

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia
Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia com 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de ropeginterferão alfa-2b, conforme medido numa base proteica, correspondente a 500 microgramas/ml.

Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia com 0,5 ml de solução contém 500 microgramas de ropeginterferão alfa-2b, conforme medido numa base proteica, correspondente a 1000 microgramas/ml.

A concentração indica a quantidade da metade com interferão alfa-2b do ropeginterferão alfa-2b sem considerar a pegilação.

O ropeginterferão alfa-2b é um conjugado covalente da proteína interferão alfa-2b produzido em células de *Escherichia coli* através de tecnologia de ADN recombinante, com uma metade de metoxipolietilenoglicol (mPEG).

A potência deste medicamento não deve ser comparada à de outras proteínas pegiladas ou não pegiladas da mesma classe terapêutica (ver secção 5.1).

Excipiente com efeito conhecido

Cada caneta pré-cheia contém 10 mg de álcool benzílico por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (injetável).

Solução límpida, incolor a amarela pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Besremi é indicado para o tratamento em monoterapia da policitemia vera sem esplenomegalia sintomática em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico experiente no tratamento da doença.

Posologia

Fase de titulação

A dose é titulada individualmente com uma dose inicial recomendada de 100 microgramas (ou 50 microgramas em doentes sob outra terapia citorrredutora). A dose deve ser gradualmente aumentada em 50 microgramas a cada duas semanas (paralelamente, a outra terapia citorrredutora deve ser gradualmente diminuída, conforme for adequado) até a estabilização dos parâmetros hematológicos ser obtida (hematócrito < 45%, plaquetas < 400 x 10⁹/l e leucócitos < 10 x 10⁹/l). A dose única máxima recomendada é de 500 microgramas injetados a cada duas semanas. Poderá ser necessária uma flebotomia como tratamento de resgate para normalizar a hiperviscosidade do sangue.

Fase de manutenção

A dose em que a estabilização dos parâmetros hematológicos é obtida deve ser mantida num intervalo de administração de duas semanas durante pelo menos 1,5 anos. Após esse período, a dose pode ser adaptada e/ou o intervalo de administração prolongado até um intervalo de quatro semanas, conforme for adequado para o doente.

Caso se desenvolvam acontecimentos adversos durante a terapêutica, a dose administrada deve ser reduzida ou o tratamento deve ser temporariamente descontinuado até os acontecimentos adversos diminuírem; além disso, o tratamento deve ser reiniciado com uma dose mais baixa do que a dose que causou os acontecimentos adversos.

Caso se observe um aumento dos parâmetros hematológicos (hematócrito, plaquetas, leucócitos), a dose e/ou os intervalos posológicos têm de ser adaptados individualmente.

Populações especiais

Compromisso hepático

Em doentes com cirrose compensada (ou seja, Child-Pugh A), outro medicamento com interferão alfa pegilado (interferão alfa-2a pegilado) foi demonstrado como sendo seguro. Não é necessário ajuste da dose de ropeginterferão alfa-2b em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro.

A utilização de interferão alfa não foi avaliada em doentes com cirrose descompensada (ou seja, Child-Pugh B ou C) e é contraindicada nestes doentes (ver secção 4.3).

Foram observados níveis aumentados de enzimas hepáticas nos doentes tratados com ropeginterferão alfa-2b. Quando o aumento dos níveis das enzimas hepáticas for progressivo e persistente, a dose deve ser reduzida. Se o aumento das enzimas hepáticas for progressivo e clinicamente significativo, apesar da redução da dose, ou se existir evidência de descompensação hepática, a terapêutica deve ser descontinuada (ver secção 4.4).

Compromisso renal

O perfil farmacocinético de outros medicamentos com interferão alfa (interferão alfa-2a pegilado e interferão alfa-2b pegilado) foi avaliado em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Não é necessário ajuste da dose para o ropeginterferão alfa-2b em doentes adultos com compromisso renal ligeiro (TFG de 60 ml/min–89 ml/min) ou moderado (TFG de 30 ml/min–59 ml/min). Em doentes com compromisso renal grave (TFG de 15 ml/min–29 ml/min), recomenda-se uma dose inicial reduzida de 50 microgramas de ropeginterferão alfa-2b. O ropeginterferão alfa-2b é contraindicado em doentes com doença renal em estadio final (TFG < 15 ml/min) (ver secção 4.3).

Idosos

Não são necessários ajustes na dose recomendada de ropeginterferão alfa-2b quando se inicia a terapêutica em doentes idosos (ver secção 5.2).

Doentes obesos ou abaixo do peso

O perfil farmacocinético do ropeginterferão alfa-2b não foi determinado em doentes obesos e abaixo do peso. Não é possível fazer qualquer recomendação de ajuste da dose do ropeginterferão alfa-2b nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Besremi em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.4).

Modo de administração

Para uso subcutâneo. O medicamento destina-se ao tratamento a longo prazo e pode ser administrado por um médico, um enfermeiro, um familiar ou o doente desde que tenham recebido formação na administração de injeções subcutâneas com a caneta pré-cheia. Devem ser seguidas as instruções de utilização do folheto informativo.

O local de injeção recomendado é a pele abdominal à volta, mas não a menos de 5 cm, do umbigo ou da coxa. Não injete numa área onde a pele esteja irritada, vermelha, com equimoses, infetada ou com cicatrizes. A caneta pode ser ajustada de modo a administrar doses em intervalos de 50 microgramas numa amplitude de 50 a 250 microgramas ou de 50 a 500 microgramas.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Doença tiroideia preexistente, exceto se puder ser controlada com tratamento convencional
- Existência, ou antecedentes, de doenças do foro psiquiátrico graves, sobretudo depressão grave, ideação suicida ou tentativa de suicídio
- Doença cardiovascular grave preexistente (ou seja, hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva [\geq classe 2 NYHA], arritmia cardíaca grave, estenose significativa das artérias coronárias, angina instável) ou acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio recentes
- Antecedentes ou presença de doença autoimune
- Transplantados imunossuprimidos
- Combinação com telbivudina (ver secção 4.5)
- Cirrose hepática descompensada (Child-Pugh B ou C)
- Estádio final de doença renal (TFG < 15 ml/min)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Fase de titulação de dose

A posologia recomendada para a fase de titulação do ropeginterferão alfa-2b (ver secção 4.2) resulta num tempo prolongado para atingir a dose óptima individual em comparação com a hidroxycarbamida. Num estudo clínico em policitemia vera, a fase final média de titulação individual para o ropeginterferão alfa-2b foi atingida após aproximadamente 3,7 meses, enquanto que para a hidroxycarbamida, foi de aproximadamente após 2,6 meses de tratamento. Assim, outros produtos (por exemplo, hidroxycarbamida) podem ser preferíveis para os doentes nos quais é necessário obter mais cedo uma redução na elevada contagem sanguínea, de forma a prevenir trombose e hemorragia.

Durante a fase de titulação, a eficácia para reduzir o risco cardiovascular e tromboembólico da doença subjacente pode não ficar totalmente estabelecida. Os doentes devem ser monitorizados de perto, particularmente durante a fase de titulação; a contagem sanguínea completa, incluindo a determinação do nível de hematócrito e a contagem de leucócitos e de plaquetas, deve ser realizada regularmente, mesmo após a dose ótima individual ter sido determinada. Pode vir a ser necessária uma flebotomia como tratamento de resgate para normalizar a hiperviscosidade sanguínea.

Sistema endócrino

Antes da terapêutica com ropeginterferão alfa-2b, qualquer doença tiroideia preexistente tem de ser tratada e controlada com terapêutica convencional (ver secção 4.3). Doentes que desenvolvam sintomas indicativos de disfunção da tiroide durante a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b devem ser avaliados em relação aos níveis de hormona estimulante da tiroide (TSH). Se os níveis de TSH puderem ser controlados dentro do intervalo normal, é possível continuar a terapêutica.

Foi observada diabetes mellitus com outros medicamentos com interferão alfa (ver secção 4.8). Doentes com esta condição que não possam ser eficazmente controlados por medicamentos não devem iniciar a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b. Doentes que desenvolvam esta condição durante o tratamento e não possam ser controlados por medicamentos devem descontinuar a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b.

Sistema nervoso central (SNC)

Foram observados efeitos no SNC, particularmente depressão, em alguns doentes tratados com ropeginterferão alfa-2b durante o programa de desenvolvimento clínico (ver secção 4.8). Foram observados com outros medicamentos com interferão alfa outros efeitos no SNC, incluindo ideação suicida, tentativa de suicídio, agressão, doença bipolar, mania e confusão. Os doentes devem ser monitorizados atentamente em relação a sintomas de doenças do foro psiquiátrico, devendo o médico responsável considerar o controlo terapêutico caso tais sintomas surjam. Se os sintomas psiquiátricos se agravarem, recomenda-se a descontinuação da terapêutica com ropeginterferão alfa-2b. O ropeginterferão alfa-2b não pode ser administrado a doentes com antecedentes ou que apresentem atualmente doenças do foro psiquiátrico graves, sobretudo depressão grave, ideação suicida, ou tentativa de suicídio (ver secção 4.3).

Sistema cardiovascular

Efeitos cardíacos, que incluem cardiomiopatia, enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular e doença isquémica das artérias coronárias foram associados ao tratamento com interferão alfa (ver secção 4.8). Doentes com doenças cardiovasculares preexistentes ou com antecedentes destas doenças devem ser atentamente monitorizados durante a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b. Este medicamento é contraindicado em doentes com doença cardiovascular grave preexistente ou em doentes que tenham recentemente sofrido um acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio (ver secção 4.3).

Sistema respiratório

Foram raramente observadas doenças respiratórias tais como infiltração pulmonar, pneumonite, pneumonia, ou hipertensão arterial pulmonar em doentes tratados com interferão alfa (ver secção 4.8). Os doentes que desenvolvam sintomas respiratórios devem ser monitorizados atentamente e, se necessário, a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b deverá ser descontinuada.

Sistema visual

Foram raramente observadas doenças oculares graves, tais como retinopatia, hemorragia da retina, exsudado da retina, descolamento da retina e oclusão de artéria ou veia da retina, que podem resultar em cegueira, em doentes tratados com interferão alfa (ver secção 4.8). Os doentes devem ser submetidos a exames oculares antes e durante a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b, especialmente doentes com retinopatia associada a doença, como a diabetes mellitus ou a hipertensão.

Qualquer doente que apresente diminuição ou perda de visão ou que tenha outros sintomas oculares deve ser imediatamente sujeito a exame oftalmológico. A descontinuação do ropeginterferão alfa-2b deve ser considerada em doentes que desenvolvam novas doenças oculares ou que apresentem agravamento de doenças oculares existentes.

Hipersensibilidade aguda

Foram raramente observadas reações de hipersensibilidade agudas graves (p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição, anafilaxia) com outros medicamentos com interferão alfa. Se isto ocorrer, a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b tem de ser descontinuada e tem de ser imediatamente instituída uma terapêutica médica adequada. Erupções cutâneas transitórias não requerem interrupção do tratamento.

Função hepática

A terapêutica com interferão alfa tem sido associada a hepatotoxicidade caracterizada por aumentos potencialmente significativos das enzimas hepáticas. Foi notificada insuficiência hepática em doentes infectados pelo vírus da hepatite C tratados com outros medicamentos contendo interferão alfa (ver secção 4.8).

Foram observados aumentos nos níveis de ALT (≥ 3 vezes o limite superior normal), AST (≥ 3 vezes o limite superior normal), GGT (≥ 3 vezes o limite superior normal) e bilirrubina (> 2 vezes o limite superior normal) nos doentes tratados com ropeginterferão alfa-2b. Estes aumentos foram geralmente transitórios e ocorreram durante o primeiro ano de tratamento.

Foram notificadas doenças hepáticas em doentes após terapêutica prolongada com ropeginterferão alfa-2b (ver secção 4.8). As enzimas hepáticas e a função hepática devem ser regularmente controladas em doentes com terapêutica prolongada com ropeginterferão alfa-2b. O tratamento com ropeginterferão alfa-2b deve ser descontinuado quando, apesar da redução da dose, o aumento das enzimas hepáticas for progressivo e clinicamente significativo. Em doentes que desenvolvam evidências de descompensação hepática durante o tratamento, o ropeginterferão alfa-2b deve ser descontinuado. O ropeginterferão alfa-2b é contra-indicado em doentes com cirrose hepática descompensada (ver secção 4.3).

Função renal

Independentemente da dose inicial ou do grau de compromisso renal, os doentes devem ser monitorizados. Se a função renal diminuir durante o tratamento, a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b deve ser descontinuada. O ropeginterferão alfa-2b é contra-indicado em doentes com doença renal em estadió final (ver secção 4.3).

Doenças dentárias e periodontais

Foram notificadas doenças dentárias e periodontais, que podem levar à perda de dentes, com outros medicamentos com interferão alfa (ver secção 4.8). Além disso, a boca seca pode ter um efeito deletério nos dentes e nas membranas mucosas bucais durante o tratamento a longo prazo com ropeginterferão alfa-2b. Os doentes devem escovar os dentes minuciosamente duas vezes por dia e serem regularmente submetidos a exames dentários.

Doenças cutâneas

A utilização de ropeginterferão alfa-2b está associada a doenças cutâneas (prurido, alopecia, erupção cutânea, eritema, psoríase, xeroderma, dermatite acneiforme, hiperqueratose, hiperidrose). Em caso de aparecimento ou agravamento destas doenças cutâneas, a paragem do tratamento tem de ser considerada.

