

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut
Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

Fiecare pen preumplut cu 0,5 ml soluție conține ropeginterferon alfa-2b 250 micrograme, conform măsurării pe baza proteinei, corespunzând cu 500 micrograme/ml.

Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

Fiecare pen preumplut cu 0,5 ml soluție conține ropeginterferon alfa-2b 500 micrograme, conform măsurării pe baza proteinei, corespunzând cu 1 000 micrograme/ml.

Concentrația este indicativă pentru cantitatea de fracțiune interferon alfa-2b din ropeginterferonul alfa-2b, fără a lua în considerare peghilarea.

Rpeginterferonul alfa-2b este un conjugat covalent al proteinei interferon alfa-2b, produs în celulele de *Escherichia coli* prin tehnologia ADN-ului recombinant, cu o fracțiune de metoxipoliolen glicol (mPEG).

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a altor proteine, pegilate sau nepegilate, din aceeași clasă terapeutică (vezi pct. 5.1).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare pen preumplut conține alcool benzilic 10 mg și 0,05 mg de polisorbitat 80 per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în pen preumplut (injecție).

Soluție limpede, incoloră sau de culoare galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Besremi este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a bolii.

Doze

Faza de stabilire treptată a dozei

Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză inițială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienții care urmează și un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza celui alt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obține stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit < 45%, trombocite < $400 \times 10^9/l$ și leucocite < $10 \times 10^9/l$). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a normaliza hipervâscozitatea sanguină.

Faza de întreținere

Doza la care s-a obținut stabilizarea parametrilor hematologici trebuie să fie menținută, cu un interval dintre administrări de două săptămâni, timp de cel puțin 1,5 ani. După aceea, doza poate fi ajustată și/sau intervalul dintre administrări poate fi prelungit până la patru săptămâni, după cum este adecvat pentru pacient.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului, doza administrată trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar până când reacțiile adverse se atenuează; în plus, reluarea tratamentului trebuie să se facă la o doză mai mică decât doza care a cauzat reacțiile adverse.

Dacă se observă o creștere a parametrilor hematologici (hematocrit, trombocite, leucocite), doza și/sau intervalul dintre administrarea dozelor trebuie ajustate în mod individual.

Grupe speciale de populație

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză compensată (adică Child-Pugh A), un alt medicament pe bază de interferon alfa pegilat (interferon alfa-2a pegilat) s-a dovedit a fi sigur în utilizare. Nu este necesară nicio ajustare a dozei de ropeginterferon alfa-2b la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară.

Utilizarea interferonului alfa nu a fost evaluată la pacienții cu ciroză decompensată (adică Child-Pugh B sau C) și este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Au fost observate valori crescute ale enzimelor hepatice la pacienți tratați cu ropeginterferon alfa-2b. Atunci când creșterea valorilor enzimelor hepatice este progresivă și persistentă, doza trebuie redusă. Dacă creșterea valorilor enzimelor hepatice este progresivă și semnificativă clinic, chiar cu reducerea dozei, sau dacă există dovezi de decompensare hepatică, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al altor medicamente pe bază de interferon alfa (interferon alfa-2a pegilat și interferon alfa-2b pegilat) a fost evaluat la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Nu este necesară o ajustare a dozei de ropeginterferon alfa-2b la pacienții adulți cu insuficiență renală ușoară (RFG 60-89 ml/min) sau moderată (RFG 30-59 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG 15-29 ml/min), se recomandă o doză inițială redusă de ropeginterferon alfa-2b, de 50 micrograme. Ropeginterferonul alfa-2b este contraindicat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei recomandate de ropeginterferon alfa-2b la inițierea tratamentului la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Pacienți obezi sau subponderali

Profilul farmacocinetic al ropeginterferonului alfa-2b nu a fost determinat la pacienții obezi sau subponderali. Nu se pot face recomandări de ajustare a dozei de ropeginterferon alfa-2b pentru acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Besremi la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 4.4).

Rasă

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în funcție de rasă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Medicamentul este indicat tratamentului pe termen lung și poate fi administrat de către un medic, o asistentă medicală, un membru al familiei sau de către pacient, dacă este instruit în privința administrării injecțiilor subcutanate cu pen-ul preumplut. Trebuie să fie respectate instrucțiunile de utilizare din prospect.

Locul de injectare recomandat este pielea de pe abdomen, la nu mai puțin de 5 cm în jurul ombilicului, sau cea de pe coapse. A nu se injecta într-o zonă unde pielea este iritată, înroșită, învinețită, infectată sau cicatrizată. Pen-ul permite trepte de dozare reglabile în intervale de 50 micrograme pe sectorul de la 50 la 250 micrograme sau de la 50 la 500 micrograme.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Boală tiroidiană pre-existentă, cu excepția cazului în care poate fi controlată prin tratament convențional
- Tulburări psihice severe, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, ideatie suicidară sau tentativă de suicid
- Boală cardiovasculară pre-existentă severă (adică hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA ≥ 2), aritmie cardiacă severă, stenoză semnificativă a arterelor coronare, angină pectorală instabilă) sau accident vascular cerebral ori infarct miocardic recent
- Boală autoimună, în prezent sau în antecedente
- Pacienți cu imunosupresie cărora li s-a efectuat transplant
- Administrare în asociere cu telbivudină (vezi pct. 4.5)
- Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C)
- Boală renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/min)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Faza de stabilire treptată a dozei

Schema terapeutică recomandată pentru faza de stabilire treptată a dozelor de ropeginterferon alfa-2b (vezi pct. 4.2) presupune un timp prelungit de atingere a dozei individuale optime, comparativ cu terapia cu hidroxicarbamidă. Într-un studiu clinic pentru indicația policitemia vera, sfârșitul duratei medii de stabilire treptată individuală pentru doza de ropeginterferon alfa-2b a fost atins după aproximativ 3,7 luni, iar pentru hidroxicarbamidă după aproximativ 2,6 luni de tratament. De aceea, ar putea fi preferate alte medicamente (de exemplu hidroxicarbamidă) la pacienții la care este necesară o reducere precoce a numărului de celule sanguine, pentru a preveni tromboza și sângerarea.

În faza de stabilire treptată a dozelor, s-ar putea ca eficacitatea reducerii riscului cardiovascular și tromboembolic pe care îl impune afecțiunea subiacentă să nu poată fi pe deplin stabilită. Pacienții trebuie strict monitorizați, în special în cursul fazei de stabilire treptată a dozelor; trebuie determinat

periodic numărul de celule sanguine, inclusiv determinarea hematocritului, numărului de leucocite și trombocite, și după ce doza optimă individuală a fost stabilită. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a corecta hipervâscozitatea sângelui.

Sistemul endocrin

Înainte de tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b, orice boală tiroidiană pre-existentă trebuie tratată și adusă sub control prin tratament convențional (vezi pct. 4.3). La pacienții care dezvoltă simptome ce indică o disfuncție tiroidiană în cursul tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b trebuie să se evalueze valorile hormonului tiro-stimulator (TSH). Dacă valorile TSH pot fi controlate, în sensul menținerii în limite normale, tratamentul poate fi continuat.

A fost observată apariția diabetului zaharat în asociere cu alte medicamente pe bază de interferon alfa (vezi pct. 4.8). Pacienții care au această afecțiune și nu pot fi controlați eficient prin tratament medicamentos nu trebuie să înceapă tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b. Pacienții care dezvoltă această afecțiune în cursul tratamentului și nu pot fi controlați prin tratament medicamentos trebuie să întrerupă tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b.

