeginterferon alfa-2b. Deze verhogingen waren meestal voorbijgaand en traden in het eerste behandelingsjaar op.

Leveraandoeningen zijn gemeld bij patiënten na langdurige ropeginterferon alfa-2b therapie (zie rubriek 4.8). Leverenzymen en de leverfunctie moeten regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten met langdurige ropeginterferon alfa-2b behandeling. De behandeling met ropeginterferon alfa-2b dient te worden gestaakt wanneer ondanks dosisverlaging de stijging in leverenzymen progressief is en klinisch significant. Bij patiënten die tijdens de behandeling tekenen van leverdecompensatie ontwikkelen, dient ropeginterferon alfa-2b te worden gestaakt. Ropeginterferon alfa-2b is gecontra-indiceerd bij patiënten met gedecompenseerde levercirrose (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

Ongeacht de startdosering of de mate van verminderde nierfunctie moeten patiënten worden gecontroleerd. Als de nierfunctie afneemt tijdens de behandeling dient de ropeginterferon alfa-2b behandeling te worden gestaakt. Ropeginterferon alfa-2b is gecontra-indiceerd bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Dentale en parodontale aandoeningen

Dentale en parodontale aandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, zijn gemeld bij behandeling met andere alfa-interferonen (zie rubriek 4.8). Bovendien kan een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en mondslijmvliezen tijdens langetermijnbehandeling met ropeginterferon alfa-2b. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een gebitsonderzoek laten doen.

Huidaandoeningen

Het gebruik van ropeginterferon alfa-2b gaat gepaard met huidaandoeningen (pruritus, alopecia, huiduitslag, erytheem, psoriasis, xeroderma, acneïforme dermatitis, hyperkeratose en hyperhydrose). Bij optreden of verergeren van deze huidaandoeningen moet stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Hulpstoffen

Besremi bevat benzylalcohol.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Besremi bevat polysorbaat 80.

Dit geneesmiddel bevat 0,025 mg polysorbaat 80 in elke 0,5 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Besremi bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enzymen van het eiwitkatabolisme worden geacht betrokken te zijn bij het metabolisme van ropeginterferon alfa-2b. Het is niet bekend of transporteiwitten betrokken zijn bij de absorptie, distributie en eliminatie van ropeginterferon alfa-2b. Het is aangetoond dat interferon alfa de activiteit van de cytochroom P450 (CYP)-isozymen CYP1A2 en CYP2D6 beïnvloedt.

Er is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd voor ropeginterferon alfa-2b.

Interactiestudies van andere gepegyleerde alfa-interferonen

Gelijktijdige toediening van gepegyleerd interferon alfa-2a en telbivudine bij patiënten met hepatitis B verhoogde het risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Een combinatietherapie van telbivudine met ropeginterferon alfa-2b is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Toediening van 180 microgram gepegyleerd interferon alfa-2a eenmaal per week gedurende 4 weken bij gezonde mannelijke proefpersonen had geen effect op de farmacokinetische profielen van mefenytoïne, dapsone, debrisoquine en tolbutamide, wat erop wijst dat gepegyleerd interferon alfa-2a geen effect heeft op de *in vivo* metabolische activiteit van de cytochroom P450 (CYP)-isozymen 3A4, 2C9, 2C19 en 2D6. In hetzelfde onderzoek werd een toename van de AUC van theofylline (een CYP1A2-substraat) met 25% waargenomen, hetgeen aantoont dat gepegyleerd interferon alfa-2a een remmer is van CYP1A2-activiteit.

Gelijktijdig toegediend gepegyleerd interferon alfa-2b vertoonde geen significante interactie met tolbutamide (een CYP2C9 substraat), midazolam (een CYP3A4-substraat) en dapsone (een N-acetyltransferasesubstraat), en leidde tot een matig verhoogde blootstelling aan cafeïne (een CYP1A2-substraat) en desipramine (een CYP2D6-substraat).

Daarom moet voorzichtigheid worden betracht wanneer ropeginterferon alfa-2b gelijktijdig wordt toegediend met CYP1A2-substraten, met name substraten met een smalle therapeutische breedte, zoals theofylline of methadon. Voorzichtigheid is ook geboden met CYP2D6-substraten (bijvoorbeeld vortioxetine, risperidon) in combinatie met ropeginterferon alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b remt mogelijk de activiteit van CYP1A2 en CYP2D6 en zou daardoor de bloedconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhogen.

Dosisaanpassingen voor ropeginterferon alfa-2b zouden niet nodig moeten zijn wanneer gelijktijdig toegediend met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP2C9/19, CYP3A4 of door N-acetyltransferase.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ropeginterferon alfa-2b in combinatie met andere potentieel myelosuppressieve/chemotherapeutische middelen.

Narcotica, hypnotica of sedativa moeten met voorzichtigheid worden toegediend bij gelijktijdig gebruik met ropeginterferon alfa-2b.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ropeginterferon alfa-2b, tenzij anders met de arts is besproken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van interferon alfa bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Aangezien ropeginterferon alfa-2b hetzelfde effect kan hebben, wordt Besremi niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ropeginterferon alfa-2b in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Besremi moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over mogelijke effecten van behandeling met ropeginterferon alfa-2b op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Besremi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die duizeligheid, slaperigheid of hallucinaties ervaren (zie rubriek 4.8) tijdens de behandeling met Besremi moeten het besturen van voertuigen of het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn leukopenie (20,2%), trombocytopenie (18,5%), artralgie (13,5%), vermoeidheid (12,4%), verhoogd gammaglutamyltransferase (11,2%), influenza-achtige ziekte (11,2%), myalgie (10,7%), anemie (9,6%), verhoogd alanineaminotransferase (8,4%), neutropenie (7,9%), pyrexie (7,9%), verhoogd aspartaataminotransferase (7,3%), pruritus (6,8%), pijn in extremiteit (6,7%), alopecia (6,7%), hoofdpijn (6,2%), diarree (5,7%), reactie op de injectieplaats (5,6%), koude rillingen (5,1%) en duizeligheid (5,1%).

Ernstige bijwerkingen zijn depressie (1,1%), atriumfibrilleren (1,1%) en acute stressstoornis (0,6%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen werden gemeld in klinisch onderzoek bij 178 volwassen patiënten met polycythaemia vera behandeld met ropeginterferon alfa-2b.

Bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak

($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>vaak</i>	luchtweginfectie, influenza, rinitis, schimmelinfectie van de huid
	<i>soms</i>	orale herpes, herpes zoster, orale candidiasis, sinusitis, oesofageale candidiasis, vulvovaginale mycotische infectie, hordeolum, onychomycose
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>zeer vaak</i>	leukopenie, trombocytopenie
	<i>vaak</i>	pancytopenie, neutropenie, anemie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>soms</i>	sarcoïdose
	<i>zeer zelden</i>	idiopathische of trombotische trombocytopenische purpura [#]
	<i>niet bekend</i>	ziekte van Vogt-Koyanagi-Harada [#] , acute overgevoelighedsreacties [#] **
Endocriene aandoeningen	<i>vaak</i>	hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyroiditis
	<i>soms</i>	ziekte van Basedow, diabetes mellitus [#]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>vaak</i>	hypertriglyceridemie, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	<i>vaak</i>	depressie, agressief gedrag [#] , slapeloosheid, angst, veranderde stemming, stemmingswisselingen, stemmingsstoornissen
	<i>soms</i>	zelfmoordpoging [#] , zelfmoordgedachten [#] , verwardheid [#] , acute stressstoornis, hallucinaties, emotioneel leed, nervositeit, nachtmerrie, prikkelbaarheid
	<i>zelden</i>	bipolaire stoornis [#] , manie [#]
Zenuwstelselaandoeningen	<i>vaak</i>	hoofdpijn, duizeligheid, hypo-esthesie, slaperigheid, paresthesie
	<i>soms</i>	polyneuropathie, perifere motorische neuropathie, radiculopathie, migraine, geestelijke aftakeling, tremor, aura
Oogaandoeningen	<i>vaak</i>	droge ogen
	<i>soms</i>	retinale bloeding [#] , retinale exsudaten [#] , visusstoornis, wazig zicht, oculair ongemak, eczeem op de oogleden
	<i>zelden</i>	retinopathie [#] , optische neuropathie [#] , retinale arteriële vaatocclusie [#] , retinale veneuze takocclusie [#] , verminderde gezichtsscherpte [#]
	<i>zeer zelden</i>	blindheid [#]
	<i>niet bekend</i>	netvliesloslating [#]
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>soms</i>	doofheid, tinnitus, draaiduizeligheid
Hartaandoeningen	<i>vaak</i>	atriumfibrilleren
	<i>soms</i>	hartinfarct [#] , atrioventriculair blok, intracardiale trombus, insufficiëntie van de aortaklep, cardiovasculaire aandoening
	<i>zelden</i>	cardiomyopathie [#] , angina pectoris [#]
	<i>zeer zelden</i>	myocardischemie [#]

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloedvataandoeningen	<i>vaak</i>	microangiopathie
	<i>soms</i>	het fenomeen van Raynaud, hypertensie, hematoom, voorbijgaand erytheem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>vaak</i>	dyspneu
	<i>soms</i>	pneumonitis, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
	<i>zeer zelden</i>	longinfiltratie [#]
	<i>niet bekend</i>	pulmonale fibrose [#] , pneumonie [#] , pulmonale arteriële hypertensie ^{#*}
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>vaak</i>	diarree, misselijkheid, buikpijn, obstipatie, opgezette buik, droge mond
	<i>soms</i>	gastritis, buikwandaandoening, flatulentie, frequente stoelgang, odyonofagie, tandvleesbloeding
	<i>niet bekend</i>	tandaandoening [#] , parodontale ziekte [#]
Lever- en galaandoeningen	<i>zeer vaak</i>	gammaglutamyltransferase verhoogd
	<i>vaak</i>	leveraandoening, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd bloed alkalinefosfatase
	<i>soms</i>	hepatotoxiciteit, toxische hepatitis, hepatomegalie, porfyrie niet-acuut
	<i>zelden</i>	leverfalen [#]
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>vaak</i>	pruritus, alopecia, huiduitslag, erytheem, psoriasis, xeroderma, acneïforme dermatitis, hyperkeratose, hyperhidrose, droge huid
	<i>soms</i>	lichtgevoeligheidsreactie, huidafschilfering, nageldystrofie
	<i>niet bekend</i>	huiddepigmentatie [#]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>zeer vaak</i>	artralgie, myalgie
	<i>vaak</i>	syndroom van Sjögren, artritis, pijn in extremiteit, musculoskeletale pijn, botpijn, spierspasmen
	<i>soms</i>	spierzwakte, nekpijn, liespijn
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>soms</i>	hemorragische cystitis, dysurie, mictiedrang, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	<i>soms</i>	erectiestoornis, hemospermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>zeer vaak</i>	influenza-achtige ziekte, vermoeidheid
	<i>vaak</i>	pyrexie, reactie op de injectieplaats, asthenie, koude rillingen, algemene verslechtering van de lichamelijke gezondheid, erytheem op de injectieplaats
	<i>soms</i>	pijn op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, gevoeligheid voor weersverandering
	<i>niet bekend</i>	hyperpigmentatie van de tong [#]
Onderzoeken	<i>vaak</i>	anti-schildklierantistoffen positief, bloed thyroïdstimulerend hormoon verhoogd, verhoogde lichaamstemperatuur, antinucleair antilichaam positief, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, afgenomen gewicht
	<i>soms</i>	verhoogd aantal bloedplaatjes, verhoogd bloedurinezuur, Coombs-test positief

#Gemeld als bijwerkingen tijdens behandeling met andere geneesmiddelen op basis van alfa-interferonen.

*Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

**bijv. urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie of anafylaxie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Meest voorkomende bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen (met inbegrip van het aantal patiënten, incidentie, ernstgraad, noodzaak van dosisaanpassing en uitkomst) die zijn gemeld tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma van ropeginterferon alfa-2b zijn samengevat in Tabel 1.

Tabel 1. Meest voorkomende bijwerkingen tijdens behandeling met ropeginterferon alfa-2b.

Bijw >10% VT	N (%) N = 178	IN C	CTCAE -graad ≥3 N (%)	Dosis verlaagd N (%)	Genees- middel onderbroken N (%)	Genees- middel gestaakt N (%)	Hersteld N (%)
Leukopenie	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.g.	8 (22,2)
Trombocyto- penie	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.g.	6 (18,2)
Artralgie	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Vermoeidheid	22 (12,4)	6,6	n.g.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Gamma- glutamyl- transferase verhoogd	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.g.	n.g.	4 (20,0)
Influenza- achtige ziekte	20 (11,2)	4,9	n.g.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.g.	10 (50,0)
Myalgie	19 (10,7)	3,5	n.g.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.g.	9 (47,4)

*Er zijn geen meldingen gemaakt van ongewenste voorvallen van CTCAE-graad 5 (overlijden); 1 melding van graad 4 (levensbedreigende of invaliderende) voor gammaglutamyltransferase verhoogd.