Excipientes

Besremi contém álcool benzílico.

É necessário ter cuidado ao usar volumes elevados e apenas se necessário, especialmente em doentes com compromisso hepático ou renal devido ao risco de acumulação e à toxicidade (acidose metabólica).

Besremi contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Considera-se que as enzimas do catabolismo proteico estão envolvidas no metabolismo do ropeginterferão alfa-2b. O envolvimento de proteínas de transporte na absorção, na distribuição e na eliminação do ropeginterferão alfa-2b não é conhecido. Foi demonstrado que o interferão alfa influencia a atividade das isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 (CYP).

Não foram realizados estudos de interação com o ropeginterferão alfa-2b.

Estudos de interação de outros medicamentos com interferão alfa pegilado

A coadministração de interferão alfa-2^a pegilado com telbivudina em doentes com hepatite B aumentou o risco de desenvolvimento de neuropatia periférica. Uma terapêutica combinada de telbivudina com ropeginterferão alfa-2b é contraindicada (ver secção 4.3).

A administração de 180 microgramas de interferão alfa-2^a pegilado uma vez por semana durante 4 semanas a indivíduos saudáveis do sexo masculino não demonstrou ter qualquer efeito sobre os perfis farmacocinéticos da mefenitoína, dapsona, debrisoquina e tolbutamida, o que sugere que o interferão alfa-2^a pegilado não tem qualquer efeito na atividade metabólica *in vivo* das isoenzimas 3^a, 2C9, 2C19 e 2D6 do citocromo P450 (CYP). No mesmo estudo, foi observado um aumento de 25% na AUC da teofilina (substrato do CYP1A2), demonstrando que o interferão alfa-2^a pegilado é um inibidor da atividade do CYP1A2.

A coadministração do interferão alfa-2b pegilado não demonstrou interação significativa com a tolbutamida (substrato do CYP2C9), o midazolam (substrato do CYP3A4) e a dapsona (substrato da N-acetiltransferase), e aumentou ligeiramente a exposição da cafeína (substrato do CYP1A2) e desipramina (substrato do CYP2D6).

Por conseguinte, deve ter-se cuidado aquando da coadministração de ropeginterferão alfa-2b com substratos do CYP1A2, principalmente aqueles que têm uma estreita margem terapêutica, como a teofilina ou a metadona. De igual modo, recomenda-se cuidado com substratos do CYP2D6 (p. ex., vortioxetina, risperidona) combinados com ropeginterferão alfa-2b. O ropeginterferão alfa-2b pode inibir a atividade da CYP1A2 e CYP2D6 e aumentar, por conseguinte, as concentrações sanguíneas destes medicamentos.

Não devem ser necessárias adaptações da dose de ropeginterferão alfa-2b quando é administrado concomitantemente com medicamentos metabolizados através do CYP2C9/19, CYP3A4 ou por N-acetiltransferase.

Deve ter-se precaução ao administrar o ropeginterferão alfa-2b combinado com outros agentes potencialmente mielossuppressores/quimioterápicos.

Narcóticos, hipnóticos ou sedativos têm de ser administrados com cuidado quando utilizados concomitantemente com o ropeginterferão alfa-2b.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ropeginterferão alfa-2b, exceto se o contrário tiver sido discutido com o médico.

Gravidez

Não existem dados, ou os dados são limitados, sobre a utilização de interferão alfa em mulheres grávidas.

Estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como o ropeginterferão alfa-2b pode ter o mesmo efeito, Besremi não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o ropeginterferão alfa-2b é excretado no leite humano. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão em relação à descontinuação da amamentação ou à descontinuação/abstenção da terapêutica Besremi, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e os benefícios terapêuticos para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da terapêutica com ropeginterferão alfa-2b na fertilidade de mulheres e de homens.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Besremi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Doentes que sintam tonturas, sonolência ou alucinações (ver secção 4.8) durante a terapêutica com Besremi devem evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são leucopenia (20,2%), trombocitopenia (18,5%), artralgia (13,5%), fadiga (12,4%), aumento da gama-glutamyltransferase (11,2%), síndrome de tipo gripal (11,2%), mialgia (10,7%), anemia (9,6%), aumento da alanina aminotransferase (8,4%), neutropenia (7,9%), pirexia (7,9%), aumento da aspartato aminotransferase (7,3%), prurido (6,8%), dor nas extremidades (6,7%), alopecia (6,7%), cefaleias (6,2%), diarreia (5,7%), reação no local de injeção (5,6%), arrepios (5,1%) e tonturas (5,1%).

As reações adversas graves são a depressão (1,1%), fibrilhação auricular (1,1%) e transtorno de stress agudo (0,6%).

Lista de reações adversas em tabela

Foram notificadas as seguintes reações adversas relacionadas com o tratamento com ropeginterferão alfa-2b em estudos clínicos realizados em 178 doentes com policitemia vera. As reações adversas são mencionadas por classe de sistema de órgãos e por frequência [muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)].

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	<i>frequentes</i>	infeção do trato respiratório, influenza, rinite, infeção fúngica cutânea

	<i>pouco frequentes</i>	herpes oral, herpes zóster, candidíase oral, sinusite, candidíase esofágica, infecção micótica vulvovaginal, hordéolo, onicomicose
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>muito frequentes</i>	leucopenia, trombocitopenia
	<i>frequentes</i>	pancitopenia, neutropenia, anemia
Doenças do sistema imunitário	<i>pouco frequentes</i>	sarcoidose
	<i>muito raras</i>	púrpura trombocitopénica idiopática ou trombótica [#]
	<i>desconhecidos</i>	doença de Vogt-Koyanagi-Harada [#] , reações de hipersensibilidade aguda ^{#**}
Doenças endócrinas	<i>frequentes</i>	hipotireoidismo, hipertireoidismo, tiroidite
	<i>pouco frequentes</i>	doença de Basedow, diabetes mellitus [#]
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>frequentes</i>	hipertrigliceridemia, diminuição do apetite
Doenças do foro psiquiátrico	<i>frequentes</i>	depressão, agressão [#] , insónias, ansiedade, humor alterado, mudanças de humor, perturbações do humor
	<i>pouco frequentes</i>	tentativa de suicídio [#] , ideação suicida [#] , estado de confusão [#] , transtorno do stress agudo, alucinações, perturbações emocionais, nervosismo, pesadelos, irritabilidade
	<i>raros</i>	doença bipolar [#] , mania [#]
Doenças do sistema nervoso	<i>frequentes</i>	cefaleias, tonturas, hipoestesia, sonolência, parestesia
	<i>pouco frequentes</i>	polineuropatia, neuropatia motora periférica, radiculopatia, cefaleias, compromisso mental, tremores, aura
Afeções oculares	<i>frequentes</i>	secura ocular
	<i>pouco frequentes</i>	hemorragia da retina [#] , exsudado da retina [#] , alterações visuais, redução da acuidade visual, visão turva, desconforto ocular, eczema palpebral
	<i>raros</i>	retinopatia [#] , neuropatia ótica [#] , oclusão de artéria da retina [#] , oclusão de veia da retina [#]
	<i>muito raras</i>	cegueira [#]
	<i>desconhecido</i>	descolamento da retina [#]
Afeções do ouvido e do labirinto	<i>pouco frequentes</i>	surdez, tinido, vertigens
Cardiopatias	<i>frequentes</i>	fibrilhação auricular
	<i>pouco frequentes</i>	enfarte do miocárdio [#] , bloqueio auriculoventricular, trombo intracardíaco, incompetência da válvula aórtica, doença cardiovascular
	<i>raros</i>	cardiomiopatia [#] , angina de peito [#]
	<i>muito raras</i>	isquemia do miocárdio [#]
Vasculopatias	<i>frequentes</i>	microangiopatia
	<i>pouco frequentes</i>	fenómeno de Raynaud, hipertensão, hematoma, rubores
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>frequentes</i>	dispneia
	<i>pouco frequentes</i>	pneumonite, tosse, epistaxe, dor de garganta
	<i>muito raras</i>	infiltração pulmonar [#]

	<i>desconhecido</i>	fibrose pulmonar [#] , pneumonia [#] , hipertensão arterial pulmonar ^{#*}
Doenças gastrointestinais	<i>frequentes</i>	diarreia, náuseas, dor abdominal, obstipação, distensão abdominal, boca seca
	<i>pouco frequentes</i>	gastrite, distúrbios da parede abdominal, flatulência, defecações frequentes, odinofagia, sangramento gengival
	<i>desconhecido</i>	distúrbios dentários [#] , doença periodontal [#]
Afeções hepatobiliares	<i>muito frequentes</i>	aumento da gama-glutamyltransferase
	<i>frequentes</i>	distúrbios hepáticos, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento do nível sanguíneo da fosfatase alcalina
	<i>pouco frequentes</i>	hepatotoxicidade, hepatite tóxica, hepatomegalia, porfíria não aguda
	<i>raros</i>	insuficiência hepática [#]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>frequentes</i>	prurido, alopecia, erupção cutânea, eritema, psoríase, xeroderma, dermatite acneiforme, hiperqueratose, hiperidrose, pele seca
	<i>pouco frequentes</i>	reação de fotossensibilidade, esfoliação da pele, distrofia ungueal
	<i>desconhecido</i>	despigmentação cutânea [#]
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>muito frequentes</i>	artralgia, mialgia
	<i>frequentes</i>	síndrome de Sjögren, artrite, dor nos membros, dor musculoesquelética, dor óssea, espasmos musculares
	<i>pouco frequentes</i>	fraqueza muscular, dor no pescoço, dor nas virilhas
Distúrbios renais e urinários	<i>pouco frequentes</i>	cistite hemorrágica, disúria, urgência de micção, retenção urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>pouco frequentes</i>	disfunção erétil, hematospermia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>muito frequentes</i>	síndrome de tipo gripal, fadiga
	<i>frequentes</i>	pirexia, reação no local de injeção, astenia, arrepios, agravamento do estado físico geral, eritema no local de injeção
	<i>pouco frequentes</i>	dor no local de injeção, prurido no local de injeção, sensibilidade a alterações climáticas
	<i>desconhecidos</i>	hiperpigmentação da língua [#]
Exames complementares de diagnóstico	<i>frequentes</i>	anticorpos antitiroide positivos, aumento do nível sanguíneo da hormona de estimulação da tiroide, aumento da temperatura corporal, anticorpos antinucleares positivos, aumento do nível sanguíneo da lactato desidrogenase, diminuição do peso
	<i>pouco frequentes</i>	aumento da contagem de plaquetas, aumento do nível sanguíneo de ácido úrico, teste de Coombs positivo

[#]Notificadas como reações adversas durante o tratamento com outros medicamentos com interferão alfa.

*Identificação da classe para medicamentos com interferão, consultar hipertensão arterial pulmonar abaixo.

**p. ex., urticária, angioedema, broncoconstrição ou anafilaxia.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas mais frequentes

As reações adversas mais frequentes (incluindo o número de doentes, a taxa de incidência, o grau de gravidade, a necessidade de adaptação da dose e o desfecho) notificadas durante o programa de desenvolvimento clínico do ropeginterferão alfa-2b são resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações adversas mais frequentes durante o tratamento com ropeginterferão alfa-2b.

RAM > 10% TP	N (%) N = 178	TI	Graude intensidade CTCAE ≥ 3 N (%)	Redução da dose N (%)	Interrupção do medicamento N (%)	Descontinuação do medicamento N (%)	Recuperaram N (%)
Leucopenia	36 (20,2%)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.n.	8 (22,2)
Trombocito- penia	33 (18,5%)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.n.	6 (18,2)
Artralgia	24 (13,5%)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Fadiga	22 (12,4%)	6,6	n.n.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Aumento da gama- glutamil transferase	20 (11,2%)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.n.	n.n.	4 (20,0)
Síndrome de tipo gripal	20 (11,2%)	4,9	n.n.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.n.	10 (50,0)
Mialgia	19 (10,7%)	3,5	n.n.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.n.	9 (47,4)

Nenhuma reação adversa de grau 5 CTCAE (morte) notificada para estes termos preferenciais; 1 EA de grau 4 (potencialmente fatal ou incapacitante) notificado para o aumento da gama-glutamiltransferase. Abreviaturas: CTCAE, Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos; n.n., não notificado; RAM, reação adversa a medicamento; TP, termo preferido; TI, taxa de incidência de acontecimentos adversos médios por 100 doentes por ano; N, número de doentes.

N (%) número e percentagem de doentes com determinado EA

Doenças gastrointestinais

Foram notificadas doenças gastrointestinais com outros medicamentos com interferão alfa e em 15,7% dos doentes tratados com o ropeginterferão alfa-2b. As doenças gastrointestinais mais frequentes descritas nestes estudos foram diarreia (5,1%; taxa de incidência: 2,8 acontecimentos/100 doentes por ano) e náuseas (4,5%; taxa de incidência: 1,2 acontecimentos/100 doentes por ano).

SNC

No programa de desenvolvimento clínico do ropeginterferão alfa-2b, ocorreram dois casos de depressão grave (1,1%; taxa de incidência: 0,4 acontecimento/100 doentes por ano). Os doentes recuperaram totalmente após a descontinuação permanente do medicamento. Um doente com transtorno de stress agudo grave (0,6%; taxa de incidência: 0,2 acontecimento/100 doentes por ano) com intensidade moderada recuperou totalmente após redução da dose de ropeginterferão alfa-2b. Foram notificados efeitos no SNC, que incluíram tentativa de suicídio, ideação suicida, agressão, doença bipolar, mania e confusão, com interferão alfa (ver secção 4.4).