Sistemul nervos central (SNC)

Efecte asupra SNC, în special depresia, au fost observate la unii pacienți tratați cu ropeginterferon alfa-2b în cursul programului clinic de dezvoltare (vezi pct. 4.8). Alte efecte asupra SNC, incluzând ideea suicidară, tentativă de suicid, agresivitate, tulburare bipolară, manie și confuzie, au fost observate în cazul altor medicamente pe bază de interferon alfa. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a detecta orice simptome de tulburare psihică, iar medicul curant trebuie să aibă în vedere o abordare terapeutică în cazul în care apar asemenea simptome. Dacă simptomele psihice se agravează, se recomandă întreruperea tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b. Ropiginterferonul alfa-2b nu trebuie administrat la pacienți cu tulburări psihice severe, prezente sau în antecedente, în special depresie severă, ideea suicidară sau tentativă de suicid (vezi pct. 4.3).

Sistemul cardiovascular

Evenimente cardiace, incluzând cardiomiopatie, infarct miocardic, fibrilație atrială și tulburări ischemice ale arterelor coronare, au fost asociate cu tratamentul cu interferon alfa (vezi pct. 4.8). Pacienții cu tulburări cardiovasculare pre-existente sau în antecedente trebuie monitorizați atent în cursul tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu boală cardiovasculară severă pre-existentă sau la pacienții care au avut recent un accident vascular cerebral ori un infarct miocardic (vezi pct. 4.3).

Sistemul respirator

Tulburări respiratorii precum infiltrația pulmonară, pneumonita, pneumonia sau hipertensiunea arterială pulmonară au fost observate rar la pacienții tratați cu interferon alfa (vezi pct. 4.8). Pacienții care dezvoltă simptome respiratorii trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar, tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b trebuie întrerupt.

Aparatul ocular

Tulburări oculare severe, precum retinopatie, hemoragie retiniană, exsudate retiniene, dezlipire de retină și ocluzie arterială sau venoasă la nivelul retinei, care poate duce la cecitate, au fost observate rar la pacienții tratați cu interferon alfa (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic înainte de tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b și în cursul acestuia, în special acei pacienți cu boli care se asociază cu retinopatie, precum diabet zaharat sau hipertensiune arterială. Orice pacient care raportează o scădere sau o pierdere a vederii sau care raportează alte simptome oculare trebuie să beneficieze imediat de un examen oftalmologic. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b la pacienții care prezintă tulburări oculare nou apărute sau agravate.

Hipersensibilitatea acută

Reacții severe de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) au fost rar observate în cazul altor medicamente pe bază de interferon alfa. Dacă se întâmplă acest lucru, tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b trebuie întrerupt și trebuie instituit imediat un tratament medical adecvat. Erupțiile cutanate tranzitorii nu necesită întreruperea tratamentului.

Funcția hepatică

Tratamentul cu interferon alfa a fost asociat cu hepatotoxicitate caracterizată prin potențiale creșteri semnificative ale valorilor enzimelor hepatice. A fost raportată insuficiența hepatică la pacienții infectați cu virusul hepatitei C în cazul altor medicamente pe bază de interferon alfa (vezi pct. 4.8).

Au fost observate creșteri ale valorilor serice ale ALT (≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale), AST (≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale), GGT (≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale) și bilirubinei (> 2 ori limita superioară a valorilor normale) la pacienții tratați cu ropeginterferon alfa-2b. În majoritate, aceste creșteri au fost tranzitorii și au apărut în primul an de tratament.

Au fost raportate tulburări hepatice la pacienți după tratamentul pe termen lung cu ropeginterferon alfa-2b (vezi pct. 4.8). Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie controlate cu regularitate la pacienții care urmează tratament pe termen lung cu ropeginterferon alfa-2b. Tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b trebuie întrerupt în cazul în care, în ciuda reducerii dozei, creșterea valorilor enzimelor hepatice continuă și este semnificativă clinic. La pacienții care dezvoltă semne de decompensare hepatică în cursul tratamentului, ropeginterferonul alfa-2b trebuie întrerupt. Ropeginterferonul alfa-2b este contraindicat la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (vezi pct. 4.3).

Funcția renală

Indiferent de doza inițială și de gradul insuficienței renale, pacienții trebuie monitorizați. Tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b trebuie întrerupt dacă funcția renală se diminuează în cursul tratamentului. Ropeginterferonul alfa-2b este contraindicat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.3).

Tulburări dentare și parodontale

Au fost raportate tulburări dentare și parodontale, care pot duce la pierderea dinților, în cazul altor medicamente pe bază de interferon alfa (vezi pct. 4.8). În plus, în cursul tratamentului pe termen lung cu ropeginterferon alfa-2b, xerostomia poate avea un efect nociv asupra dinților și mucoasei bucale. Pacienții trebuie să își perie dinții cu minuțiozitate de două ori pe zi și să își facă control stomatologic periodic.

Afecțiuni cutanate

Utilizarea ropeginterferonului alfa-2b este asociată cu afecțiuni cutanate (prurit, alopecie, erupții cutanate tranzitorii, eritem, psoriazis, xerodermie, dermatită acneiformă, hiperkeratoză, hiperhidroză). În cazul apariției sau agravării acestor afecțiuni cutanate, trebuie să fie avută în vedere oprirea tratamentului.

Excipienți

Besremi conține alcool benzilic.

Volumele mari trebuie utilizate cu precauție și numai dacă este necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Besremi conține polisorbate 80.

Acest medicament conține 0,025 mg de polisorbate 80 per fiecare 0,5 ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

Besremi conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se consideră că enzimele catabolismului proteic sunt implicate în metabolizarea ropeginterferonului alfa-2b. Implicarea proteinelor de transport în absorbția, distribuția și eliminarea ropeginterferonului alfa-2b nu este cunoscută. S-a dovedit că interferonul alfa influențează activitatea izoenzimelor CYP1A2 și CYP2D6 ale citocromului P450 (CYP).

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile cu ropeginterferon alfa-2b.

Studii de interacțiune ale altor medicamente pe bază de interferon alfa pegilat

Administrarea interferonului alfa-2a pegilat în asociere cu telbivudină la pacienții cu hepatită B a crescut riscul de apariție a neuropatiei periferice. Este contraindicat tratamentul în asociere cu telbivudină și ropeginterferon alfa-2b (vezi pct. 4.3).

Administrarea a 180 micrograme de interferon alfa-2a pegilat, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, la subiecți sănătoși de sex masculin, nu a generat niciun efect asupra profilului farmacocinetic al mefenitoinei, dapsonei, debrisoquinei și tolbutamidei, sugerând faptul că interferonul alfa-2a pegilat nu are niciun efect *in vivo* asupra izoenzimelor 3A4, 2C9, 2C19 și 2D6 ale citocromului P450 (CYP). În același studiu, a fost observată o creștere de 25% a ASC a teofilinei (substrat al CYP1A2), demonstrând faptul că interferonul alfa-2a pegilat este un inhibitor al activității CYP1A2.

Administrarea interferonului alfa-2b pegilat în asociere cu tolbutamidă (substrat al CYP2C9), midazolam (substrat al CYP3A4), dapsonă (substrat al N-acetiltransferazei) nu a dus la o interacțiune semnificativă și a produs o creștere modestă a expunerii la cafeină (substrat al CYP1A2) și desipramină (substrat al CYP2D6).