Afkortingen: CTCAE, common terminology criteria for adverse events (gemeenschappelijke terminologie criteria voor bijwerkingen); n.g., niet gerapporteerd; Bijw, bijwerking; VT, voorkeursterm; INC, incidentie van gemiddelde bijwerkingen per 100 patiënten per jaar; N, aantal patiënten.

N (%) aantal en percentage van patiënten met betreffende bijwerking

Maag-darmstelselaandoeningen

Maag-darmstelselaandoeningen zijn gemeld bij andere alfa-interferonen en zijn gerapporteerd bij 15,7% van de patiënten behandeld met ropeginterferon alfa-2b. De meest voorkomende maag-darmstelselaandoeningen die in deze onderzoeken werden gemeld waren diarree (5,1%; incidentie: 2,8 voorvallen/100 patiënten per jaar) en misselijkheid (4,5%; incidentie: 1,2 voorvallen/100 patiënten per jaar).

CZS

In het klinische ontwikkelingsprogramma van ropeginterferon alfa-2b traden twee gevallen van ernstige depressie op (1,1%; incidentie: 0,4 voorvallen/100 patiënten per jaar). De patiënten herstelden volledig na het permanent staken van de medicatie. Eén patiënt met ernstige acute stressstoornis (0,6%; incidentie: 0,2 voorvallen/100 patiënten per jaar) van matige intensiteit herstelde volledig nadat de dosis ropeginterferon alfa-2b werd verlaagd. Effecten op het CZS, waaronder zelfmoordpoging, zelfmoordgedachte, agressie, bipolaire stoornis, manie en verwardheid, zijn gemeld met interferon alfa (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculair systeem

Tijdens behandeling met ropeginterferon alfa-2b traden drie gevallen van atriumfibrilleren (1,1%; incidentie: 0,3 voorvallen/100 patiënten per jaar) met ernstgraad 1 tot 3 op bij twee patiënten. De behandeling met ropeginterferon alfa-2b werd voortgezet en de patiënten kregen geschikte geneesmiddelen om deze voorvallen te behandelen. Patiënten herstelden van de twee gebeurtenissen; één gebeurtenis duurde voort op het moment van beoordeling.

Ademhalingsstelsel

Gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) zijn gemeld bij interferon alfa, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie en cirrose). Gebeurtenissen werden op verschillende tijdstippen gemeld, meestal enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon alfa.

Visueel systeem

Ernstige oogandoeningen zoals retinopathie, retinale bloeding, retinale exsudaten, netvliesloslating en occlusie van de retinale arterie of vene, zijn gemeld voor interferon alfa (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens het klinische onderzoeksprogramma is één accidenteel geval van overdosering gerapporteerd met ropeginterferon alfa-2b. De patiënt ontving een 10 keer hogere startdosering dan aanbevolen en ontwikkelde griepachtige symptomen gedurende drie dagen, die als niet-ernstig werden beoordeeld. De patiënt herstelde volledig na toediening van paracetamol en tijdelijke stopzetting van de behandeling met ropeginterferon alfa-2b.

Er is geen antidotum beschikbaar voor het geneesmiddel. In geval van een overdosis worden nauwlettende monitoring van de patiënt en symptomatische behandeling, indien nodig, aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunostimulantia, interferonen, ATC-code: L03AB15

Ropéginterferon alfa-2b is een recombinant interferon alfa-2b geconjugeerd met een tweearmige mPEG, met een substitutiegraad van 1 mol polymeer/mol eiwit. Het gemiddelde molecuulgewicht is ongeveer 60 kDa, waarvan het PEG-deel ongeveer 40 kDa vormt.

Werkingsmechanisme

Interferon alfa behoort tot de klasse van type I-interferonen die hun cellulaire effecten uitoefenen door binding aan een transmembraanreceptor genaamd interferon alfa-receptor (IFNAR). Binding aan IFNAR initieert een stroomafwaartse signaalcascade door de activering van kinasen, met name Janus-kinase 1 (JAK1) en tyrosinekinase 2 (TYK2), en signaaloverbrenger en activator van transcriptie (STAT)-eiwitten. Nucleaire translocatie van STAT-eiwitten regelt verschillende genexpressieprogramma's en vertoont verscheidene cellulaire effecten. Het is aangetoond dat interferon alfa een remmend effect heeft op de proliferatie van hematopoëtische en in beenmerg aanwezige fibroblastaire voorlopercellen en de werking antagoneert van groeifactoren en andere cytokines die een rol spelen bij de ontwikkeling van myelofibrose. Deze werkingen kunnen een rol spelen bij de therapeutische effecten van interferon alfa op polycythaemia vera.

Verder is aangetoond dat interferon alfa in staat is om de belasting van het gemuteerde *JAK2V617F*-allel te verlagen bij patiënten met polycythaemia vera (een V617F-puntmutatie in JAK2-kinase is een kenmerk van polycythaemia vera en is aanwezig bij ongeveer 95% van de patiënten).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een open label, gerandomiseerde fase III-studie (PROUD-PV) evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van ropeginterferon alfa-2b in vergelijking met hydroxycarbamide bij 254 volwassen patiënten met polycythaemia vera (randomisatie 1:1). Patiënten werden gestratificeerd op basis van eerdere blootstelling aan hydroxycarbamide, leeftijd bij screening (≤ 60 of > 60 jaar) en de aanwezigheid van trombo-embolische gebeurtenissen in het verleden. Karakteristieken van de onderzoekspopulatie zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristieken van de patiënten in de PROUD-PV-studie

	Ropeginterferon alfa-2b behandelingsgroep (n = 127)	Controle behandelingsgroep (n = 127)
Leeftijd Jaar*	58,5 $\pm$ 10,81	57,9 $\pm$ 13,10
Geslacht Vrouw n (%) Man n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Ras Blank n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Duur van PV (maanden)*	12,6 $\pm$ 24,70	15,7 $\pm$ 25,65
JAK2V617F-allel belasting (%)*	41,9 $\pm$ 23,49	42,8 $\pm$ 24,14
Hematologische parameters Hematocriet (%)* Bloedplaatjes ($10^9/l$)* Leukocyten ($10^9/l$)*	47,8 $\pm$ 5,22 537,7 $\pm$ 273,08 11,5 $\pm$ 4,76	48,6 $\pm$ 5,39 516,8 $\pm$ 254,43 11,9 $\pm$ 4,88
Aanwezigheid van splenomegalie Nee n (%) Ja n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*waarden zijn gemiddelde $\pm$ SD.

Hydroxycarbamide-behandelingsnaïeve (n = 160) of met hydroxycarbamide behandelde (n = 94) patiënten werden gerandomiseerd en kregen ropeginterferon alfa-2b of hydroxycarbamide. De dosis werd geleidelijk verhoogd afhankelijk van de ziektespecifieke respons en verdraagbaarheid (voor ropeginterferon alfa-2b, van 50 tot 500 microgram subcutaan elke twee weken toegediend). De gemiddelde dosis na 12 maanden behandeling was 382 ($\pm$ 141) microgram voor ropeginterferon alfa-2b.

De ziekterespons (gedefinieerd als hematocriet $< 45\%$ zonder flebotomie [minstens 3 maanden sinds laatste flebotomie], bloedplaatjes $< 400 \times 10^9/l$ en leukocyten $< 10 \times 10^9/l$ na 12 maanden behandeling) was 43,1% [53/123 patiënten] in de ropeginterferon alfa 2b arm na 12 maanden behandeling.

Een open-label fase IIIb-uitbreidingsonderzoek (CONTINUATION-PV) nam 169 volwassen polycythaemia vera-patiënten op die eerder het PROUD-PV-onderzoek hadden voltooid om de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn van ropeginterferon alfa-2b te evalueren. Negenenvijftig patiënten bleven ropeginterferon alfa-2b ontvangen (van 50 tot 500 microgram subcutaan toegediend om de twee, drie of vier weken). De gemiddelde doses na 36 en 72 maanden behandeling (behandelingsduur van 12 maanden in het PROUD-PV-onderzoek en behandeldingsduur van 24 en 60 maanden in het uitbreidingsonderzoek) was respectievelijk 363 ($\pm$ 149) microgram en 356 ($\pm$ 144) microgram voor ropeginterferon alfa-2b.

De respons op de ropeginterferon alfa-2b behandeling is weergegeven in Tabel 3 en Tabel 4. Na 72 maanden behandeling was de ziekterespons, alleen gedefinieerd als complete hematologische respons, 54,5% en 39,8% van de patiënten vertoonde een complete hematologische respons met een verbetering van de ziektelast.

Patiënten vertoonden een statistisch significant verschil in de *JAK2V617F*-allel belasting (16,6%) en een verandering van het *JAK2V617F*-allel ten opzichte van de uitgangswaarden (-25,4%).

Tabel 3. Ziekterespons na 12 tot 72 maanden behandeling met ropeginterferon alfa-2b

Ziekterespons	Patiënten behandeld met ropeginterferon alfa-2b Responder* N (%)			
	12 maanden	24 maanden ¹	36 maanden ²	72 maanden ³
Volledige hematologische respons ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Volledige hematologische respons ^a en verbetering van de ziektelast ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* Bij 12, 24, 36 en 72 maanden werden respectievelijk 0, 7, 12 en 25 patiënten als non-responders beschouwd als gevolg van beëindiging van het onderzoek om welke reden dan ook.

^a gedefinieerd als hematocriet < 45% zonder flebotomie (ten minste 3 maanden sinds de laatste flebotomie), bloedplaatjes < 400 × 10⁹/l en leukocyten < 10 × 10⁹/l; patiënten die het onderzoek niet voltooiden, werden beschouwd als non-responders.

^b gedefinieerd als de verbetering van ziektegerelateerde tekenen (klinisch significante splenomegalie) en ziektegerelateerde symptomen (microvasculaire stoornissen, pruritus, hoofdpijn); patiënten die het onderzoek niet voltooiden, werden beschouwd als non-responders.

¹ Patiënten behandeld gedurende 12 maanden in het PROUD-PV-onderzoek en 12 maanden in het uitbreidingsonderzoek.

² Patiënten behandeld gedurende 12 maanden in het PROUD-PV-onderzoek en 24 maanden in het uitbreidingsonderzoek.

³ Patiënten behandeld gedurende 12 maanden in het PROUD-PV-onderzoek en 60 maanden in het uitbreidingsonderzoek

De gemiddelde *JAK2V617F*-allel belasting nam voortdurend af voor patiënten behandeld gedurende 6 jaar met ropeginterferon-alfa-2b, van 42,8% als uitgangswaarde (vóór behandeling in PROUD-PV) tot 15,5% na 72 maanden.

Tabel 4. *JAK2V617F*-allel belasting [%] absolute waarden en veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden in het CONTINUATION-PV-uitbreidingsonderzoek

Maand van onderzoek	n	Gemiddelde (±SD)	Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde
Uitgangswaarde	94	42,8 (±23,40)	-
M12	92	30,1 (±23,03)	-12,13 (±17,04)
M24 ¹	73	18,5 (±17,09)	-24,59 (±22,07)
M36 ²	71	16,6 (±18,22)	-25,43 (±24,39)
M72 ³	51	15,5 (±20,38)	-25,97 (±27,29)

¹ Patiënten behandeld gedurende 12 maanden in het PROUD-PV-onderzoek en 12 maanden in het uitbreidingsonderzoek.

² Patiënten behandeld gedurende 12 maanden in het PROUD-PV-onderzoek en 24 maanden in het uitbreidingsonderzoek.

³ Patiënten behandeld gedurende 12 maanden in het PROUD-PV-onderzoek en 60 maanden in het uitbreidingsonderzoek

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Besremi in alle subgroepen van pediatrische patiënten met polycythaemia vera (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van ropeginterferon alfa-2b wordt gehandhaafd bij patiënten met piekserumconcentraties die na 3 tot 6 dagen worden bereikt.

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend ropeginterferon alfa-2b werd niet bij mensen onderzocht. Er kon dus geen valide schatting van de absolute biologische beschikbaarheid worden gemaakt. Op basis van gegevens bij apen is deze ongeveer 80%, vergelijkbaar met die voor gepegyleerd interferon alfa-2a.

Distributie

Rpeginterferon alfa-2b wordt voornamelijk aangetroffen in de bloedbaan en extracellulaire vloeistof, zoals blijkt uit het distributievolume bij steady state (V_d) van 6,6 tot 17 liter bij patiënten na subcutane toediening (dosisbereik 50 – 450 microgram). De gemiddelde C_{max} was 2,4 ng/ml (met een dosis van 50 – 80 microgram) tot 49 ng/ml (met een dosis van 450 microgram) en de AUC_{0-t} varieerde van 28,5 ng·u/ml (met een dosis van 50 – 80 microgram) tot 552,6 ng·u/ml (met een dosis van 450 microgram) bij patiënten na subcutane toediening van meervoudige doses. Interindividuele variabiliteit werd waargenomen met resp. 25% en 35% voor AUC en C_{max} bij gezonde vrijwilligers.