Sistema cardiovascular

Durante a terapêutica com ropeginterferão alfa-2b, ocorreram três casos de fibrilhação auricular (1,1%; taxa de incidência: 0,3 acontecimento/100 doentes por ano) com intensidade de grau 1 a 3 em dois doentes. O tratamento com ropeginterferão alfa-2b prosseguiu e os doentes receberam medicamentos adequados para tratar estes acontecimentos. Os doentes recuperaram de dois acontecimentos; um deles ainda se mantinha no momento da avaliação.

Sistema respiratório

Foram notificados casos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) com interferão alfa, notavelmente em doentes com fatores de risco para HAP (tais como hipertensão portal, infeção por VIH e cirrose). Os

acontecimentos foram notificados em vários momentos, tipicamente vários meses após o início do tratamento com interferão alfa.

Sistema visual

Foram notificados distúrbios oculares graves com interferão alfa, tais como retinopatia, hemorragia da retina, exsudado da retina, descolamento da retina e oclusão de artéria ou veia da retina (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Durante o programa do estudo clínico, foi notificado um caso accidental de sobredosagem com ropeginterferão alfa-2b. O doente recebeu uma dose inicial 10 vezes superior à recomendada e apresentou sintomas de tipo gripal durante três dias que foram classificados como não graves. O doente recuperou totalmente após administração de paracetamol e descontinuação temporária da terapêutica com ropeginterferão alfa-2b.

Não existe antídoto disponível para o medicamento. Em caso de sobredosagem, recomenda-se monitorização atenta do doente e tratamento sintomático, se necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunoestimulantes, interferões, código ATC: L03AB15

O ropeginterferão alfa-2b é um interferão alfa-2b recombinante conjugado com um mPEG birramificado num grau de substituição de 1 mole de polímero/mole de proteína. A massa molecular média é aproximadamente de 60 kDa, da qual a metade PEG corresponde a cerca de 40 kDa.

Mecanismo de ação

O interferão alfa pertence à classe de interferões de tipo I que exibem os seus efeitos celulares, através da ligação a um recetor transmembranar denominado recetor de interferão alfa (IFNAR). A ligação ao IFNAR inicia uma cascata de sinalização a jusante através da ativação de quinases, particularmente da Janus quinase 1 (JAK1) e da tirosina quinase 2 (TYK2) e do transdutor de sinal e ativador das proteínas de transcrição (STAT). A translocação nuclear das proteínas STAT controla diferentes programas de expressão de genes e exhibe vários efeitos celulares. Foi demonstrado que o interferão alfa tem um efeito inibidor sobre a proliferação das células hematopoiéticas e precursoras de fibroblastos da medula óssea e é antagonizado pela ação dos fatores de crescimento e outras citocinas que desempenham um papel no desenvolvimento da mielofibrose. Estas ações podem estar envolvidas nos efeitos terapêuticos do interferão alfa na policitemia vera.

Além disso, foi demonstrado que o interferão alfa consegue diminuir a carga de alelos *JAK2V617F* com mutação em doentes com policitemia vera (uma mutação pontual V617F na quinase JAK2 é uma indicação de policitemia vera que está presente em aproximadamente 95% dos doentes).

Eficácia e segurança clínicas

Um estudo de fase III randomizado, em regime aberto (PROUD-PV) avaliou a eficácia e a segurança do ropeginterferão alfa-2b em comparação com a hidroxycarbamida em 254 doentes adultos com

policitemia vera (randomização de 1:1). Os doentes foram estratificados de acordo com exposição anterior à hidroxycarbamida, idade na triagem (≤ 60 ou > 60 anos) e a presença de acontecimentos tromboembólicos no passado. As características da população do estudo são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características dos doentes na triagem do estudo PROUD-PV.

	Grupo de tratamento de ropeginterferão alfa-2b (n = 127)	Grupo de tratamento de controlo (n = 127)
Idade Anos*	58,5 ± 10,81	57,9 ± 13,10
Sexo Feminino n (%) Masculino n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Raça Caucasiana n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Duração do PV (meses)*	12,6 ± 24,70	15,7 ± 25,65
Carga de alelos <i>JAK2V617F</i> (%)*	41,9 ± 23,49	42,8 ± 24,14
Parâmetros hematológicos Hematócrito (%)* Plaquetas ($10^9/l$)* Leucócitos ($10^9/l$)*	47,8 ± 5,22 537,7 ± 273,08 11,5 ± 4,76	48,6 ± 5,39 516,8 ± 254,43 11,9 ± 4,88
Presença de esplenomegalia Não n (%) Sim n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*Os valores correspondem à média ± DP.

Doentes nunca tratados com hidroxycarbamida (naïve) (n = 160) ou tratados com hidroxycarbamida (n = 94) foram aleatorizados para receber ropeginterferão alfa-2b ou hidroxycarbamida. A dose foi gradualmente aumentada dependendo da resposta da doença e da tolerabilidade (para o ropeginterferão alfa-2b, de 50 microgramas a 500 microgramas administrados subcutaneamente a cada duas semanas). A dose média após 12 meses de tratamento foi de 382 (± 141) microgramas para o ropeginterferão alfa-2b.

A resposta da doença (definida como hematócrito $< 45\%$ sem flebotomia [pelo menos 3 meses após a última flebotomia], plaquetas $< 400 \times 10^9/l$ e leucócitos $< 10 \times 10^9/l$ após 12 meses de tratamento) foi de 43,1% [53/123 dos doentes] com o ropeginterferão alfa-2b após 12 meses de tratamento.

Um estudo de extensão de fase IIIb aberto (CONTINUATION-PV) incluiu 169 doentes adultos com policitemia vera que tinham previamente concluído o estudo PROUD-PV, para avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo do ropeginterferão alfa-2b. Noventa e cinco doentes continuaram a receber ropeginterferão alfa-2b (de 50 microgramas a 500 microgramas administrados subcutaneamente a cada duas, três ou quatro semanas). As doses médias após 36 e 72 meses de tratamento (duração do tratamento de 12 meses no estudo PROUD-PV e duração do tratamento de 24 e 60 meses no estudo de extensão) foram de 363 (± 149) microgramas e 356 (± 144) microgramas para o ropeginterferão alfa-2b, respetivamente.

A resposta ao tratamento com ropeginterferão alfa-2b é apresentada na Tabela 3 e na Tabela 4. Após 72 meses de tratamento, a resposta da doença definida apenas como uma resposta hematológica completa foi de 54,5% e 39,8% dos doentes mostraram uma resposta hematológica completa com melhoria na carga da doença. Os doentes demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na carga de alelos *JAK2V617F* (16,6%) e na alteração de alelos *JAK2V617F* desde o início do estudo (-25,4%).

Tabela 3. Resposta da doença após 12 a 72 meses de tratamento com ropeginterferão alfa-2b

Resposta da doença	Doentes tratados com ropeginterferão alfa-2b			
	Com resposta N (%)			
	12 meses	24 meses ¹	36 meses ²	72 meses ³
Resposta hematológica completa ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Resposta hematológica completa ^a e melhoria na carga da doença ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^a definido como hematócrito < 45% sem flebectomia (pelo menos 3 meses desde a última flebectomia), plaquetas < 400 x 10⁹/l e leucócitos < 10 x 10⁹/l.

^b definido como melhoria de sinais relacionados com doença (esplenomegalia clinicamente significativa) e sintomas relacionados com doença (alterações microvasculares, prurido, cefaleias).

¹ 12 meses de duração do tratamento no estudo PROUD-PV e 12 meses de duração do tratamento no estudo de extensão

² 12 meses de duração do tratamento no estudo PROUD-PV e 24 meses de duração do tratamento no estudo de extensão

³ 12 meses de duração do tratamento no estudo PROUD-PV e 60 meses de duração do tratamento no estudo de extensão

A carga média de alelos JAK2V617F diminuiu continuamente ao longo dos 6 anos de tratamento com ropeginterferão alfa-2b, desde o valor basal de 42,8% (antes do tratamento no estudo PROUD-PV) to 15,5% ao fim de 72 meses.

Tabela 4. Valores absolutos da carga de alelos JAK2V617F [%] e alterações desde o início no estudo de extensão CONTINUATION-PV.

Mês do estudo	n	Média (±DP)	Alteração em relação ao início
Início	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 12 meses de duração do tratamento no estudo PROUD-PV e 12 meses de duração do tratamento no estudo de extensão .

² 12 meses de duração do tratamento no estudo PROUD-PV e 24 meses de duração do tratamento no estudo de extensão

³ 12 meses de duração do tratamento no estudo PROUD-PV e 60 meses de duração do tratamento no estudo de extensão

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos aprovou a obrigação de submissão dos resultados de estudos com Besremi em todos os subconjuntos da população pediátrica no tratamento de policitemia vera (ver secção 4.2 para informações sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de ropeginterferão alfa-2b mantém-se em doentes, sendo as concentrações séricas de pico alcançadas após 3 a 6 dias.

A biodisponibilidade absoluta do ropeginterferão alfa-2b administrado por via subcutânea não foi investigada em humanos. Assim, não é possível fazer uma estimativa válida da biodisponibilidade absoluta. Com base em dados de macacos, é de aproximadamente 80%, o que é semelhante à observada para o interferão alfa-2a pegilado.

Distribuição

O ropeginterferão alfa-2b é encontrado principalmente na corrente sanguínea e no líquido extracelular, conforme observado pelo volume de distribuição no estado estacionário (V_d) de 6,6 litros a 17 litros em doentes após administração subcutânea (intervalo de dose de 50 microgramas–450 microgramas). A $C_{m\acute{a}x}$ média foi de 2,4 ng/ml (com uma dose de 50 microgramas–80 microgramas) a 49 ng/ml (com uma dose de 450 microgramas) e a AUC_{0-t} variou de 28,5 ng.h/ml (com uma dose de 50 microgramas–80 microgramas) a 552,6 ng.h/ml (com uma dose de 450 microgramas) em doentes após administração subcutânea de múltiplas doses. Em voluntários saudáveis observou-se uma variabilidade interindividual de 25% e 35% para AUC e C_{max} , respectivamente.

Em doentes que receberam ropeginterferão alfa-2b com intervalos de 2 semanas (400 – 500 microgramas, PK Grupo 1) ou intervalos de 4 semanas (100 – 500 [média 350] microgramas, PK Grupo 2), no estado de equilíbrio o $V_{d_{ss}}$ médio foi de 10,7 l no PK Grupo 1 e de 18,3 l no PK Grupo 2. No PK Grupo 1 a $C_{max,ss}$ média foi de 28,26 ng/ml, a $AUC_{tau,ss}$ foi de 7504,0 ng*h/ml e a C_{min} foi de 14,52 ng/ml. No PK Grupo 2 a $C_{max,ss}$ media foi de 18,82 ng/ml, a $AUC_{tau,ss}$ foi de 6021,3 ng*h/ml e a C_{min} foi de 2,10 ng/ml

A partir de estudos do equilíbrio de massa, da distribuição nos tecidos e de auto-radioluminografia de todo o corpo realizados em ratos, foi demonstrado que um medicamento com interferão alfa similar (interferão alfa-2a pegilado) foi distribuído para o fígado, rins e medula óssea além de se encontrar em elevada concentração no sangue.

Biotransformação

O metabolismo do ropeginterferão alfa-2b não está totalmente caracterizado. A ligação do interferão alfa-2b a uma metade de polietilenoglicol ramificada de elevado peso molecular (40 kDa) é considerada a principal razão para as diferenças na eliminação em comparação com interferões não pegilados. Estudos realizados em ratos com um medicamento com interferão alfa similar (interferão alfa-2a pegilado) demonstraram que a eliminação decorre principalmente através do metabolismo hepático. A mesma via de eliminação é considerada para o ropeginterferão alfa-2b.

Estudos de interação farmacocinéticos realizados em humanos com o interferão alfa-2a pegilado indicaram um efeito inibidor moderado em substratos metabolizados pelo CYP1A2 e CYP2D6 (ver secção 4.5).

Eliminação

A eliminação do ropeginterferão alfa-2b não está totalmente caracterizada. Estudos realizados com um medicamento com interferão alfa similar (interferão alfa-2a pegilado) indicaram que os rins são um órgão importante para a excreção de produtos metabólicos radiomarcados (estudo em ratos) e que a depuração sistêmica do interferão alfa-2a pegilado em humanos é cerca de 100 vezes inferior quando comparado com o interferão alfa-2a não pegilado nativo.

Após administração subcutânea de várias doses (intervalo de doses de 50 –500 microgramas), a semivida terminal do ropeginterferão alfa-2b em doentes é de aproximadamente 6 a 10 dias e a depuração do ropeginterferão alfa-2b é de 0,023 l/h a 0,066 l/h.

O envolvimento de proteínas de transporte na absorção, na distribuição e na eliminação do ropeginterferão alfa-2b não é conhecido.

Linearidade/não linearidade

Num intervalo de dose de 24 microgramas a 270 microgramas, a $C_{m\acute{a}x}$ do ropeginterferão alfa-2b aumentou proporcionalmente com a dose num estudo farmacocinético com participantes saudáveis. Foi observado um aumento mais elevado que proporcional na exposição. A variabilidade entre participantes para o ropeginterferão alfa-2b foi de 35% ($C_{m\acute{a}x}$) e de 25% (AUC).