Prin urmare, trebuie luate măsuri de precauție atunci când ropeginterferonul alfa-2b este administrat în asociere cu substraturi ale CYP1A2, în special cele care au un indice terapeutic îngust, cum sunt teofilina și metadona. În mod similar, se recomandă precauție în cazul administrării în asociere a substraturilor CYP2D6 (de exemplu, vortioxetină, risperidonă) cu ropeginterferon alfa-2b. Ropiginterferonul alfa-2b poate inhiba activitatea CYP1A2 și CYP2D6, putând astfel crește concentrațiile sanguine ale acestor medicamente.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei de ropeginterferon alfa-2b în cazul administrării în asociere cu medicamente ce sunt metabolizate prin intermediul CYP2C9/19, CYP3A4 sau N-acetiltransferazei.

Trebuie adoptată o atitudine precaută în cazul administrării ropeginterferonului alfa-2b în asociere cu alte medicamente cu potențial mielosupresor/chimioterapice.

Narcoticele, hipnoticele și sedativele trebuie administrate cu precauție în cazul utilizării în asociere cu ropeginterferon alfa-2b.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție eficace în timpul tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b, cu excepția cazului în care s-a stabilit altfel împreună cu medicul.

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea interferonului alfa la femeile gravide.

Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Întrucât ropeginterferonul alfa-2b ar putea avea același efect, Besremi nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează mijloace contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ropeginterferon alfa-2b se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Besremi, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul ropeginterferonului alfa-2b asupra fertilității la femei sau la bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Besremi are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețală, somnolență sau halucinații (vezi pct. 4.8) în cursul tratamentului cu Besremi trebuie să evite să conducă vehicule și să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt leucopenia (20,2%), trombocitopenia (18,5%), artralgie (13,5%), fatigabilitatea (12,4%), creșterea concentrațiilor plasmatice ale gama-glutamyltransferazei (11,2%), afecțiunea de tip gripal (11,2%), mialgia (10,7%), anemie (9,6%), creșterea valorilor serice ale alanin aminotransferazei (8,4%), , neutropenia (7,9%), pirexia (7,9%), creșterea valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (7,3%), pruritul (6,8%), durerea la nivelul extremităților (6,7%), alopecia (6,7%), cefaleea (6,2%), diareea (5,7%), reacțiile la locul de injectare (5,6%), frisoanele (5,1%) și amețea (5,1%). Reacțiile adverse severe sunt depresia (1,1%), fibrilația atrială (1,1%) și tulburarea acută de stres (0,6%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse legate de tratament au fost raportate în asociere cu ropeginterferon alfa-2b în cadrul studiilor clinice, la 178 de pacienți adulți cu policitemie vera. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență (foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	<i>frecvente</i>	infecție de tract respirator, gripă, rinită, infecție fungică la nivelul pielii
	<i>mai puțin frecvente</i>	herpes oral, herpes zoster, candidoză orală, sinuzită, candidoză esofagiană, infecție micotică vulvovaginală, hordeolum, onicomicoză

Tulburări hematologice și limfatice	<i>foarte frecvente</i>	leucopenie, trombocitopenie
	<i>frecvente</i>	pancitopenie, neutropenie, anemie
Tulburări ale sistemului imun	<i>mai puțin frecvente</i>	sarcoidoză [#]
	<i>foarte rare</i>	purpură trombocitopenică, idiopatică sau trombotică [#]
	<i>cu frecvență necunoscută</i>	boala Vogt-Koyanagi-Harada [#] , reacții de hipersensibilitate acută ^{***}
Tulburări endocrine	<i>frecvente</i>	hipotiroidie, hipertiroidie, tiroidită
	<i>mai puțin frecvente</i>	Boală Basedow, diabet zaharat [#]
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>frecvente</i>	hipertrigliceridemie, scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	<i>frecvente</i>	depresie, agresivitate [#] , insomnie, anxietate, dispoziție afectată, dispoziție schimbătoare, tulburări de dispoziție
	<i>mai puțin frecvente</i>	tentativă de suicid [#] , ideatie suicidară [#] , stare de confuzie [#] , tulburare acută de stres, halucinații, disconfort emoțional, nervozitate, coșmaruri, iritabilitate
	<i>rare:</i>	tulburare bipolară [#] , manie [#]
Tulburări ale sistemului nervos	<i>frecvente</i>	cefalee, amețală, hipoestezie, somnolență, parestezie
	<i>mai puțin frecvente</i>	polineuropatie, neuropatie motorie periferică, radiculopatie, migrenă, afectare mentală, tremor, aură
Tulburări oculare	<i>frecvente</i>	xerofthalmie
	<i>mai puțin frecvente</i>	hemoragie retiniană [#] , exsudate retiniene [#] , tulburare de vedere, acuitate vizuală redusă, vedere încețoșată, disconfort ocular, eczemă la nivelul pleoapelor
	<i>rare:</i>	retinopatie [#] , neuropatie optică [#] , ocluzie de arteră retiniană [#] , ocluzie de venă retiniană [#]
	<i>foarte rare</i>	cecitate [#]
	<i>cu frecvență necunoscută</i>	dezlipire de retină [#]
Tulburări acustice și vestibulare	<i>mai puțin frecvente</i>	surditate, tinitus, vertij
Tulburări cardiace	<i>frecvente</i>	fibrilație atrială
	<i>mai puțin frecvente</i>	infarct miocardic [#] , bloc atrioventricular, tromb intracardiac, incompetență a valvei aortice, tulburare cardiovasculară
	<i>rare</i>	cardiomiopatie [#] , angină pectorală [#]
	<i>foarte rare</i>	ischemie miocardică [#]
Tulburări vasculare	<i>frecvente</i>	microangiopatie
	<i>mai puțin frecvente</i>	fenomen Raynaud, hipertensiune arterială, hematom, eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>frecvente</i>	dispnee
	<i>mai puțin frecvente</i>	pneumonită, tuse, epistaxis, iritație în gât
	<i>foarte rare</i>	infiltrare pulmonară [#]
	<i>cu frecvență necunoscută</i>	fibroză pulmonară [#] , pneumonie [#] , hipertensiune arterială pulmonară ^{**}
Tulburări gastro-intestinale	<i>frecvente</i>	diaree, greață, durere abdominală, constipație, distensie abdominală, xerostomie
	<i>mai puțin frecvente</i>	gastrită, tulburare a peretelui abdominal, flatulență, scaune frecvente, odinofagie, sângerare gingivală

	<i>cu frecvență necunoscută</i>	tulburare a dinților [#] , boală parodontală [#]
Tulburări hepato-biliare	<i>foarte frecvente</i>	concentrații plasmatice crescute ale gama-glutamyltransferazei
	<i>frecvente</i>	tulburare hepatică, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, creștere a valorilor sanguine ale fosfatazei alcaline
	<i>mai puțin frecvente</i>	hepatotoxicitate, hepatită toxică, hepatomegalie, porfirie non-acute
	<i>rare</i>	insuficiență hepatică [#]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>frecvente</i>	prurit, alopecie, erupție cutanată tranzitorie, eritem, psoriazis, xerodermie, dermatită acneiformă, hiperkeratoză, hiperhidroză, piele uscată
	<i>mai puțin frecvente</i>	reacție de fotosensibilitate, exfoliere cutanată, distrofie a unghiilor
	<i>cu frecvență necunoscută</i>	depigmentare a pielii [#]
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>foarte frecvente</i>	artralgie, mialgie
	<i>frecvente</i>	sindrom Sjogren, artrită, durere la nivelul extremităților, durere musculoscheletică, durere osoasă, spasme musculare
	<i>mai puțin frecvente</i>	slăbiciune musculară, durere la nivelul gâtului, durere la nivel inghinal
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>mai puțin frecvente</i>	cistită hemoragică, disurie, micturiție cu caracter urgent, retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	<i>mai puțin frecvente</i>	disfuncție erectilă, hematospermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>foarte frecvente</i>	boală de tip gripal, fatigabilitate
	<i>frecvente</i>	febră, reacție la locul de injectare, astenie, frisoane, deteriorare a stării generale de sănătate, eritem la locul de injectare
	<i>mai puțin frecvente</i>	durere la locul de injectare, prurit la locul de injectare, meteorosensibilitate
	<i>cu frecvență necunoscută:</i>	hiperpigmentare a limbii [#]
Investigații diagnostice	<i>frecvente</i>	anticorpi antitiroidieni pozitivi, creștere a valorilor hormonului tireo-stimulator, creștere a temperaturii corporale, anticorpi antinucleari pozitivi, creștere a valorilor sanguine ale lactat dehidrogenazei, scădere a greutății corporale
	<i>mai puțin frecvente</i>	creștere a numărului trombocitelor, creștere a valorilor sanguine ale acidului uric, test Coombs pozitiv