Bij patiënten die ropeginterferon-alfa-2b kregen met een interval van 2 weken (400 – 500 microgram, PK-groep 1) of met een interval van 4 weken (100 - 500 [gemiddeld 350] microgram, PK-groep 2) bij steady state, gemiddelde $V_{d,ss}$ was 10,7 liter in PK-groep 1 en 18,3 liter in PK-groep 2. In PK-groep 1 was de gemiddelde $C_{max,ss}$ 28,26 ng/ml, de $AUC_{tau,ss}$ 7504,0 ng·u/ml en de C_{min} was 14,52 ng/ml. In PK-groep 2 was de gemiddelde $C_{max,ss}$ 18,82 ng/ml, de $AUC_{tau,ss}$ 6021,3 ng·u/ml en de C_{min} 2,10 ng/ml.

Door massabalans-, weefseldistributie- en autoradioluminografieonderzoeken in het hele lichaam bij ratten werd aangetoond dat een vergelijkbaar alfa-interferon (gepegyleerd interferon alfa-2a) werd gedistribueerd naar de lever, de nieren en het beenmerg en bovendien sterk geconcentreerd was in het bloed.

Biotransformatie

Het metabolisme van ropeginterferon alfa-2b is niet volledig gekarakteriseerd. De koppeling van interferon alfa-2b aan een vertakte polyethyleenglycolgroep met een hoog molecuulgewicht (40 kDa) wordt beschouwd als de belangrijkste oorzaak voor de verschillen in de eliminatie in vergelijking met niet-gepegyleerde interferonen. Onderzoek bij ratten met een vergelijkbaar alfa-interferon (gepegyleerd interferon alfa-2a) toonde aan dat eliminatie voornamelijk via metabolisme in de lever plaatsvindt. Dezelfde eliminatieroute wordt gedacht van toepassing te zijn voor ropeginterferon alfa-2b.

Farmacokinetische interactiestudies bij mensen met gepegyleerd interferon alfa-2a duiden op een matig remmend effect op substraten gemetaboliseerd door CYP1A2 en CYP2D6 (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

De eliminatie van ropeginterferon alfa-2b is niet volledig gekarakteriseerd. Studies met een vergelijkbaar alfa-interferon (gepegyleerd interferon alfa-2a) gaven aan dat de nier een belangrijk orgaan is voor de uitscheiding van radioactief gemerkte metabolische producten (onderzoek bij ratten) en dat de systemische klaring van gepegyleerd interferon alfa-2a bij de mens ongeveer 100 keer lager is dan het natieve, niet-gepegyleerde interferon-alfa-2a.

Na herhaalde toediening van subcutane doses (dosisbereik 50 – 500 microgram) is de terminale halfwaardetijd van ropeginterferon alfa-2b bij patiënten ongeveer 6 tot 10 dagen, en is de klaring van ropeginterferon alfa-2b 0,023 tot 0,066 l/uur.

Het is niet bekend of transporteiwitten betrokken zijn bij de absorptie, distributie en eliminatie van ropeginterferon alfa-2b.

Lineariteit/non-lineariteit

Over een dosisbereik van 24 tot 270 microgram nam de $C_{\max}$ van ropeginterferon alfa-2b proportioneel toe met de dosis in een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde proefpersonen. Een meer dan proportionele toename in blootstelling werd waargenomen. De interindividuele variabiliteit voor ropeginterferon alfa-2b was 35% ($C_{\max}$) en 25% (AUC).

Verminderde leverfunctie

Een vergelijkbare blootstelling en vergelijkbaar farmacokinetisch profiel werden gemeld voor een ander alfa-interferon (gepegyleerd interferon alfa-2a) bij cirrotische (Child-Pugh A) en niet-cirrotische patiënten. De farmacokinetiek werd niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstigere graad van leverinsufficiëntie.

Verminderde nierfunctie

Het farmacokinetisch profiel bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD) is alleen geëvalueerd voor andere gepegyleerde alfa-interferonen.

Patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie die eenmaal per week 180 microgram gepegyleerd interferon alfa-2a kregen, vertoonden respectievelijk een vergelijkbare of 60% hogere blootstelling aan het geneesmiddel in plasma in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Bij 13 patiënten met ESRD die chronische hemodialyse nodig hadden, resulteerde toediening van 135 microgram gepegyleerd interferon alfa-2a eenmaal per week in een 34% lagere blootstelling aan het geneesmiddel dan bij patiënten met een normale nierfunctie.

Patiënten met een verminderde nierfunctie die een enkele dosis van 1,0 microgram/kg gepegyleerd interferon alfa-2b kregen, vertoonden een verhoogde relatie van $C_{\max}$, AUC en halfwaardetijd met de mate van nierfunctiestoornis. Na meervoudige doses van gepegyleerd interferon alfa-2b (1,0 microgram/kg subcutaan toegediend elke week gedurende vier weken), was de klaring van gepegyleerd interferon alfa-2b met gemiddeld 17% en 44% verminderd bij patiënten met een respectievelijk matige of ernstige nierinsufficiëntie, in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Op basis van gegevens over een eenmalige dosis was de klaring vergelijkbaar bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die geen hemodialyse ondergingen en bij patiënten die hemodialyse ondergingen.

Ouderen

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over het gebruik van ropeginterferon alfa-2b bij ouderen. Op basis van de resultaten van het PROUD-PV en het CONTINUATION-PV-onderzoek naar geneesmiddelblootstelling, farmacodynamische respons en verdraagbaarheid wordt een dosisaanpassing voor ropeginterferon alfa-2b niet noodzakelijk geacht voor ouderen.

Patiënten met obesitas of met ondergewicht

Het farmacokinetisch profiel van ropeginterferon alfa-2b is niet vastgesteld bij patiënten met obesitas en patiënten met ondergewicht.

Ras

Ras had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ropeginterferon alfa-2b op basis van een analyse van beschikbare farmacokinetische gegevens bij onder meer witte, Japanse en Chinese proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er zijn geen reproductieve en ontwikkelingsstudies uitgevoerd met ropeginterferon alfa-2b. Het is aangetoond dat interferon alfa abortief is bij primaten, en er wordt verwacht dat ropeginterferon alfa-2b een vergelijkbaar effect heeft. Effecten op de vruchtbaarheid zijn niet onderzocht.

Het is niet bekend of de werkzame stof van het geneesmiddel wordt uitgescheiden in proefdier- of moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumacetaat, watervrij
IJsazijn
Benzylalcohol
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

3 jaar

Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

3 jaar

Na eerste gebruik

De voorgevulde pen mag maximaal 30 dagen worden bewaard in de koelkast (2 °C – 8 °C) als deze in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht wordt bewaard met de pendop erop. De voorgevulde pen kan binnen deze 30 dagen maximaal twee keer worden gebruikt. Geneesmiddel dat na het tweede gebruik en/of na 30 dagen in de voorgevulde pen achterblijft, moet worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

De voorgevulde pen is gemaakt van wit polypropyleen, met een grijze drukknop en de sterkte "250 mcg/0,5 ml" gemarkeerd in grijs op het etiket. Het levert doses van 50 microgram tot 250 microgram. Elke klik en elke stip in het doseervenster vertegenwoordigt 5 microgram. Bij elke andere klik en stip staat bovendien het aantal microgrammen (d.w.z. in stappen van 10 microgram) aangegeven.

Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen is verkrijgbaar in 2 verpakkingsgrootten:

- Verpakkingen met 1 voorgevulde pen en 2 injectienaalden
- Verpakkingen met 3 voorgevulde pennen en 6 injectienaalden

Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

De voorgevulde pen is gemaakt van wit polypropyleen, met een blauwe drukknop en de sterkte "500 mcg/0,5 ml" gemarkeerd in blauw op het etiket. Het levert doses van 50 microgram, 100 microgram, 150 microgram, 200 microgram, 250 microgram, 300 microgram, 350 microgram, 400 microgram, 450 microgram en 500 microgram.

Elke verpakking van Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen bevat:

- 1 voorgevulde pen en 2 injectienaalden

Elke voorgevulde pen bevat een patroon (type 1 kleurloos glas) met een grijze zuiger (broombutylrubber) en een felscapsule (aluminium) met een stop (broombutylrubber). De patroon is ingesloten in een peninjector. Elke patroon bevat 0,5 ml oplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór gebruik moet de voorgevulde pen tot 15 minuten op kamertemperatuur (15 °C – 25 °C) worden gebracht.

Omdat Besremi een oplossing is, hoeft het vóór gebruik niet te worden geresuspendeerd. Controleer de oplossing voor gebruik. Deze mag alleen worden gebruikt als de oplossing helder, kleurloos tot lichtgeel is en er geen vaste deeltjes zichtbaar zijn.

Het etiket van de voorgevulde pen moet altijd vóór elke injectie worden gecontroleerd om medicatiefouten te voorkomen tussen Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie en Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie. De voorgevulde pen van 250 microgram/0,5 ml heeft een grijze drukknop. De voorgevulde pen van 500 microgram/0,5 ml heeft een blauwe drukknop.

Een nieuwe, steriele naald zoals meegeleverd met de voorgevulde pen moet voor elke injectie zorgvuldig op de voorgevulde pen worden bevestigd. Naalden moeten onmiddellijk na gebruik worden weggegooid.

Als de voorgevulde pen voor de eerste keer wordt gebruikt, moet de pen voor injectie voorbereid worden door de doseerknop te draaien totdat het icoon van een "druppel" in het doseervenster zichtbaar wordt. Houd de voorgevulde pen met de naald naar boven, en tik voorzichtig met de vingers op de voorgevulde pen zodat eventuele luchtballen naar de naald stijgen. Druk vervolgens op de drukknop totdat het doseervenster "0" aangeeft. Dit kan tot zes keer worden herhaald. Zodra er een druppeltje vloeistof aan de naaldpunt verschijnt, werken de voorgevulde pen en de naald naar behoren.

De dosis kan worden geselecteerd door de doseerknop te draaien. Als een bepaalde dosis niet kan worden ingesteld, kan het zijn dat er niet voldoende geneesmiddel in de pen over is; er moet dan een nieuwe pen worden gebruikt.

De naald moet in de huid gestoken worden. De drukknop moet volledig worden ingedrukt en ten minste 10 seconden ingedrukt worden gehouden voordat de naald wordt verwijderd.

Om mogelijke overdracht van ziektes of enige vorm van besmetting te voorkomen, moet de Besremi voorgevulde pen uitsluitend door één patiënt gebruikt worden, zelfs wanneer de naald wordt vervangen. De voorgevulde pen mag niet vaker dan twee keer worden gebruikt en moet 30 dagen na het eerste gebruik worden weggegooid, zelfs als er geneesmiddel in de voorgevulde pen overblijft.

Lege pennen mogen nooit opnieuw worden gebruikt en moeten op de juiste manier worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2019
Datum van laatste verlenging: 7 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
ropeginterferon alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen met 0,5 ml oplossing bevat 250 microgram ropeginterferon alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis, overeenkomend met 500 microgram/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumchloride, polysorbaat 80, watervrij natriumacetaat, ijsazijn, water voor injecties en benzylalcohol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

1 voorgevulde pen + 2 injectienaalden
3 voorgevulde pennen + 6 injectienaalden
0,5 ml oplossing

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Houdbaarheid na eerste gebruik: kan maximaal 30 dagen worden bewaard in de koelkast (2 °C – 8 °C) indien bewaard in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht met de pendop erop.

Datum geopend:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Besremi 250 microgram/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PEN ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Besremi 250 mcg/0,5 ml injectie
ropeginterferon alfa-2b
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
ropeginterferon alfa-2b

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen met 0,5 ml oplossing bevat 500 microgram ropeginterferon alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis, overeenkomend met 1.000 microgram/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumchloride, polysorbaat 80, watervrij natriumacetaat, ijsazijn, water voor injecties en benzylalcohol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
1 voorgevulde pen + 2 injectienaalden
0,5 ml oplossing

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Houdbaarheid na eerste gebruik: kan maximaal 30 dagen worden bewaard in de koelkast (2 °C – 8 °C) indien bewaard in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht met de pendop erop.
Datum geopend:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1352/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Besremi 500 microgram/0,5 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PEN ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Besremi 500 mcg/0,5 ml injectie
ropeginterferon alfa-2b
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Besremi 250 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen ropeginterferon alfa-2b

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Besremi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Besremi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Besremi bevat de werkzame stof ropeginterferon alfa-2b, die tot de categorie geneesmiddelen behoort die interferonen worden genoemd. Interferonen worden geproduceerd door uw immuunsysteem om de groei van kankercellen te blokkeren.