Compromisso hepático

Foram descritos uma exposição e um perfil farmacocinético comparáveis para outro medicamento com interferão alfa (interferão alfa-2a pegilado) em doentes cirróticos (Child-Pugh A) e não cirróticos. A farmacocinética não foi avaliada em doentes com gravidade do compromisso hepático aumentada.

Compromisso renal

O perfil farmacocinético em doentes com compromisso renal moderado ou grave e em doentes com doença renal em estadio final foi avaliado apenas para outros medicamentos com interferão alfa pegilado.

Doentes com compromisso renal moderado ou grave medicados com 180 microgramas de interferão pegilado alfa-2a uma vez por semana demonstraram uma exposição plasmática ao medicamento comparável ou 60% superior, respetivamente, em comparação com participantes com função renal normal.

Em 13 doentes com doença renal em fase terminal que necessitavam de hemodiálise, a administração de 135 microgramas de interferão alfa-2a pegilado uma vez por semana resultou numa exposição ao medicamento 34% inferior do que em doentes com função renal normal.

Doentes com compromisso renal que receberam uma dose única de 1,0 micrograma/kg de interferão alfa-2b pegilado demonstraram uma relação aumentada de $C_{máx}$, AUC e semivida para o grau de compromisso renal. Após múltiplas doses de interferão alfa-2b pegilado (1,0 micrograma/kg administrado por via subcutânea semanalmente durante quatro semanas), a depuração do interferão alfa-2b pegilado foi reduzida, em média, 17% e 44% em doentes com compromisso renal moderado ou grave, respetivamente, em comparação com participantes com função renal normal. Com base em dados de dose única, a depuração foi semelhante em doentes com compromisso renal grave não submetidos a hemodiálise e em doentes sujeitos a hemodiálise.

Idosos

Apenas estão disponíveis dados farmacocinéticos limitados da utilização de ropeginterferão alfa-2b em idosos. Com base nos resultados dos estudos PROUD-PV e CONTINUATION-PV sobre exposição a fármacos, a resposta farmacodinâmica e a tolerabilidade, um ajuste da dose para o ropeginterferão alfa-2b não é considerado necessário na população idosa.

Doentes obesos ou abaixo do peso

O perfil farmacocinético do ropeginterferão alfa-2b não foi determinado em doentes obesos e abaixo do peso.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Não foram realizados estudos reprodutivos e do desenvolvimento com o ropeginterferão alfa-2b. Foi demonstrado que o interferão alfa era abortivo em primatas, sendo previsível que o ropeginterferão alfa-2b tenha um efeito semelhante. Os efeitos na fertilidade não foram avaliados.

Não se sabe se a substância ativa do medicamento é excretada no leite em animais de experiências ou no leite humano (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Acetato de sódio, anidro
Ácido acético, glacial
Álcool benzílico
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia

3 anos

Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia

3 anos

Após a primeira utilização

A caneta pré-cheia pode ser conservada durante um período máximo de 30 dias no frigorífico (2°C–8°C) quando guardada com a tampa colocada e mantida na embalagem externa (cartonagem) para proteger da luz. A caneta pré-cheia pode ser utilizada até duas vezes dentro destes 30 dias. Qualquer medicamento restante na caneta pré-cheia após a segunda utilização e/ou após 30 dias tem de ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem externa (cartonagem) para proteger da luz.

Para informações sobre as condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia

A caneta pré-cheia é fabricada em polipropileno branco com um botão de premir cinzento e a concentração “250 µg/0,5 ml” realçada a cinzento no rótulo. Permite administrar doses de 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg e 250 µg.

Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia está disponível em 2 apresentações:

- Embalagens contendo 1 caneta pré-cheia e 2 agulhas de injeção
- Embalagens contendo 3 canetas pré-cheias e 6 agulhas de injeção

Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia

A caneta pré-cheia é fabricada em polipropileno branco com um botão de premir azul e a concentração “500 µg/0,5 ml” realçada a azul no rótulo. Permite administrar doses de 50 µg, 100 µg, 150 µg,

200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg e 500 µg.

Cada embalagem de Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia contém:

- 1 caneta pré-cheia e 2 agulhas de injeção

Cada caneta pré-cheia contém um cartucho (vidro incolor de tipo 1) com um êmbolo cinzento (borracha bromobutílica) e uma tampa com rebordo (alumínio) com rolha (borracha bromobutílica). O cartucho está selado numa caneta injetora. Cada cartucho contém 0,5 ml de solução.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da utilização, a caneta pré-cheia deve ficar à temperatura ambiente (15°C–25°C) até 15 minutos.

Como Besremi é uma solução, não requer ressuspensão antes da utilização. Inspeção a solução antes da utilização. Só pode ser utilizada se a solução estiver límpida, de incolor a amarela pálida e sem partículas visíveis.

O rótulo da caneta pré-cheia tem de ser sempre verificado antes de cada injeção para evitar erros de medicação entre o Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável e o Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável. A caneta pré-cheia de 250 microgramas/0,5 ml tem um botão de premir cinzento. A caneta pré-cheia de 500 microgramas/0,5 ml tem um botão de premir azul.

Uma agulha nova estéril, fornecida com a caneta pré-cheia tem de ser cuidadosamente colocada na caneta pré-cheia antes de cada injeção. As agulhas têm de ser imediatamente descartadas após a utilização.

Se a caneta pré-cheia for utilizada pela primeira vez, a caneta é preparada para injeção, rodando o botão de dose até se ver o ícone de uma “gota” na janela de visualização. Enquanto segura a caneta pré-cheia com a agulha a apontar para cima, bata com pancadas suaves na caneta pré-cheia com os dedos de modo que eventuais bolhas de ar subam em direção à agulha. Em seguida, prima o botão de premir até a janela de visualização mostrar “0”. Isto pode ser repetido até seis vezes. Quando uma gotícula de líquido aparece na ponta da agulha, significa que a caneta pré-cheia e a agulha estão a funcionar corretamente.

A dose pode ser definida em etapas de 50 microgramas, rodando o botão de dose. Se não for possível definir uma determinada dose, poderá ficar uma quantidade de medicamento insuficiente na caneta e tem de se usar uma nova caneta.

A agulha tem de ser introduzida na pele. O botão de premir deve ser premido totalmente durante pelo menos 10 segundos antes de remover a agulha.

Para prevenir a possível transmissão de doença ou de qualquer tipo de contaminação, a utilização da caneta pré-cheia Besremi deve ser estritamente usada num único doente, mesmo quando a agulha é trocada. A caneta pré-cheia não pode ser utilizada mais do que duas vezes e tem de ser eliminada 30 dias após a primeira utilização, independentemente de qualquer medicamento que reste na caneta pré-cheia.

As canetas vazias nunca podem ser reutilizadas e têm de ser corretamente eliminadas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de fevereiro de 2019
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia
ropeginterferão alfa-2b

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia com 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de ropeginterferão alfa-2b, conforme medido numa base proteica, o que corresponde a 500 microgramas/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloreto de sódio, polissorbato 80, acetato de sódio anidro, ácido acético glacial, água para preparações injetáveis e álcool benzílico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia

1 caneta pré-cheia + 2 agulhas de injeção
3 canetas pré-cheias + 6 agulhas de injeção
0,5 ml de solução

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Validade após a primeira utilização: pode ser conservada durante um período máximo de 30 dias no frigorífico (2°C–8°C) quando guardada com a tampa colocada e mantida na embalagem externa (cartonagem) para proteger da luz.

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem externa (cartonagem) para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Besremi 250 microgramas/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Besremi 250 µg/0,5 ml injetável
ropeginterferão alfa-2b
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia
ropeginterferão alfa-2b

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada caneta pré-cheia com 0,5 ml de solução contém 500 microgramas de ropeginterferão alfa-2b, conforme medido numa base proteica, o que corresponde a 1000 microgramas/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém cloreto de sódio, polissorbato 80, acetato de sódio anidro, ácido acético glacial, água para preparações injetáveis e álcool benzílico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
1 caneta pré-cheia + 2 agulhas de injeção
0,5 ml de solução

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE EXPIDADE**

EXP

Validade após a primeira utilização: pode ser conservada durante um período máximo de 30 dias no frigorífico (2°C–8°C) quando guardada com a tampa colocada e mantida na embalagem externa (cartonagem) para proteger da luz.

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem externa (cartonagem) para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1352/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Besremi 500 microgramas/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Besremi 500 µg/0,5 ml injetável
ropeginterferão alfa-2b
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Besremi 250 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia ropeginterferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Besremi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Besremi
3. Como utilizar Besremi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Besremi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Besremi e para que é utilizado

Besremi contém a substância ativa ropeginterferão alfa-2b, que pertence à classe de medicamentos denominados interferões. Os interferões são produzidos pelo seu sistema imunitário para bloquear o crescimento de células cancerígenas.

Besremi é utilizado para o tratamento em monoterapia de policitemia vera em adultos. A policitemia vera é um tipo de cancro em que a medula óssea produz demasiados glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Besremi

Não utilize Besremi

- se tem alergia ao ropeginterferão alfa-2b ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem doença da tiroide não controlada com medicamentos;
- se tem ou já teve doenças do foro psiquiátrico (tais como depressão ou pensamentos suicidas ou se tiver tentado suicidar-se);
- se tem ou teve recentemente problemas cardíacos graves (como ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral);
- se tem ou já teve uma doença autoimune (como artrite reumatoide, psoríase ou doença inflamatória intestinal);
- se foi submetido a transplante de órgãos e toma medicamentos que suprimem o sistema imunitário;
- se toma telbivudina (um medicamento utilizado para tratar a infeção por vírus da hepatite B);
- se tem doença hepática avançada e não controlada;
- se tem doença renal grave (com funcionamento renal inferior a 15% da sua capacidade normal).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Besremi:

- se tem doença da tiroide;
- se tem diabetes ou tensão arterial alta — o seu médico pode pedir-lhe que faça um exame oftalmológico;
- se tem problemas de fígado — terá de realizar análises de sangue regularmente para se verificar como o fígado está a funcionar caso esteja a fazer terapêutica com Besremi a longo prazo;
- se tem problemas de rins;
- se tem psoríase ou outros problemas de pele, porque se poderão agravar durante o tratamento com Besremi.

Depois de ter iniciado o tratamento com Besremi, fale com o seu médico:

- se desenvolver sintomas de depressão (como sentimentos de tristeza, melancolia e pensamentos suicidas);
- se desenvolver sinais de reação alérgica grave (como dificuldade em respirar, sibilos ou urticária) enquanto toma Besremi — se este for o caso, terá de consultar imediatamente um médico;
- se desenvolver sintomas gripais ou outra infeção respiratória (como dificuldade em respirar, tosse, febre e dor no peito);
- se tiver alterações da visão — tem de informar o seu médico e realizar imediatamente um exame oftalmológico. Durante a terapêutica com Besremi podem ocorrer problemas oculares graves. O seu médico examinará normalmente a sua visão antes de iniciar o tratamento. Se tiver problemas de saúde que possam levar a problemas oculares, tais como diabetes ou tensão arterial alta, o seu médico deve examinar a sua visão também durante o tratamento. Se a sua visão se agravar, o seu médico pode decidir descontinuar o seu tratamento.

Com medicamentos com interferão podem ocorrer doenças dos dentes e das gengivas, que podem levar à perda de dentes. Além disso, a boca seca pode danificar os dentes e o revestimento bucal durante o tratamento a longo prazo com Besremi. Deve escovar os seus dentes cuidadosamente duas vezes por dia e efetuar exames dentários regulares.

Vai precisar de um certo tempo para atingir a sua dose ideal de Besremi. O seu médico decidirá se é necessário tratá-lo com outro medicamento para obter mais cedo a redução do número de células sanguíneas de forma a prevenir a formação de coágulos sanguíneos e hemorragias.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes, uma vez que não existe informação disponível sobre a utilização de Besremi neste grupo etário.

Outros medicamentos e Besremi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não utilize Besremi se estiver a tomar telbivudina (para tratamento da hepatite B), uma vez que a combinação destes medicamentos aumenta o risco de neuropatia periférica (dormência, formigueiro ou sensação de queimadura nos braços e nas pernas). Informe o seu médico se estiver a ser tratado com telbivudina.

Informe o seu médico especialmente se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- teofilina (um medicamento utilizado para tratar doenças respiratórias como asma)
- metadona (um medicamento utilizado para tratar a dor ou a dependência de opiáceos)
- vortioxetina ou risperidona (medicamentos utilizados para tratar doenças mentais)
- medicamentos anticancerígenos, como os que interrompem ou retardam o crescimento de células que formam o sangue na medula óssea (p. ex., hidroxycarbamida)
- medicamentos que atuam no sistema nervoso central para aliviar a dor, ajudá-lo a dormir ou ter um efeito calmante (p. ex., morfina, midazolam)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não se conhece o efeito de Besremi durante a gravidez. Não se recomenda a utilização de Besremi durante a gravidez. Se for uma mulher com potencial para engravidar, o seu médico irá conversar consigo sobre se deverá usar contraceptivo durante o tratamento com Besremi.

Amamentação

Não se sabe se Besremi passa através do leite materno. O seu médico irá ajudá-la a decidir se tem de deixar de amamentar quando estiver a utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas caso sinta tonturas, sonolência ou confusão enquanto utilizar Besremi.