[#]Reportate ca reacții adverse în cursul tratamentului cu alte medicamente pe bază de interferon alfa.

*Caracteristică de clasă pentru medicamente pe bază de interferon, consultați mai jos informațiile despre hipertensiunea arterială pulmonară.

**de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție sau anafilaxie.

Descrierea unor reacții adverse selecționate

Reacțiile adverse cele mai frecvente

Reacțiile adverse cele mai frecvente (incluzând numărul de pacienți, rata incidenței, gradul de severitate, necesitatea de ajustare a dozei și rezultatul) raportate în cursul programului de dezvoltare clinică a ropeginterferonului alfa-2b sunt rezumate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Reacțiile adverse cele mai frecvente în cursul tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b.

RAM > 10% TP	N (%) (N=178)	RI	Grad de intensitate CCTRA ≥ 3 N (%)	Necesitatea reducerii dozei N (%)	Necesitatea întreruperii administrării medicamentului N (%)	Necesitatea opririi administrării medicamentului N (%)	Recuperare N (%)
Leucopenie	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.r.	8 (22,2)
Trombocitopenie	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.r.	6 (18,2)
Artralgie	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Fatigabilitate	22 (12,4)	6,6	n.r.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Gamma-glutamyl- transferaza crescută	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.r.	n.r.	4 (20,0)
Afecțiuni asemănătoare gripei	20 (11,2)	4,9	n.r.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.r.	10 (50,0)
Mialgie	19 (10,7)	3,5	n.r.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.r.	9 (47,4)

* Nu au fost raportate reacții adverse cu grad CCTRA 5 (deces) pentru acești termeni perferati. RA de grad 4 (cu risc vital sau invalidant) raportată pentru creșterea gamma-glutamyltransferazei.

Abrevieri: CCTRA, criterii comune de terminologie pentru reacțiile adverse; n.r., ne-raportat; RAM, reacție adversă la medicament; TP, termen preferat; RI, rata incidenței reacțiilor adverse medii per 100 pacienți per an; N, număr de pacienți.

N (%) numărul și procentul de pacienți cu RAraportate.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate tulburări gastrointestinale în cazul altor medicamente pe bază de interferon alfa precum și la 15,7% dintre pacienții tratați cu ropeginterferon alfa-2b. Cele mai frecvent raportate tulburări gastrointestinale în aceste studii au fost diareea (5,1%; rata incidenței: 2,8 [evenimente/100 pacienți per an]) și greața (4,5%; rata incidenței: 1,2 evenimente/100 pacienți per an)].

SNC

În cadrul programului de dezvoltare clinică al ropeginterferonului alfa-2b au fost raportate două cazuri de depresie severă (1,1%; rata incidenței: 0,4 evenimente/100 pacienți per an). Pacienții s-au recuperat complet după oprirea permanentă a administrării medicamentului. Un pacient care a prezentat tulburare acută de stres severă (0,6%; rata incidenței: 0,2 evenimente/100 pacienți per an) cu intensitate moderată s-a recuperat complet după reducerea dozei de ropeginterferon alfa-2b. În asociere cu interferon alfa au fost raportate efecte asupra SNC, incluzând tentativă de suicid, ideatie suicidară, agresivitate, tulburare bipolară, manie și confuzie (vezi pct. 4.4).

Sistemul cardiovascular

În cursul tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b la doi pacienți s-au raportat trei cazuri de fibrilație atrială (1,1%; rata incidenței: 0,3 evenimente/100 pacienți per an) cu grad de intensitate 1 până la 3. Tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b a fost continuat și pacienții au fost tratați cu medicamente adecvate pentru aceste reacții. Pacienții s-au recuperat din cele două reacții, în timp ce a treia reacție era în desfășurare la momentul evaluării.

Sistemul respirator

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) în asociere cu interferon alfa, îndeosebi la pacienți cu factori de risc pentru HAP (precum hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Reacțiile au fost raportate la momente de timp diferite, de obicei la câteva luni după începerea tratamentului cu interferon alfa.

Aparatul ocular

Au fost raportate tulburări oculare severe asociate cu interferonul alfa, precum retinopatie, hemoragie retiniană, exsudate retiniene, dezlipire de retină și ocluzie de arteră sau venă retiniană (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cursul programului de studiu clinic, a fost raportat un caz de supradozaj accidental cu ropeginterferon alfa2b. Pacientului i s-a administrat o doză de 10 ori mai mare decât doza inițială recomandată și a dezvoltat timp de trei zile simptome de tip gripal, care au fost considerate ca non-severe. După administrarea de paracetamol și întreruperea temporară a tratamentului cu ropeginterferon alfa-2b, pacientul s-a recuperat complet.

Nu este disponibil un antidot pentru acest medicament. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului și administrarea de tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, interferoni, codul ATC: L03AB15

Rpeginterferonul alfa-2b este un interferon alfa-2b recombinant conjugat cu un mPEG cu două brațe, într-un grad de substituție de 1 mol de polimer/mol de proteină. Masa moleculară medie este de aproximativ 60 kDa, din care fracțiunea PEG constituie aproximativ 40 kDa.

Mecanism de acțiune

Interferonul alfa aparține clasei de interferoni de tip I, care își manifestă efectele celulare prin legarea la un receptor transmembranar, denumit receptor al interferonului alfa (IFNAR). Legarea la IFNAR declanșează o cascadă de semnalizare în aval prin activarea kinazelor, în special kinaza Janus 1 (JAK1) și tirozin – kinaza 2 (TYK2) și a proteinelor traductoare ale semnalului și activatoare ale transcripției (STAT). Translocarea nucleară a proteinelor STAT controlează programe distincte de exprimare a genelor și prezintă diferite efecte celulare. S-a constatat că interferonul alfa are un efect inhibitor asupra proliferației hematopoietice și a celulelor generatoare de fibroblaști din măduva osoasă și că antagonizează acțiunea factorilor de creștere și a altor citokine care dețin un rol în dezvoltarea mielofibrozei. Aceste acțiuni ar putea fi implicate în efectele terapeutice ale interferonului alfa în policitemia vera.

În plus, s-a demonstrat că interferonul alfa este capabil să scadă încărcarea de alele *JAK2V617F* mutante la pacienții cu policitemia vera (o mutație la punctul V617F în kinaza JAK2 este semn distinctiv de policitemia vera și este prezentă la aproximativ 95% dintre pacienți).