Besremi als monotherapie (behandeling met één geneesmiddel) wordt gebruikt voor de behandeling van polycythaemia vera bij volwassenen. Polycythaemia vera is een vorm van kanker waarbij het beenmerg te veel rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen) produceert.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor ropeginterferon alfa-2b of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een schildklieraandoening die niet goed onder controle kan worden gehouden met geneesmiddelen.
- U heeft ernstige psychische stoornissen of heeft die gehad (zoals depressie of zelfmoordgedachten, of als u geprobeerd heeft zelfmoord te plegen).
- U heeft recent ernstige hartproblemen (zoals een hartaanval of beroerte) gehad.
- U heeft een auto-immuunziekte (zoals reumatoïde artritis, psoriasis of inflammatoire darmziekte) of heeft die gehad.
- U heeft een orgaantransplantatie ondergaan en u gebruikt geneesmiddelen die uw immuunsysteem onderdrukken.
- U gebruikt telbivudine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van hepatitis B-infectie).
- U heeft een gevorderde, ongecontroleerde leveraandoening.
- U heeft een ernstige nieraandoening (waarbij uw nieren werken met minder dan 15% van hun normale vermogen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een schildklieraandoening heeft;
- als u diabetes of een hoge bloeddruk heeft - uw arts kan u vragen om een oogonderzoek te ondergaan;
- als u leverproblemen heeft - uw bloed zal regelmatig onderzocht worden om te controleren hoe uw lever werkt als u onder langdurige behandeling met dit middel bent;
- als u nierproblemen heeft;
- als u psoriasis of andere huidproblemen heeft, omdat ze tijdens de behandeling met dit middel erger kunnen worden.

Als u eenmaal bent begonnen met de behandeling met dit middel, raadpleeg uw arts:

- als u verschijnselen van depressie ontwikkelt (zoals gevoelens van verdriet, neerslachtigheid en zelfmoordgedachten);
- als u tijdens het gebruik van dit middel tekenen van een ernstige allergische reactie krijgt (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos) – als dit het geval is, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen;
- als u verschijnselen ontwikkelt van verkoudheid of een andere luchtweginfectie (zoals ademhalingsmoeilijkheden, hoesten, koorts en pijn op de borst);
- als u veranderingen in uw gezichtsvermogen heeft – u moet dit aan uw arts vertellen en onmiddellijk een oogonderzoek ondergaan. Ernstige oogproblemen kunnen optreden tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts zal uw gezichtsvermogen meestal controleren voordat u met uw behandeling begint. Als u een medische aandoening heeft die kan leiden tot oogproblemen, zoals diabetes of hoge bloeddruk, moet uw arts ook tijdens de behandeling uw gezichtsvermogen controleren. Als uw gezichtsvermogen verslechtert, kan uw arts besluiten om uw behandeling te staken.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, kunnen optreden bij interferonen. Bovendien kan een droge mond de tanden en het mondslijmvlies aantasten tijdens langdurige behandeling met dit middel. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig uw tanden laten nakijken.

Het heeft enige tijd nodig om uw individuele optimale dosis van dit middel te bereiken. Uw arts beslist of het noodzakelijk is om u te behandelen met een ander geneesmiddel voor een snellere verlaging van uw bloedwaarden ter voorkoming van bloedstolsels en bloedingen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van dit middel in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Besremi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik dit middel niet als u telbivudine gebruikt (voor de behandeling van hepatitis B), omdat de combinatie van deze geneesmiddelen het risico op perifere neuropathie verhoogt (gevoelloosheid, tintelingen of een branderig gevoel in de armen en benen). Vertel het uw arts als u wordt behandeld met telbivudine.

Vertel het uw arts, vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- theofylline (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om luchtwegaandoeningen zoals astma te behandelen)
- methadon (een geneesmiddel voor de behandeling van pijn of opioïdverslaving)
- vortioxetine of risperidon (geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen)

- geneesmiddelen tegen kanker zoals die de groei van bloedvormende cellen in het beenmerg stoppen of vertragen (bijvoorbeeld hydroxycarbamide)
- geneesmiddelen die werken op het centrale zenuwstelsel om pijn te verlichten, helpen bij het slapen, of een kalmerend effect hebben (bijvoorbeeld morfine, midazolam)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het effect van dit middel tijdens de zwangerschap is niet bekend. Het gebruik ervan wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts met u bespreken of effectieve anticonceptie moet worden gebruikt tijdens uw behandeling met dit middel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u zich duizelig, slaperig of verward voelt tijdens het gebruik van dit middel.

Besremi bevat benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 5 mg benzylalcohol in elke 0,5 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Vraag uw arts of apotheker om advies:

- als u zwanger bent of borstvoeding geeft;
- als u een lever- of nierziekte heeft.

Dit komt doordat grote hoeveelheden benzylalcohol zich in uw lichaam kunnen ophopen en bijwerkingen kunnen veroorzaken ("metabole acidose" genoemd).

Besremi bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,025 mg polysorbaat 80 in elke 0,5 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Besremi bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosis zal door uw arts individueel worden vastgesteld voor uw aandoening. De gebruikelijke startdoserings van dit middel is elke 2 weken 100 microgram. Uw arts zal vervolgens uw dosis stapsgewijs verhogen en kan uw dosis tijdens de behandeling aanpassen.

Uw arts zal uw startdosis verlagen tot 50 microgram als u ernstige nierproblemen heeft.

Dit geneesmiddel is voor subcutaan gebruik, wat betekent dat het in het weefsel onder uw huid wordt geïnjecteerd. Injecteer niet in een gebied waar de huid geïrriteerd, rood, gekneusd, ontstoken of met littekens bedekt is.

Als u dit geneesmiddel zelf injecteert, krijgt u duidelijke instructies over hoe u het moet bereiden en injecteren.

Om de overdracht van besmettelijke ziekten te voorkomen, mag u de voorgevulde pen nooit met iemand anders delen, zelfs niet als de naald is vervangen.

Gedetailleerde instructies over het bereiden en injecteren van dit middel zijn te vinden in de gebruiksaanwijzing. Lees deze door voordat u dit middel gaat gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Informeer uw arts zo snel mogelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer de overgeslagen dosis zodra u het zich herinnert. Als er echter meer dan 2 dagen verstreken zijn sinds u de dosis heeft gemist, sla de dosis dan over en injecteer de volgende dosis op het normale moment. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Raadpleeg uw arts of apotheker als u het niet zeker weet.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit middel voordat u met uw arts heeft gesproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens de behandeling met dit middel één van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderingen in uw hartslag (wanneer het hart erg snel en onregelmatig klopt)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- poging tot zelfmoord, gedachten over zelfmoord
- verlies van gezichtsvermogen dat kan worden veroorzaakt door bloedingen in het netvlies (het netvlies is de lichtgevoelige laag in het oog) of door vetophoping in of onder het netvlies

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- verlies van gezichtsvermogen dat kan worden veroorzaakt door beschadiging van het netvlies (zoals verstopping van de bloedvaten in het oog) of de oogzenuw

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- blindheid
- ademhalingsproblemen, zoals kortademigheid, hoesten en pijn op de borst, die veroorzaakt kunnen worden door longinfiltratie (verdichting van longweefsel), longontsteking (longinfectie), pulmonale arteriële hypertensie (hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen brengen) en longfibrose (een longziekte waarbij littekens worden gevormd in het longweefsel)

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- loslaten van het netvlies (u kunt oogproblemen krijgen, waaronder veranderingen in het gezichtsvermogen)

Overige bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal van een bepaald soort witte bloedcellen (leukocyten genoemd) en cellen die een rol spelen bij de bloedstolling (bloedplaatjes genoemd)
- gewrichts- of spierpijn
- griepachtige verschijnselen, gevoel van vermoeidheid
- bij bloedonderzoek: verhoging van een enzym genaamd gammaglutamyltransferase

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- luchtweginfectie, loopneus of verstopte neus, schimmelinfecties, griep
- afname van het aantal of de grootte van de rode bloedcellen
- toename of afname van de activiteit van de schildklier, toename van het schildklierstimulerend hormoon, ontsteking van de schildklier
- toename van triglyceriden (een soort lipide) in het bloed, verminderde eetlust
- agressief gedrag, zich depressief voelen, zich angstig voelen, problemen met in slaap vallen of in slaap blijven, stemmingswisselingen, ontbreken van lichamelijke energie of motivatie
- hoofdpijn, duizeligheid, verminderde tastzin of zintuiglijke waarneming, zich slaperig voelen, gevoel van tintelingen, prikken
- droge ogen
- beschadiging van de haarvaten (zeer kleine bloedvaten) in het lichaam
- ademhalingsmoeilijkheden
- diarree, misselijkheid, buikpijn of last van de maag, verstopping, droge mond
- leveraandoening, verhoging van bepaalde leverenzymen (blijkend uit bloedonderzoek)
- jeuk, haaruitval, huiduitslag, roodheid van de huid, psoriasis, droge en schilferige huid, acne, verdikking van de buitenste laag van de huid, verhoogde transpiratie
- een aandoening die het syndroom van Sjögren wordt genoemd, waarbij het immuunsysteem van het lichaam klieren aanvalt die vloeistof produceren (zoals de traan- en speekselklieren), artritis, pijn in armen en benen, botpijn, pijnlijke plotseling gespannen spier
- koorts, zwakte, koude rillingen, algemene gezondheidsproblemen, irritatie of roodheid op de injectieplaats, gewichtsverlies
- bij bloedonderzoek: antilichamen die worden geproduceerd door het immuunsysteem van het lichaam, verhoging van het enzym lactaatdehydrogenase

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- infectie en herinfectie met herpes, bacteriële infecties
- verhoogd aantal bloedplaatjes
- auto-immuunziekte van de schildklier, sarcoïdose (gebieden van ontstoken weefsel in verschillende delen van het lichaam)
- diabetes
- paniekaanval, hallucinaties (dingen zien, horen of voelen die er niet zijn), zich gespannen voelen, nerveus zijn, gebrek aan interesse in activiteiten, nachtmerrie, prikkelbaarheid, verwardheid
- schade aan het zenuwstelsel, migraine, psychische stoornis (toestand van veranderingen in denken, emotie of gedrag), stoornissen van zicht of tastzin, trillende handen
- oogaandoening, eczeem op de oogleden
- gehoorverlies, oorsuizen (tinnitus), draaierig gevoel (vertigo)
- hartaandoeningen, zoals hartblok (een stoornis in de elektrische activiteit van het hart), bloedstolsels in de bloedvaten van het hart, lekkage van de aortaklep
- hoge bloeddruk, verminderde bloedtoevoer naar bepaalde delen van het lichaam, hematoom (bloeduitstorting onder de huid), plotselinge roodheid
- ontsteking van longweefsel, hoesten, bloedneus, keelpijn
- maagontsteking, buikwandaandoening, darmgas, spijsverteringsklachten, pijnlijk slikken, bloedend tandvlees
- ontsteking van de lever, schade aan de lever, vergrote lever
- gevoeligheid voor zonlicht, schilfering van de huid, nagelaandoening

- spierzwakte, nekpijn, liespijn
- blaasontsteking, pijnlijk urineren, verhoogde behoefte om te urineren, niet kunnen urineren
- seksuele problemen
- pijn of jeuk op de injectieplaats, gevoeligheid voor weersveranderingen
- niet-acute porfyrie (een leveraandoening waarbij stoffen die porfyrynes worden genoemd zich ophopen in de huid en lokale huidbeschadiging veroorzaken, zoals uitslag, blaren, zweren of ongemak, bij blootstelling aan de zon)
- bij bloedonderzoek: toename van urinezuur, antilichamen geproduceerd door het immuunsysteem van het lichaam tegen rode bloedcellen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen met episoden van verdriet en opwindings), manie (extreme opwindings of onredelijk enthousiasme)
- cardiomyopathie (ziekten die de hartspier beïnvloeden), angina pectoris (ernstige pijn op de borst als gevolg van verstopping van de hartvaten)
- leverfalen

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- idiopathische of trombotische trombocytopenische purpura (verhoogd voorkomen van bloedingen, verminderd aantal bloedplaatjes, bloedarmoede en extreme zwakte)
- myocardiale ischemie (verminderde bloedtoevoer naar de hartspier)

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een zeldzame ziekte die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen, gehoor en huidpigmentatie), ernstige allergische reactie
- verkleuring van de huid
- tand- en tandvleesaandoeningen, verkleuring van de tong

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de buitenverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na opening: de voorgevulde pen mag maximaal 30 dagen worden bewaard in de koelkast (2 °C – 8 °C) als deze in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht wordt bewaard met de pendop erop.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de voorgevulde pen beschadigd lijkt, de oplossing troebel is, deeltjes of vlokken bevat, of een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ropeginterferon alfa-2b.
Elke voorgevulde pen met 0,5 ml oplossing bevat 250 microgram ropeginterferon alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis, overeenkomend met 500 microgram/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol, watervrij natriumacetaat, ijsazijn en water voor injecties. Voor benzylalcohol, polysorbaat 80 en natrium, zie rubriek 2 "Besremi bevat benzylalcohol", Besremi bevat polysorbaat 80" en "Besremi bevat natrium".