Besremi contém álcool benzílico

Este medicamento contém 5 mg de álcool benzílico em cada 0,5 ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico:

- se está grávida ou a amamentar;
- se tem doença fígado ou rins.

Isto porque pode haver acumulação de grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e causar efeitos indesejáveis (denominado “acidose metabólica”).

Besremi contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ml, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Besremi

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose será determinada individualmente para si, pelo seu médico, para a sua doença. A dose inicial habitual de Besremi é de 100 microgramas a cada 2 semanas. O seu médico aumentará depois gradualmente a dose e pode ajustá-la durante o tratamento.

O seu médico reduzirá a sua dose inicial para 50 microgramas se tiver problemas renais graves.

Este medicamento destina-se a uso subcutâneo, o que significa que é injetado no tecido debaixo da pele. Não deve ser injetado numa área do corpo onde a pele esteja irritada, vermelha, com nódos negros, infetada ou com cicatrizes.

Se estiver a injetar este medicamento em si próprio, receberá instruções claras sobre como prepará-lo e injetá-lo.

Para prevenir a transmissão de doenças infecciosas, nunca deve partilhar a caneta pré-cheia de Besremi com mais ninguém, mesmo depois de a agulha ser trocada.

Detalhes sobre como preparar e injetar Besremi são fornecidos nas instruções de utilização.

Leia-as antes de começar a utilizar Besremi.

Se utilizar mais Besremi do que deveria

Informe o seu médico logo que seja possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Besremi

Deve injetar a dose assim que se lembrar. Contudo, se tiverem passado mais de 2 dias desde que falhou a dose, não injete essa dose e injete a próxima dose na data planeada. Não injete uma dose dupla para compensar uma dose esquecida. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se parar de utilizar Besremi

Não pare de utilizar Besremi antes de falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves durante o seu tratamento com Besremi:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- alterações no ritmo cardíaco (quando o coração bate muito depressa e de forma irregular)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- tentativa de suicídio, pensamentos sobre matar-se
- perda de visão que possa ser causada por hemorragias na retina (a retina é a camada sensível à luz no olho) ou por acumulação de gordura dentro ou sob a retina

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- perda de visão que pode ser causada por danos na retina (como obstrução dos vasos sanguíneos no olho) ou no nervo óptico

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- cegueira
- problemas respiratórios, que incluem falta de ar, tosse e dor no peito, que podem ser causados por infiltração pulmonar, pneumonia (infecção dos pulmões), hipertensão arterial pulmonar (tensão alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração aos pulmões) e fibrose pulmonar (uma doença dos pulmões onde se formam cicatrizes no tecido pulmonar)

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis):

- descolamento da retina (pode apresentar problemas oculares, que incluem alterações na visão)

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos (denominados leucócitos) e de células que coagulam o sangue (denominadas plaquetas)
- dores articulares ou musculares
- sintomas de tipo gripal, sensação de cansaço
- em análises de sangue: aumento de uma enzima denominada gama-glutamyltransferase

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecção do trato respiratório, corrimento nasal ou nariz entupido, infecções fúngicas, gripe
- diminuição do número ou tamanho dos glóbulos vermelhos
- aumento ou diminuição da atividade da glândula tiroide, aumento da hormona de estimulação da tiroide, inflamação da glândula tiroide

- aumento dos triglicéridos (um tipo de lípidos) no sangue, diminuição do apetite
- comportamento agressivo, sentir-se deprimido, sentir-se ansioso, dificuldades em adormecer ou em continuar a dormir, alterações de humor, falta de energia corporal ou motivação
- cefaleias, sentir-se tonto, diminuição do sentido do toque ou da sensibilidade, sentir-se sonolento, sensação de formigueiro e picadas
- olhos secos
- lesões nos capilares (vasos sanguíneos muito pequenos) do corpo
- problemas respiratórios
- diarreia, náuseas, dor abdominal ou desconforto no estômago, prisão de ventre, boca seca
- doença do fígado, aumento em determinadas enzimas hepáticas (mostrado nas análises de sangue)
- comichão, queda de cabelo, erupção cutânea, vermelhidão da pele, psoríase, pele seca e descamativa, acne, espessamento da camada externa da pele, aumento da transpiração
- uma doença designada por síndrome de Sjögren em que o sistema imunitário do corpo ataca as glândulas que produzem fluidos (como as glândulas lacrimais e salivares), artrite, dor nos braços e pernas, dor óssea, contração súbita dolorosa de um músculo
- febre, fraqueza, arrepios, problemas de saúde gerais, irritação ou vermelhidão no local de injeção, diminuição do peso corporal
- em análises de sangue: anticorpos que são produzidos pelo sistema imunitário do corpo, aumento de uma enzima denominada lactato desidrogenase

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infecção e reinfeção com herpes, infeções bacterianas
- aumento do número de plaquetas
- doença autoimune da glândula tiroide, sarcoidose (áreas de tecido inflamado em diferentes partes do corpo)
- diabetes
- ataque de pânico, alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem), sentir-se stressado, sentir-se nervoso, falta de interesse em atividades, pesadelos, irritabilidade, confusão
- danos no tecido nervoso, enxaquecas, doenças mentais (problema de saúde envolvendo alterações nos pensamentos, emoções ou comportamento) alterações visuais ou sensoriais, mãos trémulas
- desconforto nos olhos, eczema das pálpebras
- perda de audição, campainhas nos ouvidos (tinido), sensação de estar a girar (vertigens)
- doenças cardíacas como bloqueio cardíaco (problema na atividade elétrica do coração), coágulos de sangue nos vasos sanguíneos do coração, fuga da válvula aórtica
- tensão arterial alta, diminuição do aporte sanguíneo a algumas partes do corpo, hematoma (acumulação de sangue sob a pele), vermelhidão
- inflamação do tecido do pulmão, tosse, sangramento nasal, dores de garganta
- inflamação do estômago, doença na parede abdominal, gases intestinais, indigestão, dor ao engolir, sangramento das gengivas
- inflamação do fígado, lesões no fígado, aumento de tamanho do fígado
- sensibilidade à luz solar, descamação da pele, problemas das unhas
- fraqueza muscular, dor no pescoço e nas virilhas
- inflamação da bexiga, dor ao urinar, aumento da necessidade de urinar, impossibilidade de urinar
- problemas sexuais
- dor ou comichão no local de injeção, sensibilidade a alterações climáticas
- porfíria não aguda (um distúrbio no fígado em que substâncias denominadas porfirinas se acumulam na pele provocando lesões localizadas na pele, tais como erupções, bolhas, feridas ou desconforto, após exposição ao sol)
- em análises de sangue: aumento do ácido úrico, anticorpos produzidos pelo sistema imunitário do corpo contra glóbulos vermelhos

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- perturbações bipolares (alterações de humor com episódios de tristeza e excitação), mania (excitação extrema ou entusiasmo sem razão)
- cardiomiopatia (doenças que afetam o músculo cardíaco), angina de peito (uma dor grave no peito que resulta da obstrução dos vasos sanguíneos)
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- púrpura trombocitopénica idiopática ou trombótica (aumento das equimoses, sangramento, diminuição das plaquetas, anemia e fraqueza extrema)
- isquemia do miocárdio (redução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco)

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis):

- doença de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença rara que pode levar à perda de visão e de audição e à pigmentação da pele), reação alérgica grave
- descoloração da pele
- doenças periodontais (que afetam as gengivas) e doenças dentárias, alteração da cor da língua

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Besremi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem externa para proteger da luz.

Depois de aberta, a caneta pré-cheia pode ser conservada durante um período máximo de 30 dias no frigorífico (2°C–8°C) quando guardada com a tampa colocada e mantida na embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que a caneta pré-cheia parece danificada, se a solução estiver turva, se tiver partículas ou flocos ou se tiver outra cor além de incolor a amarela pálida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Besremi

- A substância ativa é o ropeginterferão alfa-2b.
Cada caneta pré-cheia com 0,5 ml de solução contém 250 microgramas de ropeginterferão alfa-2b, conforme medido numa base proteica, o que corresponde a 500 microgramas/ml.

- Os outros componentes são cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico, acetato de sódio anidro, ácido acético glacial e água para preparações injetáveis. Em relação ao álcool benzílico e ao sódio, ver a secção 2 “Besremi contém álcool benzílico” e “Besremi contém sódio”.

Qual o aspeto de Besremi e conteúdo da embalagem

Besremi apresenta-se como uma solução injetável numa caneta pré-cheia. Cada caneta pré-cheia contém 0,5 ml de solução. Está disponível em embalagens contendo:

- 1 caneta pré-cheia e 2 agulhas de injeção (Tipo: mylife Clickfine 8mm)
- 3 canetas pré-cheias e 6 agulhas de injeção (Tipo: mylife Clickfine 8mm).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções de utilização

Leia atentamente este folheto antes de utilizar a caneta pré-cheia Besremi 250 microgramas. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O seu médico ou farmacêutico irá mostrar-lhe como utilizar a caneta.

A caneta pré-cheia Besremi 250 microgramas pode ser utilizada para injetar doses de 50, 100, 150, 200 e 250 microgramas. Em doses até 100 microgramas, pode utilizar-se duas vezes a mesma caneta. O seu médico informá-lo-á da dose de que necessita. Anote as suas datas de injeção e a dose conforme indicado pelo médico.

Se necessitar de uma dose superior a 250 microgramas, necessitará de duas canetas pré-cheias Besremi 250 microgramas. Tem de usar um local de injeção diferente para cada uma das duas canetas. O seu médico ou farmacêutico irá explicar-lhe como utilizar as duas canetas.

Guarde a caneta na embalagem exterior no frigorífico.

Retire a caneta do frigorífico 15 minutos antes da injeção para deixar chegar à temperatura ambiente.

Procure uma área sossegada e bem iluminada para a injeção.

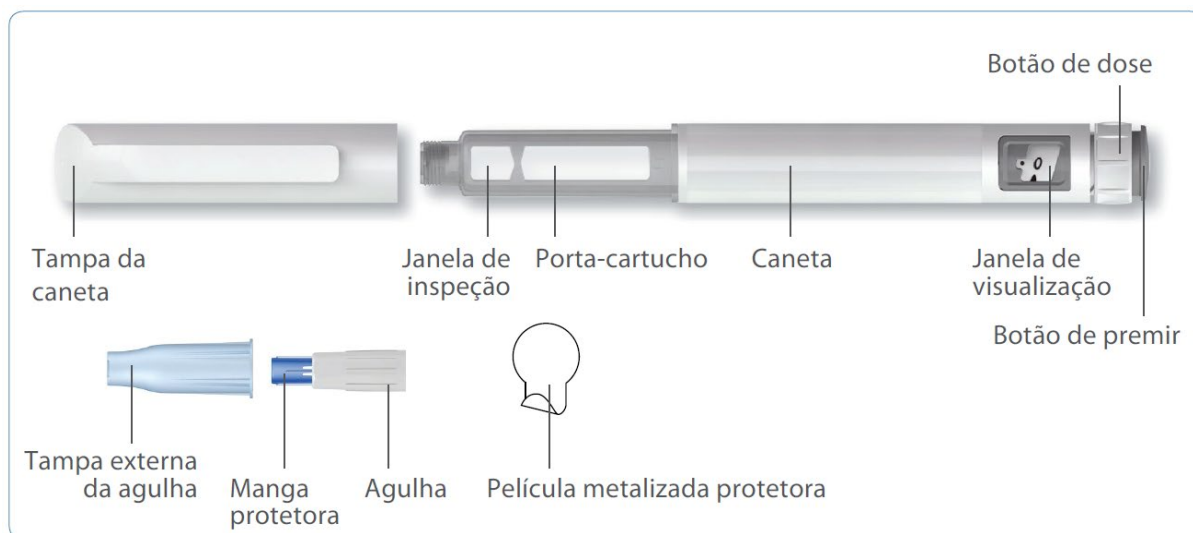
Necessitará dos seguintes artigos para a sua injeção:

- Caneta pré-cheia Besremi
- Agulha (Tipo: mylife Clickfine 8mm)
- Toallete com álcool (não fornecido)
- Opcional: penso rápido (não fornecido)

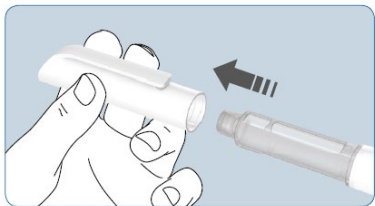
A caneta pré-cheia Besremi é fornecida com duas ou seis agulhas (dependendo do tamanho da embalagem). Utilize sempre uma nova agulha para cada injeção.

Não utilize a caneta se parecer danificada. Se em qualquer altura durante a utilização da caneta, sentir que possa tê-la danificado (p. ex., ao deixá-la cair ou utilizando força excessiva), não continue a utilizar a caneta. Obtenha uma nova caneta e comece de novo.

Descrição Caneta pré-cheia Besremi 250 microgramas

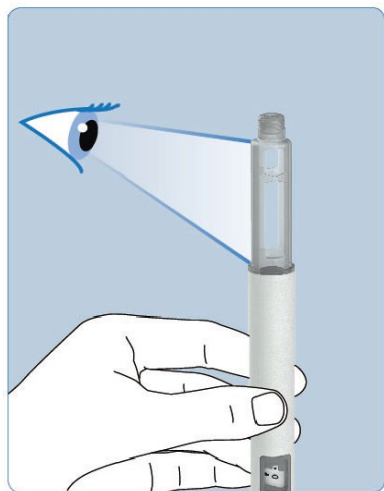


1



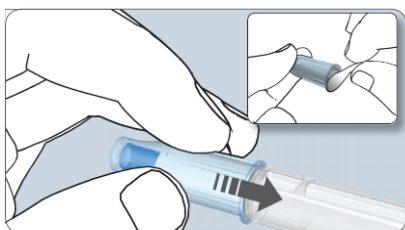
- Lave as suas mãos antes de utilizar Besremi.
- Verifique se a validade do produto não expirou.
- Retire a tampa da caneta.