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu deschis, randomizat, de fază III (PROUD-PV), a evaluat eficacitatea și siguranța ropeginterferonului alfa-2b, comparativ cu hidroxycarbamida, la 254 de pacienți adulți cu policitemia vera (randomizare 1:1). Pacienții au fost stratificați în funcție de expunerea anterioară la hidroxycarbamidă, vârsta la momentul selecției (≤ 60 sau > 60 ani) și existența evenimentelor tromboembolice în antecedente. Caracteristicile populației de studiu sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Caracteristicile pacienților la momentul selecției în studiul PROUD-PV.

	Braț de tratament cu ropeginterferon alfa-2b (n = 127)	Braț de tratament cu substanța control (n = 127)
Vârstă Ani*	58,5 ±10,81	57,9±13,10
Sex Feminin n (%) Masculin n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Rasă Caucasiană n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Durata PV (luni)*	12,6±24,70	15,7±25,65
Încărcarea cu alele JAK2V617F(%)*	41,9±23,49	42,8±24,14
Parametri hematologici Hematocrit (%)* Trombocite ($10^9/l$)* Leucocite ($10^9/l$)*	47,8±5,22 537,7±273,08 11,5±4,76	48,6±5,39 516,8±254,43 11,9±4,88
Prezența splenomegaliei Nu n (%) Da n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*valorile reprezintă media ±DS.

Pacienții care nu au mai fost tratați cu hidroxycarbamidă (n = 160) și cei tratați anterior cu hidroxycarbamidă (n = 94) au fost randomizați pentru a li se administra ropeginterferon alfa-2b sau hidroxycarbamidă. Doza a fost crescută treptat, în funcție de răspunsul bolii și de tolerabilitate (pentru ropeginterferon alfa-2b, de la 50 la 500 micrograme, cu administrare subcutanată, la interval de două săptămâni). Doza medie după 12 luni de tratament a fost de 382 (±141) micrograme pentru ropeginterferon alfa-2b.

Răspunsul bolii (definit prin hematocrit $< 45\%$, fără flebotomie [cel puțin 3 luni de la ultima flebotomie], trombocite $< 400 \times 10^9/l$ și leucocite $< 10 \times 10^9/l$ după 12 luni de tratament) a fost de 43,1% [53/123 de pacienți] la pe brațul cu ropeginterferon după 12 luni de tratament.

Un studiu de extensie deschis, de fază IIIb (CONTINUATION-PV) a înrolat 169 de pacienți adulți cu policitemia vera care au finalizat anterior studiul PROUD-PV, pentru a evalua eficacitatea și siguranța pe termen lung a ropeginterferonului alfa-2b. Un număr de 95 de pacienți au continuat să fie tratați cu ropeginterferon alfa-2b (între 50 și 500 micrograme, administrat subcutanat, la interval de două, trei sau patru săptămâni). Dozele medii după 36 și 72 luni de tratament (tratament cu durată de 12 luni în studiul PROUD-PV și tratament cu durată de 24 și 60 luni în studiul de extensie) a fost de 363 (±149) micrograme și respectiv 356 (±144) micrograme pentru ropeginterferon alfa-2b.

Răspunsul la tratamentul cu ropeginterferon alfa-2b este prezentat în Tabelul 3 și Tabelul 4. După 72 luni de tratament, răspunsul la boală definit doar ca răspuns hematologic complet a fost de 54,5% iar 39,8% dintre pacienți au prezentat un răspuns hematologic complet, cu o îmbunătățire a sarcinii

bolii. Pacienții au prezentat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește încărcarea de alele *JAK2V617F* (16,6%) și modificarea alelelor *JAK2V617F* față de momentul inițial (-25,4%).

Tabelul 3. Răspunsul bolii după 12 până la 72 luni de tratament cu ropeginterferon alfa-2b

Răspunsul la boală	Pacienți tratați cu ropeginterferon alfa-2b Răspuns* N (%)			
	12 luni	24 luni ¹	36 luni ²	72 luni ³
Răspuns hematologic complet ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Răspuns hematologic complet ^a și ameliorarea încărcării patologice ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

* La 12, 24, 36 și, respectiv, 72 de luni, 0, 7, 12 și 25 de pacienți au fost considerați nerespondenți din cauza întreruperii studiului din orice motiv

^a definit prin hematocrit < 45%, fără flebotomie (cel puțin 3 luni de la ultima flebotomie), trombocite < 400 × 10⁹/l și leucocite < 10 × 10⁹/l; pacienții care au întrerupt studiul au fost considerați nerespondenți

^b definit ca ameliorare a semnelor legate de boală (splenomegalie semnificativă clinic) și simptomelor legate de boală (tulburări microvasculare, prurit, cefalee); pacienții care au întrerupt studiul au fost considerați nerespondenți

¹ Tratament cu durată de 12 luni în studiul PROUD-PV și tratament cu durată de 12 luni în studiul de extensie

² Tratament cu durată de 12 luni în studiul PROUD-PV și tratament cu durată de 24 luni în studiul de extensie

³ Tratament cu durată de 12 luni în studiul PROUD-PV și tratament cu durată de 60 luni în studiul de extensie

Media încărcării de alele *JAK2V617F* a scăzut continuu pe parcursul tratamentului de 6 ani cu ropeginterferon alfa-2b, de la 42,8% la momentul inițial (înainte de tratamentul cu PROUD-PV) la 15,5% la 72 de luni.

Tabelul 4. Valorile absolute ale încărcării alele *JAK2V617F* [%] și modificările față de valoarea inițială în studiul de extensie CONTINUATION-PV.

Luna de studiu	n	Medie (±SD)	Modificare față de valoarea de bază
	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 tratament cu durată de 12 luni în studiul PROUD-PV și tratament cu durată de 12 luni în studiul de extensie

² tratament cu durată de 12 luni în studiul PROUD-PV și tratament cu durată de 24 luni în studiul de extensie

³ tratament cu durată de 12 luni în studiul PROUD-PV și tratament cu durată de 60 luni în studiul de extensie

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Besremi la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul policitemiei vera (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția ropeginterferonului alfa-2b este susținută la pacienții la care concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 3 până la 6 zile.

Biodisponibilitatea absolută a ropeginterferonului alfa-2b administrat subcutanat nu a fost investigată la om. Astfel, nu s-a putut face o estimare validă a biodisponibilității absolute. Pe baza datelor obținute

la maimuțe, aceasta este de aproximativ 80%, similar cu valoarea observată în cazul interferonului alfa-2a pegilat.

Distribuție

Ropeginterferonul alfa-2b se regăsește în principal în fluxul sanguin și lichidul extracelular, după cum o indică volumul de distribuție la starea de echilibru (V_d) cuprins între 6,6 și 17 litri la pacienți după administrare subcutanată (interval de doze 50 – 450 micrograme). Valoarea medie a C_{max} a fost de la 2,4 ng/ml (cu o doză de 50 – 80 micrograme) până la 49 ng/ml (cu o doză de 450 micrograme) iar ASC_{0-t} a variat de la 28,5 ng·oră/ml (cu o doză de 50 – 80 micrograme) până la 552,6 ng*oră /ml (cu o doză de 450 micrograme) la pacienți după administrare subcutanată de doze repetate. Variabilitatea inter-subiecți a fost observată cu o valoare de 25% și 35% pentru ASC și C_{max} , respectiv, la voluntarii sănătoși.