Hoe ziet Besremi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Besremi wordt geleverd als een oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde pen. Elke voorgevulde pen bevat 0,5 ml oplossing. Het is verkrijgbaar in verpakkingen met:

- 1 voorgevulde pen en 2 injectienaalden (type: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- 3 voorgevulde pennen en 6 injectienaalden (type: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: +43 1 5037244

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik

Lees deze bijsluiter zorgvuldig voordat u de Besremi 250 microgram voorgevulde pen gaat gebruiken. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts of apotheker zal u laten zien hoe u de pen moet gebruiken.

De Besremi 250 microgram voorgevulde pen kan worden gebruikt om doses binnen het bereik van 50 tot 250 microgram te injecteren. Dezelfde pen kan twee keer worden gebruikt, zolang de som van de twee doses niet groter is dan 250 microgram. Uw arts zal u de dosis vertellen die u nodig heeft. Noteer de datum van injectie en de dosis volgens de instructies van uw arts.

Als u een dosis van meer dan 250 microgram nodig heeft, heeft u twee Besremi 250 microgram voorgevulde pennen nodig. U moet een andere injectieplaats gebruiken voor elk van de twee pennen. Uw arts of apotheker zal u uitleggen hoe u de twee pennen moet gebruiken.

Bewaar de pen in de buitenverpakking in de koelkast.

Haal de pen 15 minuten voor de injectie uit de koelkast om hem op kamertemperatuur te laten komen. Gebruik een rustige en goed verlichte ruimte voor de injectie.

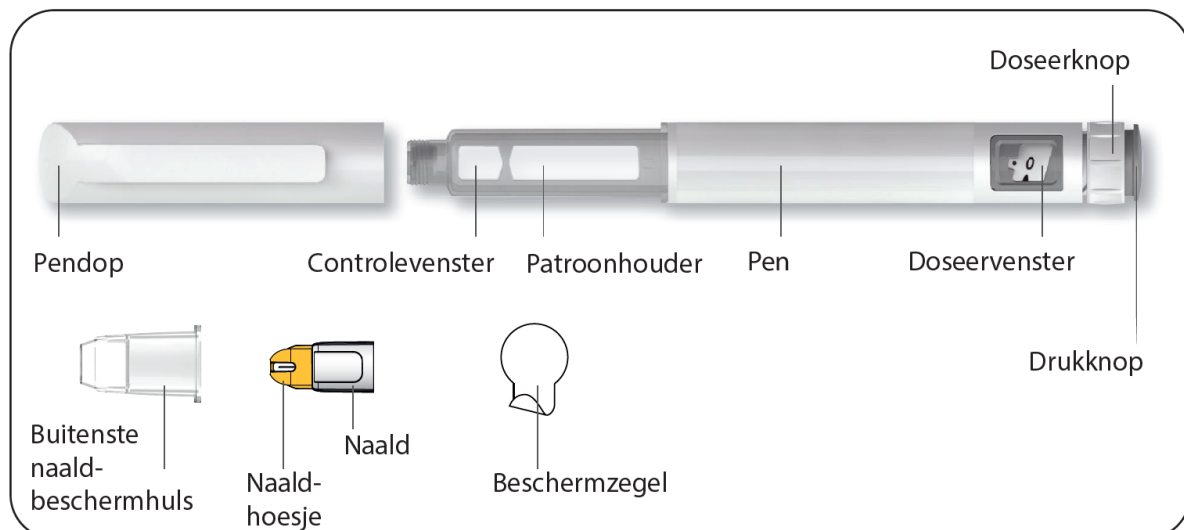
Voor uw injectie heeft u het volgende nodig:

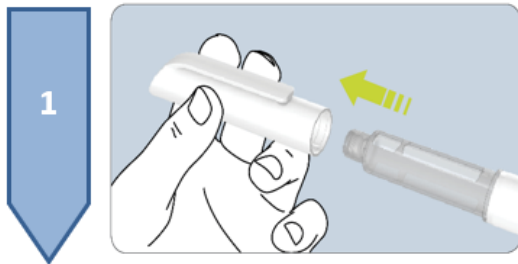
- Besremi voorgevulde pen
- Naald (type: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- Alcoholdoekje (niet meegeleverd)
- Optioneel: pleister (niet meegeleverd)

De Besremi voorgevulde pen wordt geleverd met twee of zes naalden (afhankelijk van de verpakkingsgrootte). Gebruik altijd een nieuwe naald voor elke injectie.

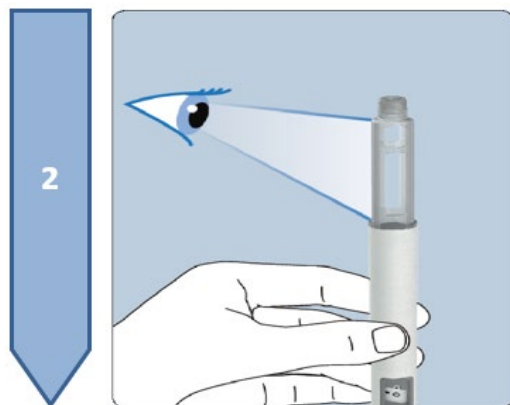
Gebruik de pen niet als deze beschadigd lijkt. Als u op enig moment tijdens het gebruik van de pen denkt dat u hem beschadigd heeft (bijvoorbeeld door hem te laten vallen of door te veel kracht gebruikt te hebben), blijf de pen dan niet gebruiken. Neem een nieuwe pen en begin opnieuw.

Beschrijving van de Besremi 250 microgram voorgevulde pen

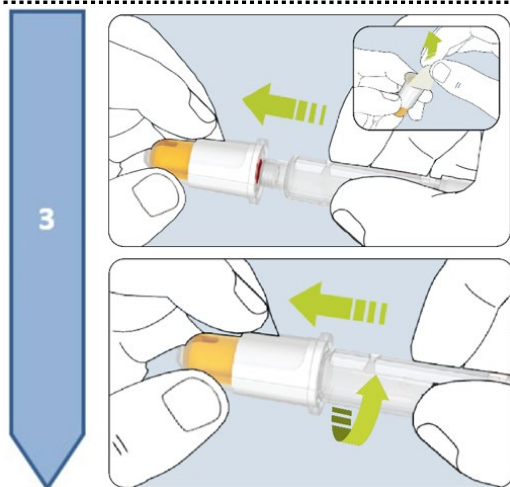




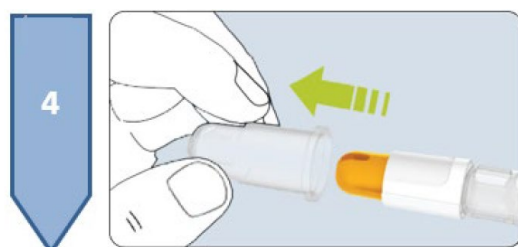
- Was uw handen voordat u Besremi gebruikt.
- Controleer of de vervaldatum niet overschreden is.
- Verwijder de dop van de pen.



- Controleer de oplossing via de controlevensters aan de zijkanten van de patroonhouder.
- Gebruik de pen niet als u merkt dat de oplossing troebel is, deeltjes of vlokken bevat, of een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel.

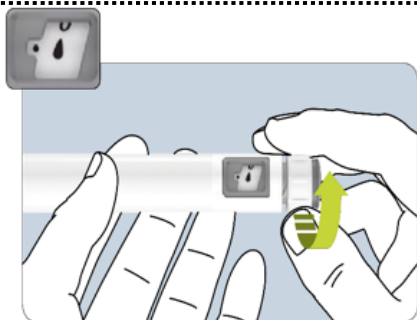


- Neem een nieuwe naald en verwijder het beschermzegel.
- Houd de pen recht en centraal op de naald geplaatst om te voorkomen dat deze kromtrekt of buigt.
- Zorg ervoor dat deze stevig vastzit.
- Schroef de naald op de pen door de pen met zachte druk met de klok mee te draaien tot hij stopt.



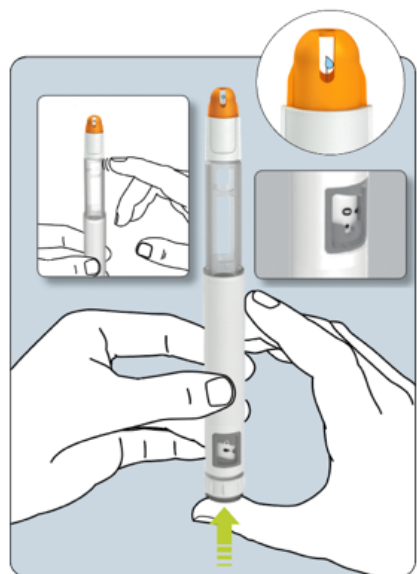
- Verwijder de buitenste naaldbeschermhuls van de naald.
- Plaats de buitenste naaldbeschermhuls niet terug op de naald totdat u het geneesmiddel heeft geïnjecteerd. Raak de naaldpunt nooit aan.
- Als u uw Besremi 250 microgram voorgevulde pen eenmaal eerder heeft gebruikt en deze een tweede keer gebruikt, ga dan verder met stap 7.
- Als u deze pen voor de eerste keer gebruikt, ga dan verder met de voorbereiding van de pen in stap 5.

5



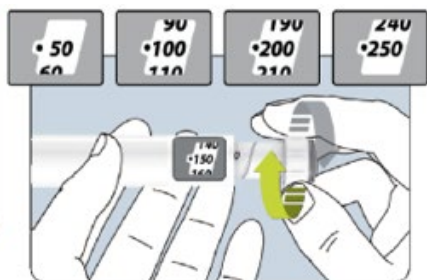
- Als u deze pen voor de eerste keer gebruikt, bereidt u de pen voor injectie voor door de doseerknop te draaien totdat u het icoon van een "druppel" en de stip in het venster ziet. Het icoon van een "druppel" moet op één lijn staan met de stip in het doseervenster.

6

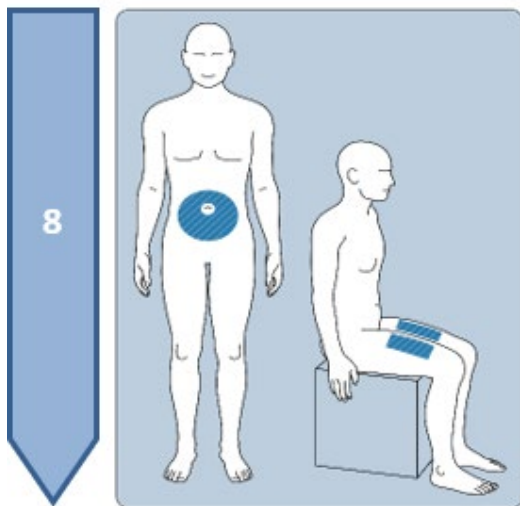


- Houd de pen met de naald naar boven gericht en zorg ervoor dat het doseervenster naar u is gericht.
- Richt niet op uw gezicht of op het gezicht van iemand anders.
- Tik voorzichtig met uw vingers op de pen (patroonhouder) om eventuele luchtbelletjes naar de bovenkant van de patroonhouder te laten stijgen.
- Druk met uw duim op de drukknop tot het "0" merkteken op één lijn staat met de stip in het doseervenster.
- U ziet dat het venster verandert tussen het "druppel"-icoon en het "0"-merkteken en u hoort zacht klikken wanneer de knop beweegt.
- Als u door de opening bovenaan het oranje naaldhoesje kijkt, moet u een druppeltje vloeistof aan de naaldpunt zien verschijnen.
- Als u geen druppeltje aan de naaldpunt ziet, herhaalt u de stappen 5 en 6 maximaal zes keer totdat er een druppeltje verschijnt.
- Vraag uw arts of apotheker om advies als u het druppeltje na de zevende keer nog niet ziet.

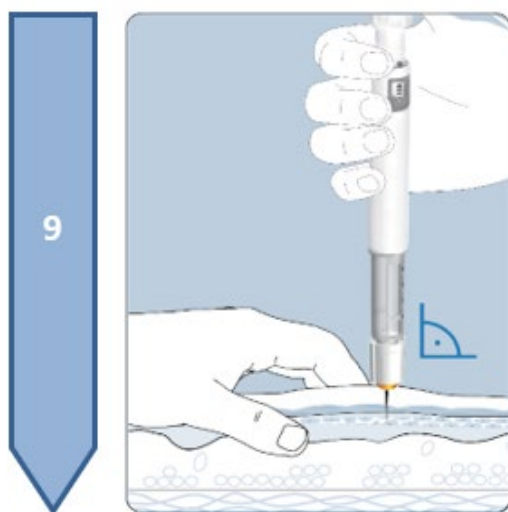
7



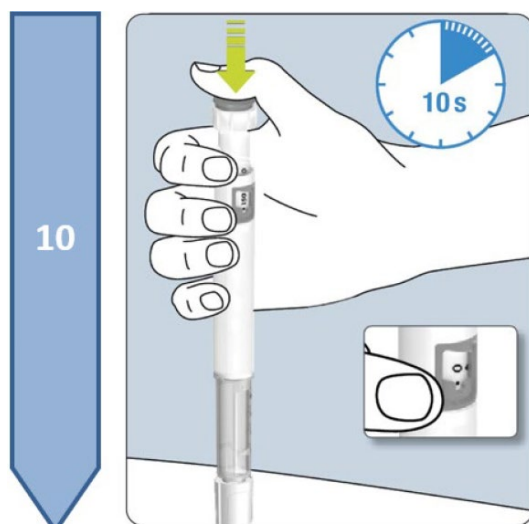
- Stel de dosis in die uw arts u heeft aanbevolen door aan de doseerknop te draaien tot de voorgeschreven dosis zichtbaar is. De geselecteerde dosis moet op één lijn staan met de stip in het doseervenster. Corrigeer indien nodig de dosis door de doseerknop omhoog en omlaag te draaien.
- Als u de vereiste dosis niet kunt instellen door aan de doseerknop te draaien, heeft uw pen mogelijk niet voldoende medicijn over. Oefen geen verdere kracht uit. Neem in plaats daarvan een nieuwe pen.