2



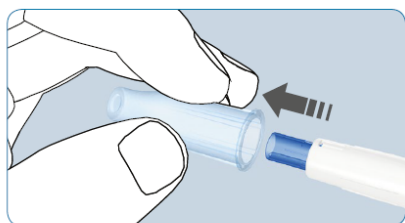
- Verifique a solução através das janelas de inspeção ao longo dos lados do porta-cartucho.
- Não utilize a caneta se a solução estiver turva, tiver partículas ou flocos ou tiver outra cor além de incolor a amarela pálida.

3



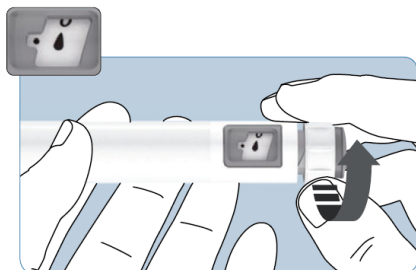
- Utilize uma nova agulha e retire a película metalizada protetora.
- Encaixe a agulha com a tampa externa da agulha direita e centralmente disposta sobre a caneta para evitar que a mesma se encurve ou se incline.
- Certifique-se de que está bem encaixada.

4



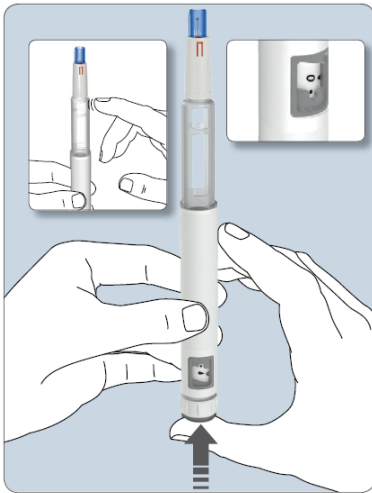
- Retire a tampa externa da agulha.
- Não volte a colocar a tampa externa da agulha até ter injetado o medicamento. Não toque na ponta da agulha em qualquer altura.
- Se já tiver utilizado uma vez a sua caneta pré-cheia Besremi 250 microgramas e estiver a utilizá-la uma segunda vez, prossiga diretamente para o passo 7.
- Se estiver a utilizar esta caneta pela primeira vez, continue com a preparação da caneta no passo 5.

5

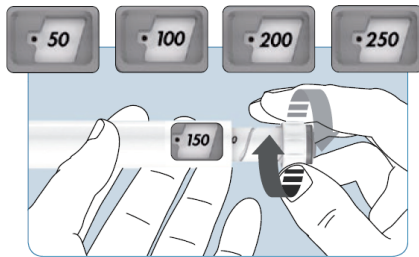


- Se estiver a utilizar esta caneta pela primeira vez, prepare a caneta para injeção, rodando o botão de dose até ver o ícone de uma “gota” e o ponto na janela. O ícone da “gota” tem de ficar alinhado com o ponto na janela de inspeção.

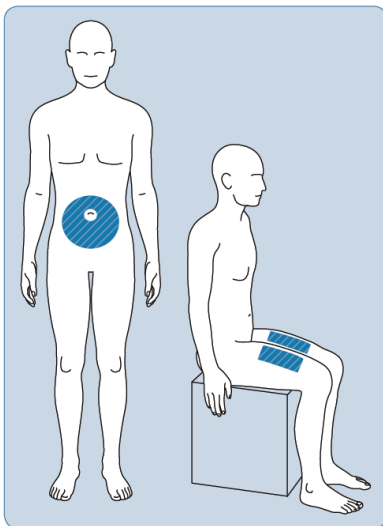
6



7

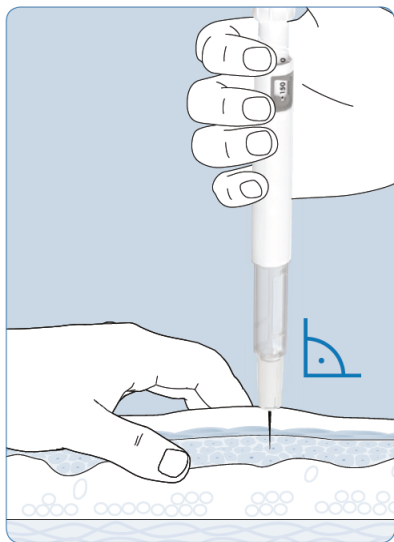


8



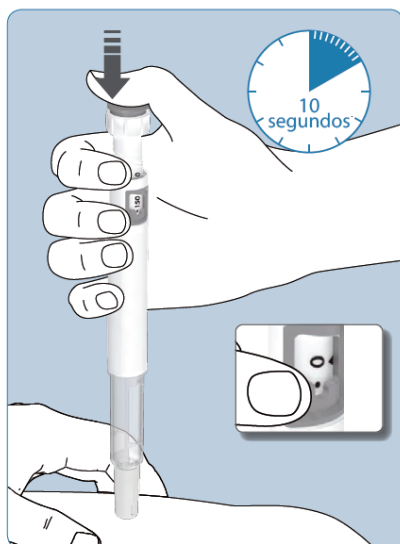
- Segure a caneta com a agulha virada para cima e certifique-se que a janela de inspeção está virada para si.
- Não aponte para o seu rosto nem para o rosto de outra pessoa.
- Bata suavemente na caneta (porta-cartucho) com os dedos para permitir que eventuais bolhas de ar subam até ao topo do porta-cartucho.
- Prima o botão de premir com o seu polegar até a marca “0” estar alinhada com o ponto na janela de visualização.
- Verá que a janela muda do ícone da “gota” para a marca “0” e ouvirá pequenos estalidos à medida que o botão se move.
- Verá uma gotícula de líquido a aparecer na ponta da agulha.
- Se não vir uma gotícula na ponta da agulha, repita os passos 5 e 6 até seis vezes até aparecer uma gotícula.
- Se não vir uma gotícula após a sétima vez, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.
- Defina a dose que o seu médico lhe indicou, rodando o botão de dose até que a dose prescrita seja visível. A dose selecionada tem de ficar alinhada com o ponto e a janela de visualização da dose. Se necessário, corrija a dose rodando o botão de dose.
- Se não conseguir obter a dose necessária rodando o botão de dose, a sua caneta pode não ter medicamento suficiente. Não aplique mais força. Em vez disso, utilize uma nova caneta.
- Desinfete a pele na área de injeção utilizando um toalhete com álcool antes da injeção.
- Deixe a área secar antes de injetar o medicamento.
- Tem de injetar o medicamento subcutaneamente (sob a pele). O seu médico dir-lhe-á onde terá de injetá-lo.
- Os possíveis locais de injeção são a barriga (mais de cinco centímetros afastados do umbigo) ou a coxa.
- Se necessitar de duas canetas, utilize um local de injeção diferente para cada caneta (p. ex., lado direito e esquerdo da barriga ou coxa direita e esquerda).
- Não injete em pele que esteja irritada, vermelha, com nódos negros, infetada ou com qualquer tipo de cicatriz.

9



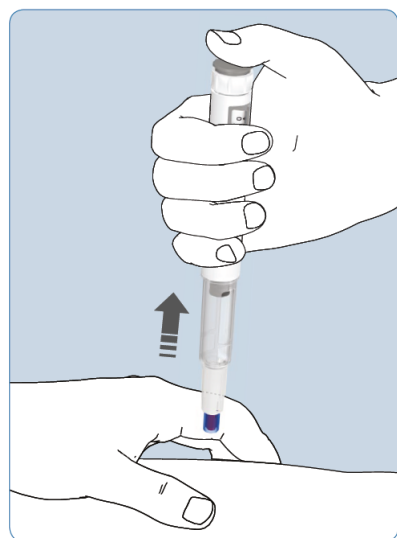
- Segure a caneta de modo que a janela de visualização e o rótulo sejam visíveis durante a injeção.
- Faça uma prega de pele entre o polegar e o dedo indicador. Exercendo uma pressão suave, insira a agulha num ângulo de 90° até a manga protetora azul da agulha deixar de ser visível.

10



- Prima o botão de premir até ao fim, até a marca “0” estar alinhada com o ponto na janela de visualização.
- Os pequenos estalidos param quando a injeção for concluída.
- Carregue no botão de premir durante pelo menos 10 segundos antes de remover a agulha. Não levante nem mova a caneta durante a injeção.

11

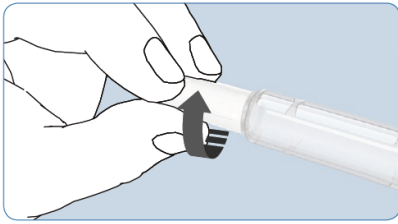


- Retire cuidadosamente a agulha da pele.
- Mantenha o local de injeção limpo até a pequena ferida da injeção ter fechado. Aplique um penso rápido, se necessário.

Nota:

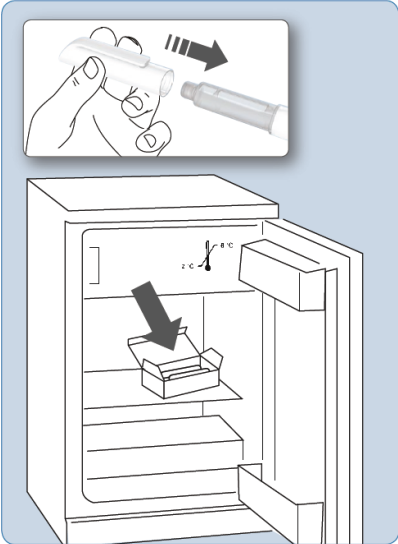
- A manga azul protetora fica automaticamente bloqueada e o indicador de bloqueio vermelho, agora visível, cobre a agulha para sua proteção. Se tal não acontecer, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Poderá observar uma pequena gotícula de líquido sobre a pele depois de retirar a agulha. Esta gotícula é normal e não significa que tenha recebido uma dose inferior.

12



- Desenrosque a agulha e elimine-a adequadamente.

13



- Volte a colocar a tampa da caneta em segurança.

Reutilização da caneta:

- O seu médico dir-lhe-á se pode utilizar a caneta para uma segunda injeção. Neste caso, coloque a caneta novamente na embalagem exterior e guarde-a no frigorífico até à próxima utilização. Não utilize a caneta após 30 dias.

Eliminação da caneta e da agulha:

- Elimine a caneta e a agulha após a utilização de acordo com as exigências locais ou tal como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Besremi 500 microgramas/0,5 ml solução injetável em caneta pré-cheia ropeginterferão alfa-2b

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Besremi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Besremi
3. Como utilizar Besremi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Besremi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Besremi e para que é utilizado

Besremi contém a substância ativa ropeginterferão alfa-2b, que pertence à classe de medicamentos denominados interferões. Os interferões são produzidos pelo seu sistema imunitário para bloquear o crescimento de células cancerígenas.

Besremi é utilizado para o tratamento em monoterapia de policitemia vera em adultos. A policitemia vera é um tipo de cancro em que a medula óssea produz demasiados glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Besremi

Não utilize Besremi:

- se tem alergia ao ropeginterferão alfa-2b ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem doença da tiroide não controlada com medicamentos;
- se tem ou já teve doenças do foro psiquiátrico (tais como depressão ou pensamentos suicidas ou se tiver tentado suicidar-se);
- se tem ou teve recentemente problemas cardíacos graves (como ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral);
- se tem ou já teve uma doença autoimune (como artrite reumatoide, psoríase ou doença inflamatória intestinal);
- se foi submetido a transplante de órgãos e toma medicamentos que suprimem o sistema imunitário;
- se toma telbivudina (um medicamento utilizado para tratar a infeção por vírus da hepatite B);
- se tem doença hepática avançada e não controlada;
- se tem doença renal grave (com funcionamento renal inferior a 15% da sua capacidade normal).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Besremi:

- se tem doença da tiroide;

- se tem diabetes ou tensão arterial alta — o seu médico pode pedir-lhe que faça um exame oftalmológico;
- se tem problemas de fígado — terá de realizar análises de sangue regularmente para se verificar como o fígado está a funcionar caso esteja a fazer terapêutica com Besremi a longo prazo;
- se tem problemas de rins;
- se tem psoríase ou outros problemas de pele, porque se poderão agravar durante o tratamento com Besremi.

Depois de ter iniciado o tratamento com Besremi, fale com o seu médico:

- se desenvolver sintomas de depressão (como sentimentos de tristeza, melancolia e pensamentos suicidas);
- se desenvolver sinais de reação alérgica grave (como dificuldade em respirar, sibilos ou urticária) enquanto toma Besremi — se este for o caso, terá de consultar imediatamente um médico;
- se desenvolver sintomas gripais ou outra infeção respiratória (como dificuldade em respirar, tosse, febre e dor no peito);
- se tiver alterações da visão — tem de informar o seu médico e realizar imediatamente um exame oftalmológico. Durante a terapêutica com Besremi podem ocorrer problemas oculares graves. O seu médico examinará normalmente a sua visão antes de iniciar o tratamento. Se tiver problemas de saúde que possam levar a problemas oculares, tais como diabetes ou tensão arterial alta, o seu médico deve examinar a sua visão também durante o tratamento. Se a sua visão se agravar, o seu médico pode decidir descontinuar o seu tratamento.