La pacienții cărora li s-a administrat ropeginterferon alfa-2b la interval de 2 săptămâni (400 – 500 micrograme, grupul PK 1) sau la interval de 4 săptămâni (100 - 500 [în medie 350] micrograme, grupul PK 2) la starea de echilibru, $V_{d_{ss}}$ medie a fost de 10,7 L în grupul PK 1 și 18,3 L în grupul PK 2. În grupul PK 1, $C_{max, ss}$ medie a fost de 28,26 ng/mL, $ASC_{tau,ss}$ a fost de 7504,0 ng*h/mL și C_{min} a fost de 14,52 ng/mL. În grupul PK 2, $C_{max, ss}$ medie a fost de 18,82 ng/mL, $AUC_{tau,ss}$ a fost de 6021,3 ng*h/mL și C_{min} a fost de 2,10 ng/mL.

Conform studiilor de echilibru al maselor, de distribuție tisulară și de autoradioluminografie a întregului corp efectuate la șobolani, un medicament similar cu interferon alfa (interferonul alfa-2a pegilat) a fost distribuit în ficat, rinichi și în măduvă osoasă, pe lângă faptul că s-a acumulat în concentrații mari în sânge.

Metabolizare

Metabolizarea ropeginterferonului alfa-2b nu este pe deplin elucidată. Atașarea interferonului alfa-2b la o fracțiune de polietilen glicol ramificată, cu greutate moleculară mare (40 kDa), este considerată motivul principal pentru diferențele în ceea ce privește eliminarea, comparativ cu interferonii nepegilați. Studiile la șobolani, efectuate cu un medicament similar pe bază de interferon alfa (interferon alfa-2a pegilat), au indicat o eliminare efectuată în principal prin intermediul metabolizării hepatice. Se consideră că aceeași cale de eliminare este valabilă pentru ropeginterferon alfa-2b.

Studiile de interacțiune farmacocinetică la om efectuate cu interferon alfa-2a pegilat au indicat un efect inhibitor moderat asupra substraturilor metabolizate de CYP1A2 și CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Eliminarea ropeginterferonului alfa-2b nu este pe deplin elucidată. Studiile cu un medicament similar pe bază de interferon alfa (interferon alfa-2a pegilat) au indicat faptul că rinichiul este un organ major pentru excreția produșilor metabolici marcați radioactiv (studiu efectuat la șobolani) și că clearance-ul sistemic al interferonului alfa-2a pegilat la om este de aproximativ 100 de ori mai mic decât cel al interferonului alfa-2a nativ, nepegilat.

După administrarea subcutanată de doze repetate (interval de doze 50 – 500 micrograme), timpul de înjumătățire plasmatică terminal al ropeginterferonului alfa-2b este de aproximativ 6 până la 10 zile, iar clearance-ul ropeginterferonului alfa-2b este între 0,023 și 0,066 l/oră.

Implicarea proteinelor de transport în absorbția, distribuția și eliminarea ropeginterferonului alfa-2b nu este cunoscută.

Liniaritate/Non-liniaritate

În cadrul unui studiu farmacocinetic efectuat la subiecți sănătoși, dozele administrate fiind cuprinse în intervalul 24 și 270 micrograme, C_{max} a ropeginterferonului alfa-2b a crescut proporțional cu doza. A

fost observată o creștere a expunerii mai mare decât cea proporțională. Variabilitatea inter-subiect pentru ropeginterferon alfa-2b a fost de 35% (C_{max}) și 25% (ASC).

Insuficiență hepatică

O expunere și un profil farmacocinetic comparabile au fost raportate pentru un alt medicament pe bază de interferon alfa (interferon alfa-2a pegilat) la pacienți cu ciroză (Child-Pugh A) și pacienți fără ciroză. Nu a fost evaluată farmacocinetica la pacienții cu insuficiență hepatică de severitate crescută.

Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă și la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) a fost evaluat numai pentru alte medicamente pe bază de interferon alfa pegilat.

Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă tratați cu doza de 180 micrograme de interferon alfa-2a pegilat o dată pe săptămână au prezentat o expunere plasmatică comparabilă sau respectiv, cu 60% mai mare, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

La 13 pacienți cu BRST care necesitau hemodializă cronică, administrarea dozei de 135 micrograme de interferon alfa-2a pegilat o dată pe săptămână a dus la o expunere la medicament cu 34% mai mică comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Pacienții cu insuficiență renală tratați cu o doză unică de 1,0 micrograme/kg de interferon alfa-2b pegilat au prezentat o dependență crescută a C_{max} , ASC și timpului de înjumătățire plasmatică de gradul insuficienței renale. După administrarea de doze repetate de interferon alfa-2b pegilat (1,0 micrograme/kg, administrare subcutanată săptămânală, timp de patru săptămâni), clearance-ul interferonului alfa-2b pegilat a fost redus cu o medie de 17% la pacienții cu insuficiență renală moderată și cu 44% la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Conform datelor aferente administrării unei doze unice, la pacienții cu insuficiență renală severă care nu efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul a fost similar cu cel observat la pacienții care efectuează hemodializă.

Vârstnici

Sunt disponibile doar date farmacocinetice limitate privind utilizarea ropeginterferonului alfa-2b la vârstnici. Pe baza rezultatelor din studiile PROUD-PV și CONTINUATION-PV referitoare la expunerea la medicament, răspunsul farmacodinamic și tolerabilitate, nu se consideră necesară o ajustare a dozei de ropeginterferon alfa-2b la vârstnici.

Pacienți obezi sau subponderali

Profilul farmacocinetic al ropeginterferonului alfa-2b nu a fost determinat la pacienții obezi și la cei subponderali.

Rasă

Rasa nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ropeginterferonului alfa-2b pe baza unei analize a datelor farmacocinetice disponibile, care a inclus subiecți caucazieni, japonezi și chinezi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării cu ropeginterferon alfa-2b. S-a demonstrat că interferonul alfa are un efect abortiv la primate și este de așteptat ca ropeginterferonul alfa-2b să aibă un efect similar. Efectele asupra fertilității nu pot fi evaluate.

Nu se cunoaște dacă substanța activă din acest medicament se excretă în lapte la animale sau la om (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acetat de sodiu anhidru
Acid acetic glacial
Alcool benzilic
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

3 ani

Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

3 ani

După prima utilizare

Pen-ul preumplut poate fi păstrat timp de cel mult 30 zile la frigider (2 °C - 8 °C) atunci când este păstrat cu capacul pus, în cutie, pentru a fi protejat de lumină. Pen-ul preumplut poate fi utilizat de cel mult două ori în acest interval de 30 zile. Orice cantitate de medicament rămasă în pen-ul preumplut după a doua utilizare și/sau după 30 zile trebuie să fie eliminată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului de medicament, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

Pen-ul preumplut este fabricat din polipropilenă albă, cu un buton de acționare gri și cu doza „250 micrograme/0,5 ml” evidențiată cu gri pe etichetă. Acesta livrează doze de 50 micrograme până la 250 micrograme. Fiecare clic și fiecare punct din fereastra de dozare reprezintă 5 micrograme. Fiecare alt clic și punct este etichetat suplimentar cu numărul de micrograme (adică în pași de 10

micrograme).

Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut este disponibil în 2 mărimi de ambalaj:

- Ambalaje conținând 1 pen preumplut și 2 ace de injecție
- Ambalaje conținând 3 pen-uri preumplute și 6 ace de injecție

Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut

Pen-ul preumplut este fabricat din polipropilenă albă, cu un buton de acționare albastru și cu doza „500 micrograme/0,5 ml” evidențiată cu albastru pe etichetă. Acesta livrează doze de 50 micrograme, 100 micrograme, 150 micrograme, 200 micrograme, 250 micrograme, 300 micrograme, 350 micrograme, 400 micrograme, 450 micrograme și 500 micrograme.