- Desinfecteer vóór de injectie uw huid in het gebied van de injectie met een alcoholdoekje.
- Laat het gebied drogen voordat u het geneesmiddel injecteert.
- U moet het geneesmiddel subcutaan (onder de huid) injecteren. Uw arts zal u vertellen waar u het moet injecteren. Mogelijke injectieplaatsen zijn de buik (meer dan vijf centimeter van de navel) of de dij.
- Als u twee pennen nodig heeft, gebruik dan voor elke pen een andere injectieplaats (bijv. de rechter- en linkerkant van de buik of de rechter- en linkerdijs).
- Injecteer niet in op enigerlei wijze geïrriteerde, rode, gekneusde of ontstoken huid of huid met littekens.

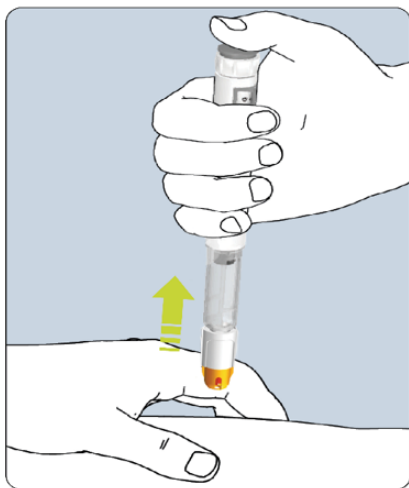


- Houd de pen zo dat het doseervenster en het etiket zichtbaar zijn tijdens de injectie.
- Pak een huidplooi tussen duim en wijsvinger.
- Steek de naald in de huidplooi onder een hoek van 90 graden tot het oranje naaldhoesje niet meer zichtbaar is.



- Druk de drukknop helemaal in tot het "0" merkteken op één lijn staat met de stip in het doseervenster.
- De zachte klikgeluiden stoppen wanneer de injectie is voltooid.
- Blijf op de drukknop drukken terwijl u de naald in uw huid houdt.
- Tel langzaam tot 10. Til de pen niet op of verplaats hem niet tijdens de injectie.
- Als de naald eerder wordt verwijderd, kunt u een stroompje vloeistof uit de punt van de naald zien komen. In dat geval is niet de volledige dosis toegediend.

11

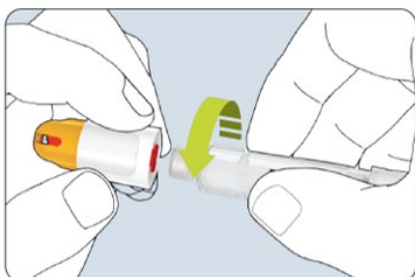


- Verwijder de naald voorzichtig uit de huid door hem recht omhoog te trekken.
- Houd de injectieplaats schoon totdat de kleine injectiewond gesloten is. Breng indien nodig een pleister aan.

Opmerking:

- Het oranje naaldhoesje vergrendelt automatisch en de nu zichtbare rode vergrendelingsindicator bedekt de naald voor uw bescherming. Raadpleeg als dit niet het geval is uw arts of apotheker.
- Nadat u de naald heeft verwijderd, kan mogelijk een klein druppeltje vloeistof op uw huid achterblijven. Dit druppeltje is normaal en betekent niet dat u te weinig heeft geïnjecteerd.

12

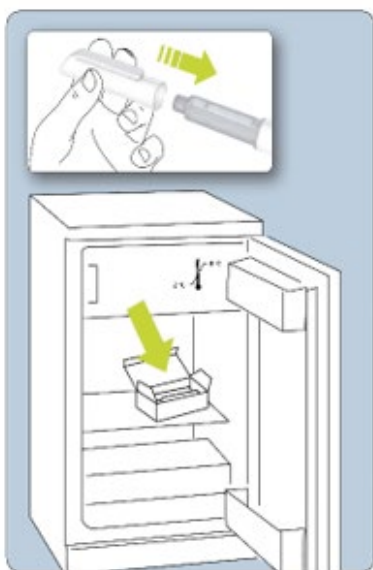


- Draai de pen tegen de klok in en gooi de naald op de juiste manier weg.

Opmerking:

- Zodra de naald is losgeschroefd, bedekt een andere rode vergrendelingsindicator de onderkant van de naald voor extra veiligheid.

13



Opmerking: Plaats de dop weer goed op de pen.

Hergebruik van de pen:

- Uw arts zal u vertellen of u de pen kunt gebruiken voor een tweede injectie. Doe de pen in dit geval terug in de buitenverpakking en bewaar deze in de koelkast voor het volgende gebruik. Gebruik de pen niet als er meer dan 30 dagen zijn verstreken na het eerste gebruik.

Verwijdering van de pen en naald:

- Gooi de pen en naald na gebruik weg volgens de lokale regelgeving of de instructies van uw arts of apotheker.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Besremi 500 microgram/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen ropeginterferon alfa-2b

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Besremi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Besremi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Besremi bevat de werkzame stof ropeginterferon alfa-2b, die tot de categorie geneesmiddelen behoort die interferonen worden genoemd. Interferonen worden geproduceerd door uw immuunsysteem om de groei van kankercellen te blokkeren.

Besremi als monotherapie (behandeling met één geneesmiddel) wordt gebruikt voor de behandeling van polycythaemia vera bij volwassenen. Polycythaemia vera is een vorm van kanker waarbij het beenmerg te veel rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen) produceert.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor ropeginterferon alfa-2b of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een schildklieraandoening die niet goed onder controle kan worden gehouden met geneesmiddelen.
- U heeft ernstige psychische stoornissen of heeft die gehad (zoals depressie of zelfmoordgedachten, of als u geprobeerd heeft zelfmoord te plegen).
- U heeft recent ernstige hartproblemen (zoals een hartaanval of beroerte) gehad.
- U heeft een auto-immuunziekte (zoals reumatoïde artritis, psoriasis of inflammatoire darmziekte) of heeft die gehad.
- U heeft een orgaantransplantatie ondergaan en u gebruikt geneesmiddelen die uw immuunsysteem onderdrukken.
- U gebruikt telbivudine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van hepatitis B-infectie).
- U heeft een gevorderde, ongecontroleerde leveraandoening.
- U heeft een ernstige nieraandoening (waarbij uw nieren werken met minder dan 15% van hun normale vermogen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een schildklieraandoening heeft;
- als u diabetes of een hoge bloeddruk heeft - uw arts kan u vragen om een oogonderzoek te ondergaan;
- als u leverproblemen heeft - uw bloed zal regelmatig onderzocht worden om te controleren hoe uw lever werkt als u onder langdurige behandeling met dit middel bent;
- als u nierproblemen heeft;
- als u psoriasis of andere huidproblemen heeft, omdat ze tijdens de behandeling met dit middel erger kunnen worden.

Als u eenmaal bent begonnen met de behandeling met dit middel, raadpleeg uw arts:

- als u verschijnselen van depressie ontwikkelt (zoals gevoelens van verdriet, neerslachtigheid en zelfmoordgedachten);
- als u tijdens het gebruik van dit middel tekenen van een ernstige allergische reactie krijgt (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos) – als dit het geval is, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen;
- als u verschijnselen ontwikkelt van verkoudheid of een andere luchtweginfectie (zoals ademhalingsmoeilijkheden, hoesten, koorts en pijn op de borst);
- als u veranderingen in uw gezichtsvermogen heeft – u moet dit aan uw arts vertellen en onmiddellijk een oogonderzoek ondergaan. Ernstige oogproblemen kunnen optreden tijdens de behandeling met dit middel. Uw arts zal uw gezichtsvermogen meestal controleren voordat u met uw behandeling begint. Als u een medische aandoening heeft die kan leiden tot oogproblemen, zoals diabetes of hoge bloeddruk, moet uw arts ook tijdens de behandeling uw gezichtsvermogen controleren. Als uw gezichtsvermogen verslechtert, kan uw arts besluiten om uw behandeling te staken.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, kunnen optreden bij interferonen. Bovendien kan een droge mond de tanden en het mondslijmvlies aantasten tijdens langdurige behandeling met dit middel. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig uw tanden laten nakijken.

Het heeft enige tijd nodig om uw individuele optimale dosis van dit middel te bereiken. Uw arts beslist of het noodzakelijk is om u te behandelen met een ander geneesmiddel voor een snellere verlaging van uw bloedwaarden ter voorkoming van bloedstolsels en bloedingen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van dit middel in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Besremi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik dit middel niet als u telbivudine gebruikt (voor de behandeling van hepatitis B), omdat de combinatie van deze geneesmiddelen het risico op perifere neuropathie verhoogt (gevoelloosheid, tintelingen of een branderig gevoel in de armen en benen). Vertel het uw arts als u wordt behandeld met telbivudine.

Vertel het uw arts, vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- theofylline (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om luchtwegaandoeningen zoals astma te behandelen)
- methadon (een geneesmiddel voor de behandeling van pijn of opioïdverslaving)
- vortioxetine of risperidon (geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen)

- geneesmiddelen tegen kanker zoals die de groei van bloedvormende cellen in het beenmerg stoppen of vertragen (bijvoorbeeld hydroxycarbamide)
- geneesmiddelen die werken op het centrale zenuwstelsel om pijn te verlichten, helpen bij het slapen, of een kalmerend effect hebben (bijvoorbeeld morfine, midazolam)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Het effect van dit middel tijdens de zwangerschap is niet bekend. Het gebruik ervan wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts met u bespreken of effectieve anticonceptie moet worden gebruikt tijdens uw behandeling met dit middel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dit middel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Uw arts zal u helpen beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en bedien geen machines als u zich duizelig, slaperig of verward voelt tijdens het gebruik van dit middel.

Besremi bevat benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 5 mg benzylalcohol in elke 0,5 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Vraag uw arts of apotheker om advies:

- als u zwanger bent of borstvoeding geeft;
- als u een lever- of nierziekte heeft.

Dit komt doordat grote hoeveelheden benzylalcohol zich in uw lichaam kunnen ophopen en bijwerkingen kunnen veroorzaken ("metabole acidose" genoemd).

Besremi bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,025 mg polysorbaat 80 in elke 0,5 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Besremi bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosis zal door uw arts individueel worden vastgesteld voor uw aandoening. De gebruikelijke startdoserings van dit middel is elke 2 weken 100 microgram. Uw arts zal vervolgens uw dosis stapsgewijs verhogen en kan uw dosis tijdens de behandeling aanpassen.

Uw arts zal uw startdosis verlagen tot 50 microgram als u ernstige nierproblemen heeft.

Dit geneesmiddel is voor subcutaan gebruik, wat betekent dat het in het weefsel onder uw huid wordt geïnjecteerd. Injecteer niet in een gebied waar de huid geïrriteerd, rood, gekneusd, ontstoken, of met littekens bedekt is.

Als u dit geneesmiddel zelf injecteert, krijgt u duidelijke instructies over hoe u het moet bereiden en injecteren.

Om de overdracht van besmettelijke ziekten te voorkomen, mag u de voorgevulde pen nooit met iemand anders delen, zelfs niet als de naald is vervangen.