Com medicamentos com interferão podem ocorrer doenças dos dentes e das gengivas, que podem levar à perda de dentes. Além disso, a boca seca pode danificar os dentes e o revestimento bucal durante o tratamento a longo prazo com Besremi. Deve escovar os seus dentes cuidadosamente duas vezes por dia e efetuar exames dentários regulares.

Vai precisar de um certo tempo para atingir a sua dose ideal de Besremi. O seu médico decidirá se é necessário tratá-lo com outro medicamento para obter mais cedo a redução do número de células sanguíneas de forma a prevenir a formação de coágulos sanguíneos e hemorragias.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes, uma vez que não existe informação disponível sobre a utilização de Besremi neste grupo etário.

Outros medicamentos e Besremi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não utilize Besremi se estiver a tomar telbivudina (para tratamento da hepatite B), uma vez que a combinação destes medicamentos aumenta o risco de neuropatia periférica (dormência, formigueiro ou sensação de queimadura nos braços e nas pernas). Informe o seu médico se estiver a ser tratado com telbivudina.

Informe o seu médico especialmente se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- teofilina (um medicamento utilizado para tratar doenças respiratórias como asma)
- metadona (um medicamento utilizado para tratar a dor ou a dependência de opiáceos)
- vortioxetina ou risperidona (medicamentos utilizados para tratar doenças mentais)
- medicamentos anticancerígenos, como os que interrompem ou retardam o crescimento de células que formam o sangue na medula óssea (p. ex., hidroxycarbamida)
- medicamentos que atuam no sistema nervoso central para aliviar a dor, ajudá-lo a dormir ou ter um efeito calmante (p. ex., morfina, midazolam)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não se conhece o efeito de Besremi durante a gravidez. Não se recomenda a utilização de Besremi durante a gravidez. Se for uma mulher com potencial para engravidar, o seu médico irá conversar consigo sobre se deverá usar contraceptivo durante o tratamento com Besremi.

Amamentação

Não se sabe se Besremi passa através do leite materno. O seu médico irá ajudá-la a decidir se tem de deixar de amamentar quando estiver a utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas caso sinta tonturas, sonolência ou confusão enquanto utilizar Besremi.

Besremi contém álcool benzílico

Este medicamento contém 5 mg de álcool benzílico em cada 0,5 ml. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico:

- se está grávida ou a amamentar;
- se tem doença fígado ou rins.

Isto porque pode haver acumulação de grandes quantidades de álcool benzílico no seu corpo e causar efeitos indesejáveis (denominado “acidose metabólica”).

Besremi contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ml, o que significa que é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Besremi

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose será determinada individualmente para si, pelo seu médico, para a sua doença. A dose inicial habitual de Besremi é de 100 microgramas a cada 2 semanas. O seu médico aumentará depois gradualmente a dose e pode ajustá-la durante o tratamento.

O seu médico reduzirá a sua dose inicial para 50 microgramas se tiver problemas renais graves.

Este medicamento destina-se a uso subcutâneo, o que significa que é injetado no tecido debaixo da pele. Não deve ser injetado numa área do corpo onde a pele esteja irritada, vermelha, com nódos negros, infetada ou com cicatrizes.

Se estiver a injetar este medicamento em si próprio, receberá instruções claras sobre como prepará-lo e injetá-lo.

Para prevenir a transmissão de doenças infecciosas, nunca deve partilhar a caneta pré-cheia de Besremi com mais ninguém, mesmo depois de a agulha ser trocada.

Detalhes sobre como preparar e injetar Besremi são fornecidos nas instruções de utilização. Leia-as antes de começar a utilizar Besremi.

Se utilizar mais Besremi do que deveria

Informe o seu médico logo que seja possível.

Caso se tenha esquecido de utilizar Besremi

Deve injetar a dose assim que se lembrar. Contudo, se tiverem passado mais de 2 dias desde que falhou a dose, não injete essa dose e injete a próxima dose na data planeada. Não injete uma dose dupla para compensar uma dose esquecida. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se parar de utilizar Besremi

Não pare de utilizar Besremi antes de falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves durante o seu tratamento com Besremi:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- alterações no ritmo cardíaco (quando o coração bate muito depressa e de forma irregular)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- tentativa de suicídio, pensamentos sobre matar-se
- perda de visão que possa ser causada por hemorragias na retina (a retina é a camada sensível à luz no olho) ou por acumulação de gordura dentro ou sob a retina

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- perda de visão que pode ser causada por danos na retina (como obstrução dos vasos sanguíneos no olho) ou no nervo óptico

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- cegueira
- problemas respiratórios, que incluem falta de ar, tosse e dor no peito, que podem ser causados por infiltração pulmonar, pneumonia (infecção dos pulmões), hipertensão arterial pulmonar (tensão alta nos vasos sanguíneos que levam o sangue do coração aos pulmões) e fibrose pulmonar (uma doença dos pulmões onde se formam cicatrizes no tecido pulmonar)

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis):

- descolamento da retina (pode apresentar problemas oculares, que incluem alterações na visão)

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos (denominados leucócitos) e de células que coagulam o sangue (denominadas plaquetas)
- dores articulares ou musculares
- sintomas de tipo gripal, sensação de cansaço
- em análises de sangue: aumento de uma enzima denominada gama-glutamyltransferase

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecção do trato respiratório, corrimento nasal ou nariz entupido, infeções fúngicas, gripe
- diminuição do número ou tamanho dos glóbulos vermelhos
- aumento ou diminuição da atividade da glândula tiroide, aumento da hormona de estimulação da tiroide, inflamação da glândula tiroide

- aumento dos triglicéridos (um tipo de lípidos) no sangue, diminuição do apetite
- comportamento agressivo, sentir-se deprimido, sentir-se ansioso, dificuldades em adormecer ou em continuar a dormir, alterações de humor, falta de energia corporal ou motivação
- cefaleias, sentir-se tonto, diminuição do sentido do toque ou da sensibilidade, sentir-se sonolento, sensação de formigueiro e picadas
- olhos secos
- lesões nos capilares (vasos sanguíneos muito pequenos) do corpo
- problemas respiratórios
- diarreia, náuseas, dor abdominal ou desconforto no estômago, prisão de ventre, boca seca
- doença do fígado, aumento em determinadas enzimas hepáticas (mostrado nas análises de sangue)
- comichão, queda de cabelo, erupção cutânea, vermelhidão da pele, psoríase, pele seca e descamativa, acne, espessamento da camada externa da pele, aumento da transpiração
- uma doença designada por síndrome de Sjögren em que o sistema imunitário do corpo ataca as glândulas que produzem fluidos (como as glândulas lacrimais e salivares), artrite, dor nos braços e pernas, dor óssea, contração súbita dolorosa de um músculo
- febre, fraqueza, arrepios, problemas de saúde gerais, irritação ou vermelhidão no local de injeção, diminuição do peso corporal
- em análises de sangue: anticorpos que são produzidos pelo sistema imunitário do corpo, aumento de uma enzima denominada lactato desidrogenase

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- infecção e reinfeção com herpes, infeções bacterianas
- aumento do número de plaquetas
- doença autoimune da glândula tiroide, sarcoidose (áreas de tecido inflamado em diferentes partes do corpo)
- diabetes
- ataque de pânico, alucinações (ver, ouvir ou sentir coisas que não existem), sentir-se stressado, sentir-se nervoso, falta de interesse em atividades, pesadelos, irritabilidade, confusão
- danos no tecido nervoso, enxaquecas, doenças mentais (problema de saúde envolvendo alterações nos pensamentos, emoções ou comportamento) alterações visuais ou sensoriais, mãos trémulas
- desconforto nos olhos, eczema das pálpebras
- perda de audição, campainhas nos ouvidos (tinido), sensação de estar a girar (vertigens)
- doenças cardíacas como bloqueio cardíaco (problema na atividade elétrica do coração), coágulos de sangue nos vasos sanguíneos do coração, fuga da válvula aórtica
- tensão arterial alta, diminuição do aporte sanguíneo a algumas partes do corpo, hematoma (acumulação de sangue sob a pele), vermelhidão
- inflamação do tecido do pulmão, tosse, sangramento nasal, dores de garganta
- inflamação do estômago, doença na parede abdominal, gases intestinais, indigestão, dor ao engolir, sangramento das gengivas
- inflamação do fígado, lesões no fígado, aumento de tamanho do fígado
- sensibilidade à luz solar, descamação da pele, problemas das unhas
- fraqueza muscular, dor no pescoço e nas virilhas
- inflamação da bexiga, dor ao urinar, aumento da necessidade de urinar, impossibilidade de urinar
- problemas sexuais
- dor ou comichão no local de injeção, sensibilidade a alterações climáticas
- porfíria não aguda (um distúrbio no fígado em que substâncias denominadas porfirinas se acumulam na pele provocando lesões localizadas na pele, tais como erupções, bolhas, feridas ou desconforto, após exposição ao sol)
- em análises de sangue: aumento do ácido úrico, anticorpos produzidos pelo sistema imunitário do corpo contra glóbulos vermelhos

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):

- perturbações bipolares (alterações de humor com episódios de tristeza e excitação), mania (excitação extrema ou entusiasmo sem razão)
- cardiomiopatia (doenças que afetam o músculo cardíaco), angina de peito (uma dor grave no peito que resulta da obstrução dos vasos sanguíneos)
- insuficiência hepática

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas):

- púrpura trombocitopénica idiopática ou trombótica (aumento das equimoses, sangramento, diminuição das plaquetas, anemia e fraqueza extrema)
- isquemia do miocárdio (redução do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco)

Efeitos indesejáveis com frequência desconhecida (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis):

- doença de Vogt-Koyanagi-Harada (uma doença rara que pode levar à perda de visão e de audição e à pigmentação da pele), reação alérgica grave
- descoloração da pele
- doenças periodontais (que afetam as gengivas) e doenças dentárias, alteração da cor da língua

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Besremi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia na embalagem externa para proteger da luz.

Depois de aberta, a caneta pré-cheia pode ser conservada durante um período máximo de 30 dias no frigorífico (2°C–8°C) quando guardada com a tampa colocada e mantida na embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar que a caneta pré-cheia parece danificada, se a solução estiver turva, se tiver partículas ou flocos ou se tiver outra cor além de incolor a amarela pálida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Besremi

- A substância ativa é o ropeginterferão alfa-2b.
Cada caneta pré-cheia com 0,5 ml de solução contém 500 microgramas de ropeginterferão alfa-2b, conforme medido numa base proteica, o que corresponde a 1000 microgramas/ml.

- Os outros componentes são cloreto de sódio, polissorbato 80, álcool benzílico, acetato de sódio anidro, ácido acético glacial e água para preparações injetáveis. Em relação ao álcool benzílico e ao sódio, ver a secção 2 “Besremi contém álcool benzílico” e “Besremi contém sódio”.

Qual o aspeto de Besremi e conteúdo da embalagem

Besremi apresenta-se como uma solução injetável numa caneta pré-cheia. Cada caneta pré-cheia contém 0,5 ml de solução. Está disponível em embalagens contendo 1 caneta pré-cheia e 2 agulhas de injeção.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções de utilização

Leia atentamente este folheto antes de utilizar a caneta pré-cheia Besremi 500 microgramas. Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O seu médico ou farmacêutico irá mostrar-lhe como utilizar a caneta.

A caneta pré-cheia Besremi 500 microgramas pode ser utilizada para injetar doses de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 e 500 microgramas. Em doses até 250 microgramas, pode utilizar-se duas vezes a mesma caneta.

O seu médico informá-lo-á da dose de que necessita. Anote as suas datas de injeção e a dose conforme indicado pelo médico.

Guarde a caneta na embalagem exterior no frigorífico.

Retire a caneta do frigorífico 15 minutos antes da injeção para deixar chegar à temperatura ambiente. Procure uma área bem iluminada e sossegada para a injeção.