Fiecare ambalaj de Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut conține:

- 1 pen preumplut și 2 ace de injecție.

Fiecare pen preumplut conține un cartuș (sticlă incoloră de tip 1) cu un piston gri (cauciuc brombutilic) și un capac cu flanșă (aluminiu) prevăzut cu un dop (cauciuc brombutilic). Cartușul este închis ermetic într-un pen injector. Fiecare cartuș conține 0,5 ml de soluție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, pen-ul preumplut trebuie să fie adus la temperatura camerei (15 °C - 25 °C), timp de cel mult 15 minute.

Întrucât Besremi este o soluție, nu este necesară resuspensia înainte de utilizare. A se inspecta vizual soluția înainte de utilizare. Soluția poate fi utilizată numai dacă este limpede, incoloră până la galben pal și nu prezintă particule vizibile.

Eticheta pen-ului preumplut trebuie verificată întotdeauna înainte de injecție pentru a se evita erorile de medicație între Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă și Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă. Pen-ul preumplut de 250 micrograme/0,5 ml are un buton de acționare gri. Pen-ul preumplut de 500 micrograme/0,5 ml are un buton de acționare albastru.

Un ac nou, steril, furnizat împreună cu pen-ul preumplut, trebuie atașat cu grijă la pen-ul preumplut înainte de fiecare injecție. Acele trebuie eliminate imediat după utilizare.

Dacă pen-ul preumplut este utilizat pentru prima dată, se face pregătirea pen-ului pentru injecție prin răsucirea butonului de dozare până când apare în fereastra de doză o pictogramă de forma unei picături. În timp ce se ține pen-ul preumplut cu acul îndreptat în sus, se lovește ușor pen-ul preumplut cu degetele, pentru ca orice bule de aer existente să se ridice către partea cu acul. Ulterior se apasă butonul de acționare până când fereastra de doză arată „0”. Această operațiune poate fi repetată de cel mult șase ori. Dacă apare o picătură de lichid la vârful acului, pen-ul preumplut și acul funcționează corect.

Doza poate fi selectată prin rotirea butonului de dozare. Dacă o anumită doză nu poate fi setată, este posibil ca în pen să fi rămas o cantitate insuficientă de medicament și va trebui utilizat un pen nou.

Acul trebuie introdus în piele. Butonul de acționare trebuie apăsat până la capăt și ținut apăsat timp de cel puțin 10 secunde înainte de a scoate acul.

Pentru a preveni posibila transmitere a bolii sau a unei contaminări de orice fel, utilizarea pen-ului preumplut de Besremi trebuie să se facă strict la un singur pacient, chiar și dacă acul este schimbat. Pen-ul preumplut nu poate fi utilizat de mai mult de două ori și trebuie eliminat la 30 zile după prima utilizare, indiferent de cantitatea de medicament rămasă în pen-ul preumplut.

Pen-urile golite nu trebuie reutilizate sub nicio formă, ci trebuie eliminate în mod corespunzător.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 februarie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 7 decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut
ropeginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut cu 0,5 ml soluție conține ropeginterferon alfa-2b 250 micrograme, conform măsurării pe baza proteinei, corespunzând cu 500 micrograme/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbit 80, acetat de sodiu anhidru, acid acetic glacial, apă pentru preparate injectabile și alcool benzilic.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în pen preumplut

1 pen preumplut + 2 ace de injecție
3 penuri preumplute + 6 ace de injecție
0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Perioada de valabilitate după prima utilizare: pen-ul preumplut poate fi păstrat timp de cel mult 30 zile la frigider (2 °C - 8 °C), atunci când este păstrat cu capacul pus, în cutie, pentru a fi protejat de lumină.
Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Besremi 250 micrograme/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PEN-ULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Besremi 250 micrograme/0,5 ml injecție
ropeginterferon alfa-2b
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut
ropeginterferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut cu 0,5 ml soluție conține ropeginterferon alfa-2b 500 micrograme, conform măsurării pe baza proteinei, corespunzând cu 1 000 micrograme/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu, polisorbata 80, acetat de sodiu anhidru, acid acetic glacial, apă pentru preparate injectabile și alcool benzilic.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în pen preumplut
1 pen preumplut + 2 ace de injecție
0,5 ml soluție

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Perioada de valabilitate după prima utilizare: pen-ul preumplut poate fi păstrat timp de cel mult 30 zile la frigider (2 °C - 8 °C), atunci când este păstrat cu capacul pus, în cutie, pentru a fi protejat de lumină.
Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Austria

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1352/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Besremi 500 micrograme/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PEN-ULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Besremi 500 micrograme/0,5 ml injecție
ropeginterferon alfa-2b
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Besremi 250 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut ropeginterferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Besremi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Besremi
3. Cum să utilizați Besremi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Besremi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Besremi și pentru ce se utilizează

Besremi conține substanța activă ropeginterferon alfa-2b, care aparține clasei de medicamente numită interferoni. Interferonii sunt produși de sistemul dumneavoastră imunitar pentru a bloca creșterea celulelor canceroase.

Besremi este indicat în monoterapie pentru tratamentul policitemiei vera la adulți. Policitemia vera este un tip de cancer în care măduva osoasă produce prea multe celule roșii sanguine, celule albe sanguine și trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Besremi

Nu utilizați Besremi

- dacă sunteți alergic la ropeginterferon alfa-2b sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o boală tiroidiană care nu este controlată de medicamente.
- dacă aveți sau ați avut tulburări mentale severe (precum depresie sau gânduri suicidare sau dacă ați încercat să vă luați viața).
- dacă ați avut recent probleme severe cu inima (precum infarct miocardic sau accident vascular cerebral).
- dacă aveți sau ați avut o boală autoimună (precum poliartrită reumatoidă, psoriazis sau boală inflamatorie intestinală).
- dacă vi s-a efectuat un transplant de organ și luați medicamente pentru supresia sistemului imunitar.
- dacă luați telbivudină (un medicament utilizat pentru tratarea hepatitei B infecțioase).
- dacă aveți o boală de ficat avansată, necontrolată prin tratament.
- dacă aveți o boală de rinichi severă (în care rinichii dumneavoastră funcționează la mai puțin de 15% din capacitatea lor normală).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Besremi, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o boală de tiroidă.
- dacă aveți diabet zaharat sau hipertensiune arterială – medicul dumneavoastră ar putea să vă ceară să faceți o examinare a ochilor.
- dacă aveți probleme cu ficatul – veți face în mod regulat teste de sânge pentru a verifica modul cum funcționează ficatul dumneavoastră, dacă luați tratament cu Besremi pe termen lung.
- dacă aveți probleme cu rinichii.
- dacă aveți psoriazis sau alte probleme de piele, deoarece acestea se pot agrava în cursul tratamentului cu Besremi.

După ce ați început tratamentul cu Besremi, discutați cu medicul dumneavoastră:

- dacă apar simptome de depresie (precum sentimente de tristețe, deprimare și gânduri de sinucidere).
- dacă apar semne ale unei reacții alergice severe (precum respirație dificilă, respirație șuierătoare sau urticarie) în timp ce utilizați Besremi; în acest caz, va trebui să solicitați imediat asistență medicală.
- dacă apar simptome de răceală sau altă infecție respiratorie (precum respirație dificilă, tuse, febră și durere în piept).
- dacă aveți modificări ale vederii – trebuie să spuneți medicului dumneavoastră și să faceți imediat o examinare a ochilor. În cursul tratamentului cu Besremi pot apărea probleme severe la nivelul ochilor. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va verifica vederea înainte de a începe tratamentul. Dacă aveți probleme de sănătate care pot duce la probleme la nivelul ochilor, precum diabet zaharat sau hipertensiune arterială, va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice vederea și în cursul tratamentului. Dacă vederea vi se înrăutățește, medicul dumneavoastră ar putea decide să întreruați tratamentul.