Gedetailleerde instructies over het bereiden en injecteren van dit middel zijn te vinden in de gebruiksaanwijzing. Lees deze door voordat u dit middel gaat gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Informeer uw arts zo snel mogelijk.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer de overgeslagen dosis zodra u het zich herinnert. Als er echter meer dan 2 dagen verstreken zijn sinds u de dosis heeft gemist, sla de dosis dan over en injecteer de volgende dosis op het normale moment. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Raadpleeg uw arts of apotheker als u het niet zeker weet.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit middel voordat u met uw arts heeft gesproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens de behandeling met dit middel één van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderingen in uw hartslag (wanneer het hart erg snel en onregelmatig klopt)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- poging tot zelfmoord, gedachten over zelfmoord
- verlies van gezichtsvermogen dat kan worden veroorzaakt door bloedingen in het netvlies (het netvlies is de lichtgevoelige laag in het oog) of door vetophoping in of onder het netvlies

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- verlies van gezichtsvermogen dat kan worden veroorzaakt door beschadiging van het netvlies (zoals verstopping van de bloedvaten in het oog) of de oogzenuw

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- blindheid
- ademhalingsproblemen, zoals kortademigheid, hoesten en pijn op de borst, die veroorzaakt kunnen worden door longinfiltratie (verdichting van longweefsel), longontsteking (longinfectie), pulmonale arteriële hypertensie (hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen brengen) en longfibrose (een longziekte waarbij littekens worden gevormd in het longweefsel)

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- loslaten van het netvlies (u kunt oogproblemen krijgen, waaronder veranderingen in het gezichtsvermogen)

Overige bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- afname van het aantal van een bepaald soort witte bloedcellen (leukocyten genoemd) en cellen die een rol spelen bij de bloedstolling (bloedplaatjes genoemd)
- gewrichts- of spierpijn
- griepachtige verschijnselen, gevoel van vermoeidheid
- bij bloedonderzoek: verhoging van een enzym genaamd gammaglutamyltransferase

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- luchtweginfectie, loopneus of verstopte neus, schimmelinfecties, griep
- afname van het aantal of de grootte van de rode bloedcellen
- toename of afname van de activiteit van de schildklier, toename van het schildklierstimulerend hormoon, ontsteking van de schildklier
- toename van triglyceriden (een soort lipide) in het bloed, verminderde eetlust
- agressief gedrag, zich depressief voelen, zich angstig voelen, problemen met in slaap vallen of in slaap blijven, stemmingswisselingen, ontbreken van lichamelijke energie of motivatie
- hoofdpijn, duizeligheid, verminderde tastzin of zintuiglijke waarneming, zich slaperig voelen, gevoel van tintelingen, prikken
- droge ogen
- beschadiging van de haarvaten (zeer kleine bloedvaten) in het lichaam
- ademhalingsmoeilijkheden
- diarree, misselijkheid, buikpijn of last van de maag, verstopping, droge mond
- leveraandoening, verhoging van bepaalde leverenzymen (blijkend uit bloedonderzoek)
- jeuk, haaruitval, huiduitslag, roodheid van de huid, psoriasis, droge en schilferige huid, acne, verdikking van de buitenste laag van de huid, verhoogde transpiratie
- een aandoening die het syndroom van Sjögren wordt genoemd, waarbij het immuunsysteem van het lichaam klieren aanvalt die vloeistof produceren (zoals de traan- en speekselklieren), artritis, pijn in armen en benen, botpijn, pijnlijke plotseling gespannen spier
- koorts, zwakte, koude rillingen, algemene gezondheidsproblemen, irritatie of roodheid op de injectieplaats, gewichtsverlies
- bij bloedonderzoek: antilichamen die worden geproduceerd door het immuunsysteem van het lichaam, verhoging van het enzym lactaatdehydrogenase

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- infectie en herinfectie met herpes, bacteriële infecties
- verhoogd aantal bloedplaatjes
- auto-immuunziekte van de schildklier, sarcoïdose (gebieden van ontstoken weefsel in verschillende delen van het lichaam)
- diabetes
- paniekaanval, hallucinaties (dingen zien, horen of voelen die er niet zijn), zich gespannen voelen, nerveus zijn, gebrek aan interesse in activiteiten, nachtmerrie, prikkelbaarheid, verwardheid
- schade aan het zenuwstelsel, migraine, psychische stoornis (toestand van veranderingen in denken, emotie of gedrag), stoornissen van zicht of tastzin, trillende handen
- oogaandoening, eczeem op de oogleden
- gehoorverlies, oorsuizen (tinnitus), draaierig gevoel (vertigo)
- hartaandoeningen, zoals hartblok (een stoornis in de elektrische activiteit van het hart), bloedstolsels in de bloedvaten van het hart, lekkage van de aortaklep
- hoge bloeddruk, verminderde bloedtoevoer naar bepaalde delen van het lichaam, hematoom (bloeduitstorting onder de huid), plotselinge roodheid
- ontsteking van longweefsel, hoesten, bloedneus, keelpijn
- maagontsteking, buikwandaandoening, darmgas, spijsverteringsklachten, pijnlijk slikken, bloedend tandvlees
- ontsteking van de lever, schade aan de lever, vergrote lever
- gevoeligheid voor zonlicht, schilfering van de huid, nagelaandoening

- spierzwakte, nekpijn, liespijn
- blaasontsteking, pijnlijk urineren, verhoogde behoefte om te urineren, niet kunnen urineren
- seksuele problemen
- pijn of jeuk op de injectieplaats, gevoeligheid voor weersveranderingen
- niet-acute porfyrie (een leveraandoening waarbij stoffen die porfyrynes worden genoemd zich ophopen in de huid en lokale huidbeschadiging veroorzaken, zoals uitslag, blaren, zweren of ongemak, bij blootstelling aan de zon)
- bij bloedonderzoek: toename van urinezuur, antilichamen geproduceerd door het immuunsysteem van het lichaam tegen rode bloedcellen

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen met episoden van verdriet en opwindings), manie (extreme opwindings of onredelijk enthousiasme)
- cardiomyopathie (ziekten die de hartspier beïnvloeden), angina pectoris (ernstige pijn op de borst als gevolg van verstopping van de hartvaten)
- leverfalen

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- idiopathische of trombotische trombocytopenische purpura (verhoogd voorkomen van bloedingen, verminderd aantal bloedplaatjes, bloedarmoede en extreme zwakte)
- myocardiale ischemie (verminderde bloedtoevoer naar de hartspier)

Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een zeldzame ziekte die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen, gehoor en huidpigmentatie), ernstige allergische reactie
- verkleuring van de huid
- tand- en tandvleesaandoeningen, verkleuring van de tong

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de buitenverpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Na opening: de voorgevulde pen mag maximaal 30 dagen worden bewaard in de koelkast (2 °C – 8 °C) als deze in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht wordt bewaard met de pendop erop.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de voorgevulde pen beschadigd lijkt, de oplossing troebel is, deeltjes of vlokken bevat, of een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ropeginterferon alfa-2b.
- Elke voorgevulde pen met 0,5 ml oplossing bevat 500 microgram ropeginterferon alfa-2b, zoals gemeten op proteïnebasis, overeenkomend met 1.000 microgram/ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, polysorbaat 80, benzylalcohol, watervrij natriumacetaat, ijszijn en water voor injecties. Voor benzylalcohol, polysorbaat 80 en natrium, zie rubriek 2 "Besremi bevat benzylalcohol", "Besremi bevat polysorbaat 80" en "Besremi bevat natrium".

Hoe ziet Besremi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Besremi wordt geleverd als een oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde pen. Elke voorgevulde pen bevat 0,5 ml oplossing. Het is verkrijgbaar in verpakkingen met:

- 1 voorgevulde pen en 2 injectienaalden (type: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wenen
Oostenrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik

Lees deze bijsluiter zorgvuldig voordat u de Besremi 500 microgram voorgevulde pen gaat gebruiken. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts of apotheker zal u laten zien hoe u de pen moet gebruiken.

De Besremi 500 microgram voorgevulde pen kan worden gebruikt om doses van 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 en 500 microgram te injecteren. Dezelfde pen kan twee keer worden gebruikt, zolang de som van de twee doses niet groter is dan 500 microgram.

Uw arts zal u de dosis vertellen die u nodig heeft. Noteer de datum van injectie en de dosis volgens de instructies van uw arts.

Bewaar de pen in de buitenverpakking in de koelkast.

Haal de pen 15 minuten voor de injectie uit de koelkast om hem op kamertemperatuur te laten komen.

Gebruik een rustige en goed verlichte ruimte voor de injectie.

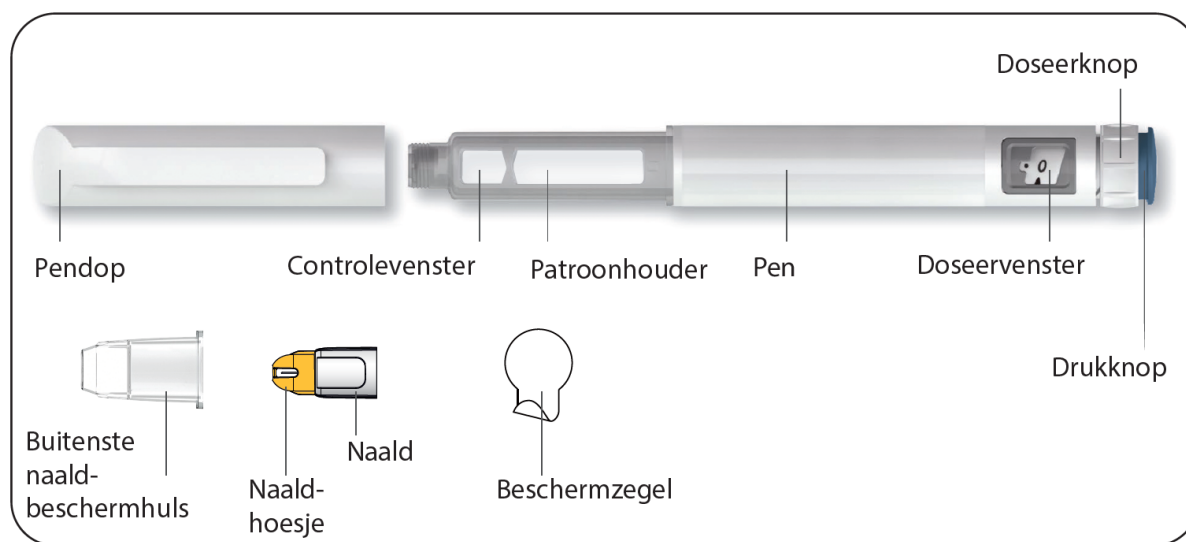
Voor uw injectie heeft u het volgende nodig:

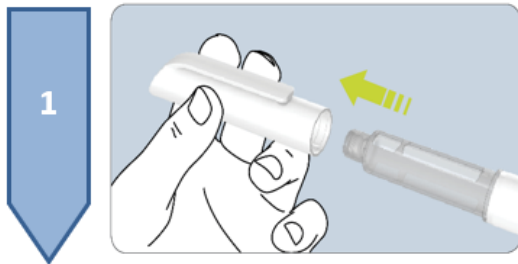
- Besremi voorgevulde pen
- Naald (type: mylife AutoProtect PRO 29G × 8 mm)
- Alcoholdoekje (niet meegeleverd)
- Optioneel: pleister (niet meegeleverd)

De Besremi voorgevulde pen wordt geleverd met twee naalden. Gebruik altijd een nieuwe naald voor elke injectie.

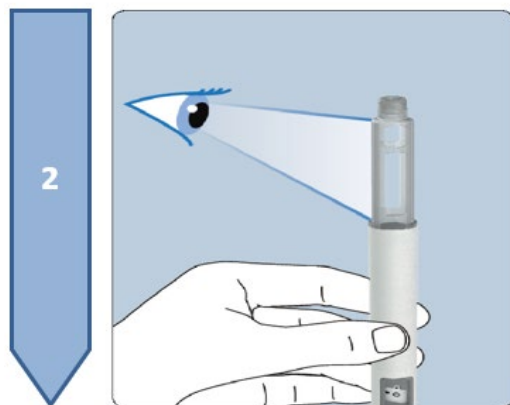
Gebruik de pen niet als deze beschadigd lijkt. Als u op enig moment tijdens het gebruik van de pen denkt dat u hem beschadigd heeft (bijvoorbeeld door hem te laten vallen of door te veel kracht gebruikt te hebben), gebruik de pen dan niet meer. Neem een nieuwe pen en begin opnieuw.

Beschrijving van de Besremi 500 microgram voorgevulde pen

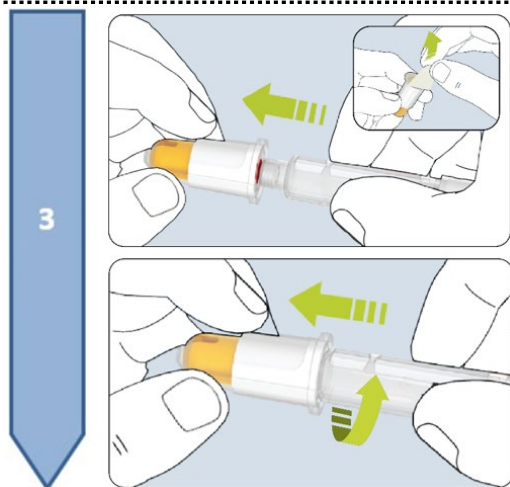




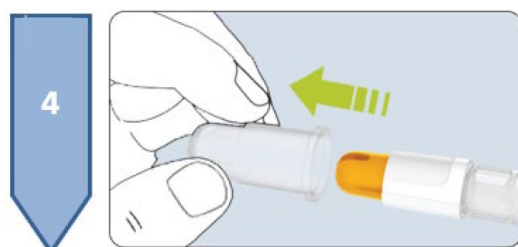
- Was uw handen voordat u Besremi gebruikt.
- Controleer of de vervaldatum niet overschreden is.
- Verwijder de dop van de pen.