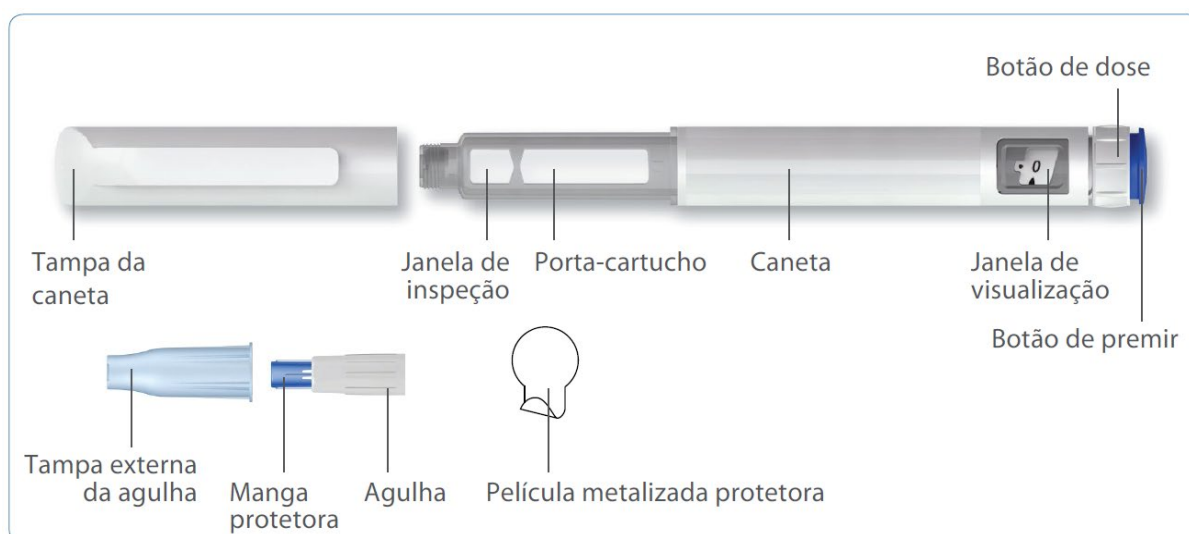
Necessitará dos seguintes artigos para a sua injeção:

- Caneta pré-cheia Besremi
- Agulha (Tipo: mylife Clickfine 8mm)
- Toallete com álcool (não fornecido)
- Opcional: penso rápido (não fornecido)

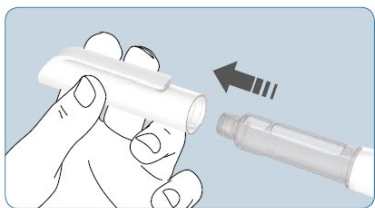
A caneta pré-cheia Besremi é fornecida com duas agulhas. Utilize sempre uma nova agulha para cada injeção.

Não utilize a caneta se parecer danificada. Se em qualquer altura durante a utilização da caneta, sentir que possa tê-la danificado (p. ex., ao deixá-la cair ou utilizando força excessiva), não utilize mais a caneta. Obtenha uma nova caneta e comece de novo.

Descrição Caneta pré-cheia Besremi 500 microgramas

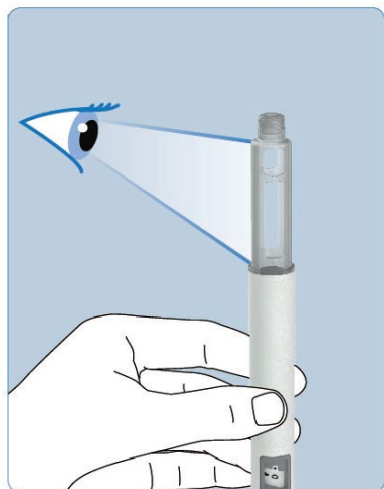


1



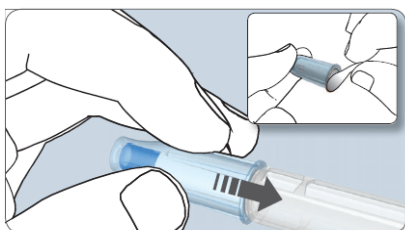
- Lave as suas mãos antes de utilizar Besremi.
- Verifique se a validade do produto não expirou.
- Retire a tampa da caneta.

2



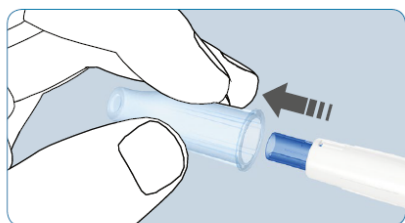
- Verifique a solução através das janelas de inspeção ao longo dos lados do porta-cartucho.
- Não utilize a caneta se a solução estiver turva, tiver partículas ou flocos ou tiver outra cor além de incolor a amarela pálida.

3



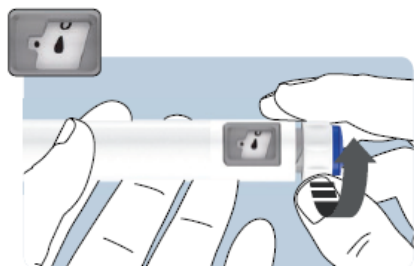
- Utilize uma nova agulha e retire a película metalizada protetora.
- Encaixe com a tampa externa da agulha direita e centralmente disposta sobre a caneta para evitar que a mesma se encurve ou se incline .
- Certifique-se de que está bem encaixada.

4



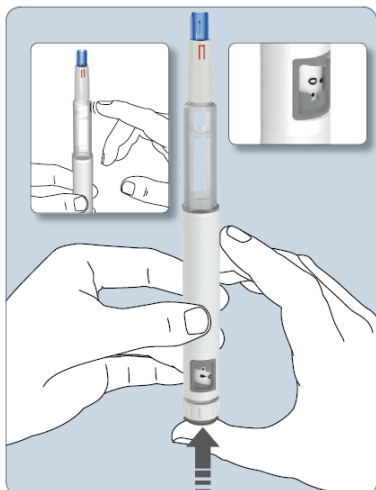
- Retire a tampa externa da agulha.
- Volte a colocar a tampa externa da agulha apenas depois de ter injetado o medicamento.
- Não toque na ponta da agulha em qualquer altura.
- Se já tiver utilizado uma vez a sua caneta pré-cheia Besremi 500 microgramas, prossiga diretamente para o passo 7.
- Se estiver a utilizar esta caneta pela primeira vez, continue com a preparação da caneta no passo 5.

5



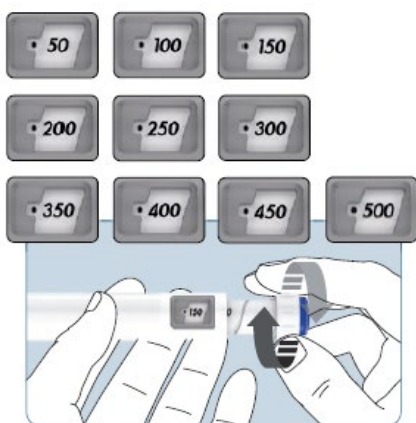
- Se estiver a utilizar esta caneta pela primeira vez, prepare a caneta para injeção, rodando o botão de dose até ver o ícone de uma “gota” e o ponto na janela. O ícone da “gota” tem de ficar alinhado com o ponto na janela de inspeção.

6



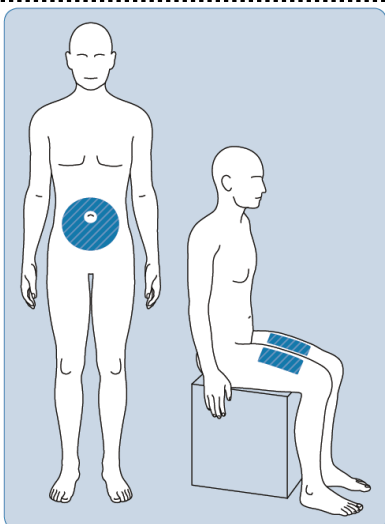
- Segure a caneta com a agulha virada para cima e certifique-se que a janela de inspeção está virada para si.
- Não aponte para o seu rosto nem para o rosto de outra pessoa.
- Bata suavemente na caneta (porta-cartucho) com os dedos para permitir que eventuais bolhas de ar subam até ao topo do porta-cartucho.
- Prima o botão de premir com o seu polegar até a marca “0” estar alinhada com o ponto na janela de visualização.
- Verá que a janela muda do ícone da “gota” para a marca “0” e ouvirá pequenos estalidos à medida que o botão se move.
- Verá uma gotícula de líquido a aparecer na ponta da agulha.
- Se não vir uma gotícula na ponta da agulha, repita os passos 5 e 6 até seis vezes até surgir uma gotícula.
- Se não vir uma gotícula após a sétima vez, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

7



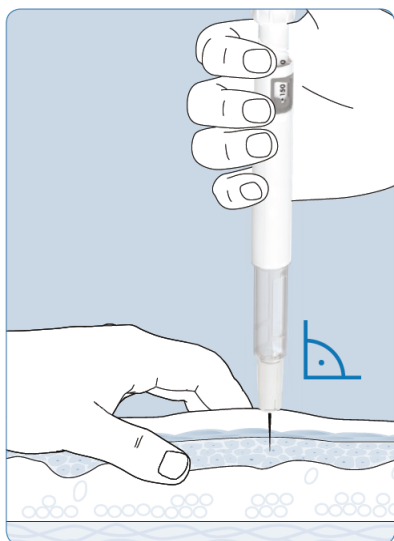
- Defina a dose que o seu médico lhe indicou, rodando o botão de dose até que a dose prescrita seja visível. A dose selecionada tem de ficar alinhada com o ponto e a janela de visualização da dose. Se necessário, corrija a dose rodando o botão de dose.
- Se não conseguir obter a dose necessária, rodando o botão de dose, a sua caneta pode não ter medicamento suficiente. Não aplique mais força. Em vez disso, utilize uma nova caneta.

8



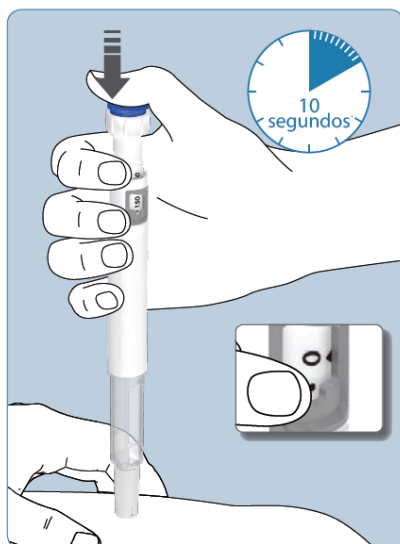
- Desinfete a pele na área de injeção utilizando um toalhete com álcool antes da injeção.
- Deixe a área secar antes de injetar o medicamento.
- Tem de injetar o medicamento subcutaneamente (sob a pele). O seu médico dir-lhe-á onde terá de injetá-lo.
- Os possíveis locais de injeção são a barriga (mais de cinco centímetros afastados do umbigo) ou a coxa.
- Se necessitar de duas canetas, utilize um local de injeção diferente para cada caneta (p. ex., lado direito e esquerdo da barriga ou coxa direita e esquerda).
- Não injete em pele que esteja irritada, vermelha, com nódulos negros, infetada ou com qualquer tipo de cicatriz.

9



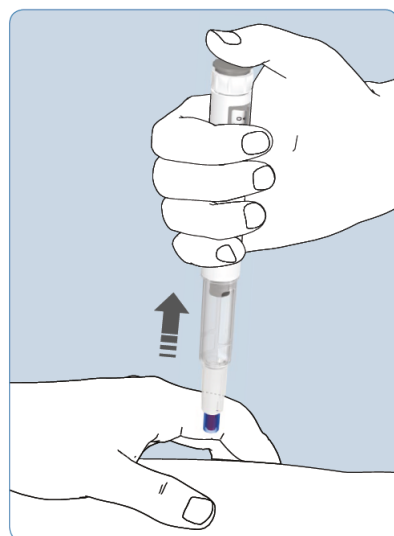
- Segure a caneta de modo que a janela de visualização e o rótulo sejam visíveis durante a injeção.
- Faça uma prega de pele entre o polegar e o dedo indicador.
- Exercendo uma pressão suave, insira a agulha num ângulo de 90° até a manga protetora azul da agulha deixar de ser visível.

10



- Prima o botão de premir até ao fim, até a marca “0” estar alinhada com o ponto na janela de visualização.
- Os pequenos estalidos param quando a injeção for concluída.
- Carregue no botão de premir durante pelo menos 10 segundos antes de remover a agulha.
- Não levante nem mova a caneta durante a injeção.

11

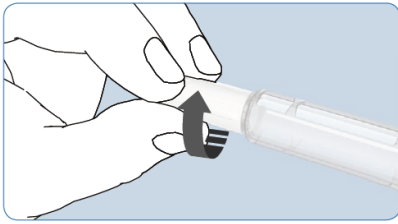


- Retire cuidadosamente a agulha da pele.
- Mantenha o local de injeção limpo até a pequena ferida da injeção ter fechado. Aplique um penso rápido, se necessário.

Nota:

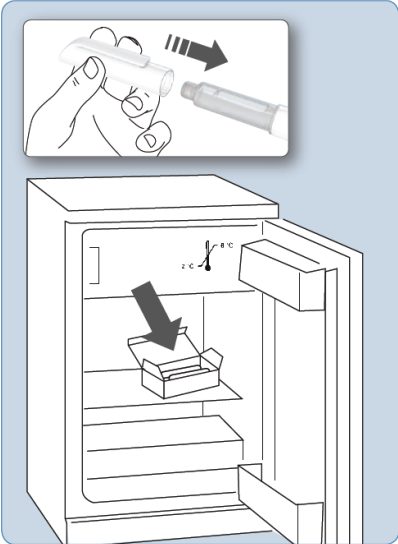
- A manga azul protetora fica automaticamente bloqueada e o indicador de bloqueio vermelho, agora visível, cobre a agulha para sua proteção. Se tal não acontecer, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Poderá observar uma pequena gotícula de líquido sobre a pele depois de retirar a agulha. Esta gotícula é normal e não significa que tenha recebido uma dose inferior.

12



- Desenrosque a agulha e elimine-a adequadamente.

13



- Volte a colocar a tampa da caneta em segurança.

Reutilização da caneta:

- O seu médico dir-lhe-á se pode utilizar a caneta para uma segunda injeção. Neste caso, coloque a caneta novamente na embalagem exterior e guarde-a no frigorífico até à próxima utilização. Não utilize a caneta após 30 dias.

Eliminação da caneta e da agulha:

- Elimine a caneta e a agulha após a utilização de acordo com as exigências locais, ou tal como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.