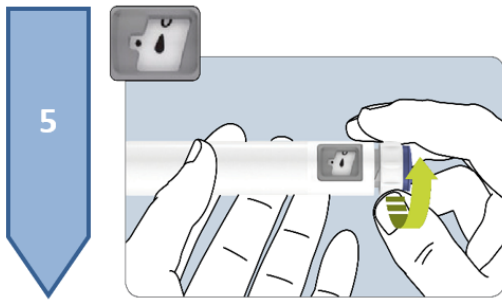
- Controleer de oplossing via de controlevensters aan de zijkanten van de patroonhouder.
- Gebruik de pen niet als u merkt dat de oplossing troebel is, deeltjes of vlokken bevat, of een andere kleur heeft dan kleurloos tot lichtgeel.



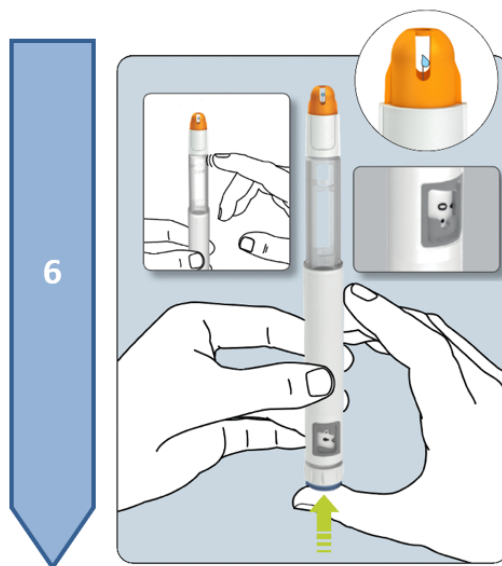
- Neem een nieuwe naald en verwijder het beschermzegel.
- Houd de pen recht en centraal op de naald geplaatst om te voorkomen dat deze kromtrekt of buigt.
- Zorg ervoor dat deze stevig vastzit.
- Schroef de naald op de pen door de pen met zachte druk met de klok mee te draaien tot hij stopt.



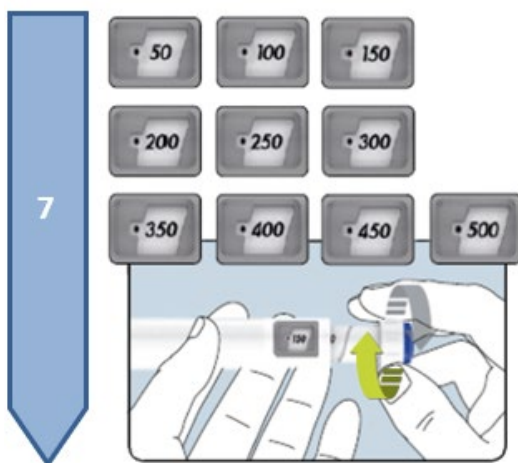
- Verwijder de buitenste naaldbeschermhuls van de naald.
- Plaats de buitenste naaldbeschermhuls niet terug op de naald totdat u het geneesmiddel heeft geïnjecteerd. Raak de naaldpunt nooit aan.
- Als u uw Besremi 500 microgram voorgevulde pen eenmaal eerder heeft gebruikt en deze een tweede keer gebruikt, ga dan verder met stap 7.
- Als u deze pen voor de eerste keer gebruikt, ga dan verder met de voorbereiding van de pen in stap 5.



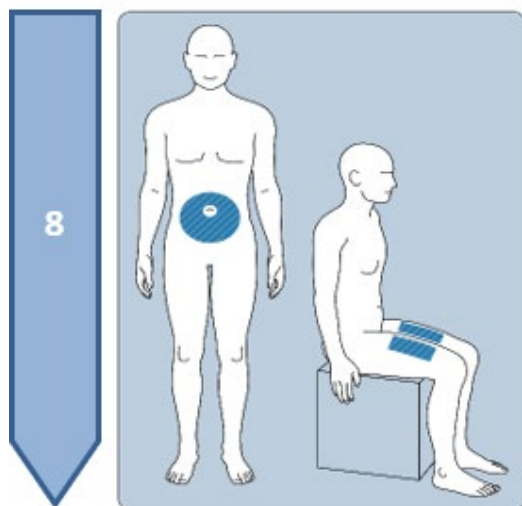
- Als u uw pen voor de eerste keer gebruikt, bereidt u de pen voor injectie voor door de doseerknop te draaien totdat u het icoon van een "druppel" en de stip in het venster ziet. Het icoon van een "druppel" moet op één lijn staan met de stip in het doseervenster.



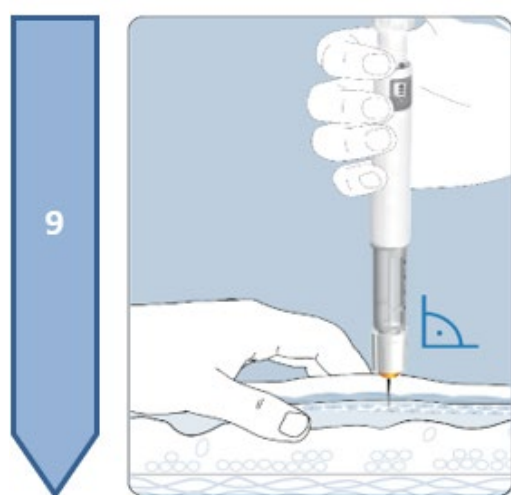
- Houd de pen met de naald naar boven gericht en zorg ervoor dat het doseervenster naar u is gericht.
- Richt niet op uw gezicht of op het gezicht van iemand anders.
- Tik voorzichtig met uw vingers op de pen (patroonhouder) om eventuele luchtbelletjes naar de bovenkant van de patroonhouder te laten stijgen.
- Druk met uw duim op de drukknop tot het "0" merkteken op één lijn staat met de stip in het doseervenster.
- U ziet dat het venster verandert tussen het "druppel"-icoon en het "0"-merkteken en u hoort zacht klikken wanneer de knop beweegt.
- Als u door de opening bovenaan het oranje naaldhoesje kijkt, moet u een druppeltje vloeistof aan de naaldpunt zien verschijnen.
- Als u geen druppeltje aan de naaldpunt ziet, herhaalt u de stappen 5 en 6 maximaal zes keer totdat er een druppeltje verschijnt.
- Vraag uw arts of apotheker om advies als u het druppeltje na de zevende keer nog niet ziet.



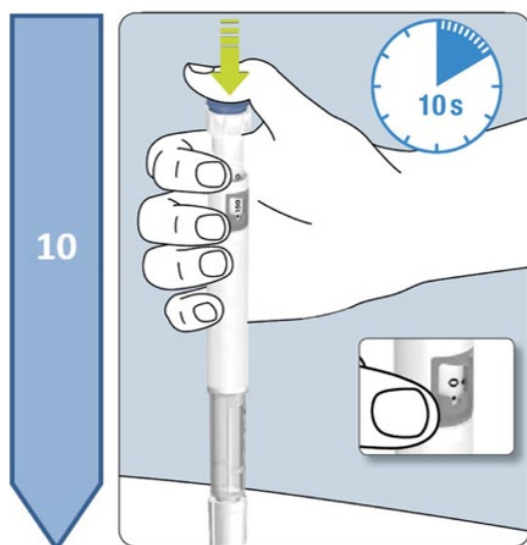
- Stel de dosis in die uw arts u heeft aanbevolen door aan de doseerknop te draaien tot de voorgeschreven dosis zichtbaar is. De geselecteerde dosis moet op één lijn staan met de stip in het doseervenster. Corrigeer indien nodig de dosis door de doseerknop omhoog en omlaag te draaien.
- Als u de vereiste dosis niet kunt instellen door aan de doseerknop te draaien, heeft uw pen mogelijk niet voldoende medicijn over. Oefen geen verdere kracht uit. Neem in plaats daarvan een nieuwe pen.



- Desinfecteer vóór de injectie uw huid in het gebied van de injectie met een alcoholdoekje.
- Laat het gebied drogen voordat u het geneesmiddel injecteert.
- U moet het geneesmiddel subcutaan (onder de huid) injecteren. Uw arts zal u vertellen waar u het moet injecteren. Mogelijke injectieplaatsen zijn de buik (meer dan vijf centimeter van de navel) of de dij.
- Als u twee pennen nodig heeft, gebruik dan voor elke pen een andere injectieplaats (bijv. de rechter- en linkerkant van de buik of de rechter- en linkerdijs).
- Injecteer niet in op enigerlei wijze geïrriteerde, rode, gekneusde of ontstoken huid of huid met littekens.

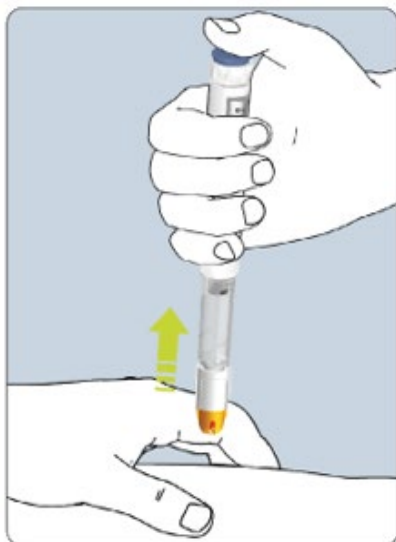


- Houd de pen zo dat het doseervenster en het etiket zichtbaar zijn tijdens de injectie.
- Pak een huidplooi tussen duim en wijsvinger.
- Steek de naald in de huidplooi onder een hoek van 90 graden tot het oranje naaldhoesje niet meer zichtbaar is.



- Druk de drukknop helemaal in tot het "0" merkteken op één lijn staat met de stip in het doseervenster.
- De zachte klikgeluiden stoppen wanneer de injectie is voltooid.
- Blijf op de drukknop drukken terwijl u de naald in uw huid houdt.
- Tel langzaam tot 10. Til de pen niet op of verplaats hem niet tijdens de injectie.
- Als de naald eerder wordt verwijderd, kunt u een stroompje vloeistof uit de punt van de naald zien komen. In dat geval is niet de volledige dosis toegediend.

11

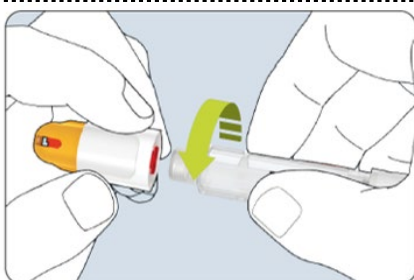


- Verwijder de naald voorzichtig uit de huid door hem recht omhoog te trekken.
- Houd de injectieplaats schoon totdat de kleine injectiewond gesloten is. Breng indien nodig een pleister aan.

Opmerking:

- Het oranje naaldhoesje vergrendelt automatisch en de nu zichtbare rode vergrendelingsindicator bedekt de naald voor uw bescherming. Raadpleeg als dit niet het geval is uw arts of apotheker.
- Nadat u de naald heeft verwijderd, kan mogelijk een klein druppeltje vloeistof op uw huid achterblijven. Dit druppeltje is normaal en betekent niet dat u te weinig heeft geïnjecteerd.

12

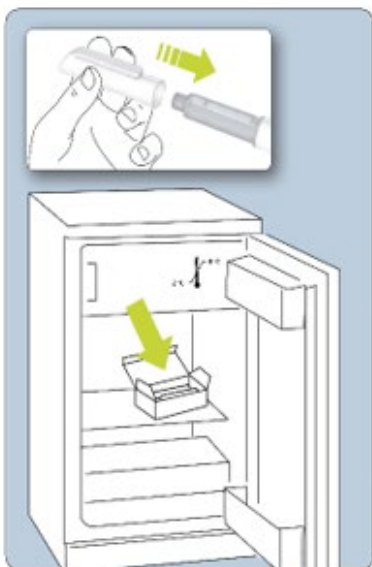


- Draai de pen tegen de klok in en gooi de naald op de juiste manier weg.

Opmerking:

- Zodra de naald is losgeschroefd, bedekt een andere rode vergrendelingsindicator de onderkant van de naald voor extra veiligheid.

13



Opmerking: Plaats de dop weer goed op de pen.

Hergebruik van de pen:

- Uw arts zal u vertellen of u de pen kunt gebruiken voor een tweede injectie. Doe de pen in dit geval terug in de buitenverpakking en bewaar deze in de koelkast voor het volgende gebruik. Gebruik de pen niet als er meer dan 30 dagen zijn verstreken na het eerste gebruik.

Verwijdering van de pen en naald:

- Gooi de pen en naald na gebruik weg volgens de lokale regelgeving of de instructies van uw arts of apotheker.