Asociat cu medicamentele pe bază de interferon pot apărea tulburări ale dinților și gingiilor, care pot duce la pierderea dinților. În plus, uscarea gurii poate avea un efect dăunător asupra dinților și mucoasei bucale în cursul tratamentului pe termen lung cu Besremi. Trebuie să vă periați dinții cu minuțiozitate de două ori pe zi și să faceți examene stomatologice regulate.

Va fi nevoie de o perioadă de timp pentru a ajunge la doza dumneavoastră optimă de Besremi. Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesar să vă trateze cu un alt medicament, pentru a vă reduce mai repede numărul celulelor din sânge și a preveni formarea cheagurilor de sânge și sângerările.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților, deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea Besremi la această categorie de vârstă.

Besremi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu utilizați Besremi dacă luați telbivudină (pentru tratarea hepatitei B) deoarece combinația dintre aceste medicamente crește riscul de neuropatie periferică (amorteală, furnicături sau senzație de arsură în mâini și picioare). Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu telbivudină.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, în special dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- teofilină (un medicament utilizat pentru tratarea bolilor respiratorii precum astmul bronșic)
- metadonă (un medicament utilizat pentru tratarea durerii sau a dependenței de opioide)
- vortioxetină sau risperidonă (medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor mentale)
- medicamente anti-cancer, precum cele care opresc sau încetinesc creșterea celulelor din măduva osoasă din care iau naștere celulele din componența sângelui (de exemplu hidroxicarbamidă)

- medicamente care acționează asupra sistemului nervos central pentru a atenua durerea, a vă ajuta să dormiți sau care au un efect calmant (de exemplu morfină, midazolam)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Sarcina

Efectele Besremi în timpul sarcinii nu sunt cunoscute. Nu se recomandă utilizarea Besremi în timpul sarcinii. Dacă sunteți femeie cu potențial fertil, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să utilizați un mijloc de contracepție eficient în timpul tratamentului cu Besremi.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă Besremi este prezent în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să opriți alăptarea atunci când utilizați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit, somnolent sau confuz în timp ce utilizați Besremi.

Besremi conține alcool benzilic

Acest medicament conține 5 mg alcool benzilic la fiecare 0,5 ml. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.

Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- dacă aveți o boală de ficat sau rinichi

Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic, putând cauza reacții adverse (denumite „acidoză metabolică”).

Besremi conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,02 mg de polisorbate 80 per fiecare 0,5 ml. Polisorbatiile pot cauza reacții alergice. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

Besremi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Besremi

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza vă va fi stabilită individual de către medicul dumneavoastră, în funcție de starea dumneavoastră. Doza inițială uzuală de Besremi este de 100 micrograme, administrată la interval de 2 săptămâni. Apoi, medicul dumneavoastră va crește doza puțin câte puțin și este posibil să modifice doza în cursul tratamentului.

Dacă aveți probleme severe ale rinichilor, medicul dumneavoastră vă va reduce doza inițială la 50 micrograme.

Acest medicament este pentru utilizare subcutanată, ceea ce înseamnă că se injectează în țesutul de sub piele. Acesta nu trebuie injectat într-o zonă a corpului unde pielea este iritată, înroșită, învinețită, infectată sau cicatrizată.

Dacă vă injectați singur medicamentul, veți primi instrucțiuni clare privind prepararea și injectarea acestuia.

Pentru a preveni transmiterea bolilor infecțioase, nu trebuie niciodată să folosiți pen-ul preumplut de Besremi în comun cu nimeni altcineva, chiar dacă acul este schimbat.

Detalii privind modul de pregătire și injectare a Besremi sunt date în instrucțiunile de utilizare. Citiți-le înainte de a începe să utilizați Besremi.

Dacă utilizați mai mult Besremi decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Besremi

Trebuie să injectați doza imediat ce vă aduceți aminte. Pe de altă parte, dacă au trecut mai mult de 2 zile de la momentul când trebuia să administrați doza uitată, lăsați această doză și injectați următoarea doză atunci când aceasta este programată. Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă încetați să utilizați Besremi

Nu opriți utilizarea Besremi înainte de a vorbi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave în cursul tratamentului cu Besremi:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- modificări ale bătailor inimii (când bătăile inimii sunt foarte rapide și neregulate)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- tentativă de suicid, gânduri de a vă lua viața
- pierdere a vederii, care poate fi cauzată de sângerarea retinei (retina este stratul sensibil la lumină al ochiului) sau prin acumularea de grăsime în retină sau sub aceasta

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- pierdere a vederii, care poate fi cauzată de afectare a retinei (de exemplu, obstrucția vaselor de sânge ale ochiului) sau a nervului optic

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane):

- orbire
- probleme cu respirația, incluzând respirație dificilă, tuse și durere în piept, care pot fi cauzate de infiltrație pulmonară, pneumonie (infecție a plămânilor), hipertensiune arterială pulmonară (tensiune arterială crescută în vasele care aduc sânge de la inimă la plămâni) și fibroză pulmonară (o boală de plămâni în care se formează cicatrici în țesutul pulmonar)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dezlipire de retină (puteți avea probleme oculare incluzând modificări ale vederii)

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului celulelor albe din sânge de un anumit tip (numite leucocite) și a celulelor care realizează coagularea sângelui (numite trombocite)
- dureri de articulații sau mușchi

- simptome de tip gripal, senzație de oboseală
- în analizele de sânge: creștere a valorii unei enzime numită gama-glutamiltransferază

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale tractului respirator, scurgeri nazale sau nas înfundat, infecții fungice, gripă
- scădere a numărului sau mărimii celulelor roșii din sânge
- creștere sau scădere a activității glandei tiroide, creștere a valorii hormonului tireo-stimulator, inflamare a glandei tiroide
- creștere a valorii trigliceridelor (un tip de lipide) în sânge, scădere a poftei de mâncare
- comportament agresiv, depresie, anxietate, dificultate de a adormi sau de a rămâne adormit, schimbări de dispoziție, lipsă de energie a organismului sau de motivație
- dureri de cap, amețelă, reducere a simțului tactil sau a sensibilității, somnolență, percepere de sunete în urechi și senzație de furnicăături și înțepături pe piele
- uscarea ochilor
- deteriorare a capilarelor (vase de sânge foarte mici) din organism
- probleme cu respirația
- diaree, greață, durere abdominală sau disconfort la nivelul stomacului, constipație, gură uscată
- tulburare la nivelul ficatului, creștere a valorilor anumitor enzime hepatice (evidențiată prin teste de sânge)
- mâncărime, cădere a părului, erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, psoriazis, piele uscată și solzoasă, acnee, îngroșare a stratului extern al pielii, transpirație crescută
- o tulburare numită sindromul Sjogren, în care sistemul imunitar al organismului atacă glandele care produc lichid (precum glandele lacrimale și cele salivare), artrită, durere în brațe și picioare, dureri de oase, încordare bruscă și dureroasă a unui mușchi
- febră, stare de slăbiciune, frisoane, probleme generale de sănătate, iritație sau înroșire la locul injecției, scăderea greutății corporale
- în analizele de sânge: prezența unor anticorpi produși de sistemul imunitar al organismului, creștere a valorii unei enzime numite lactat dehidrogenază

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- infecție și re-infecție cu herpes, infecții bacteriene
- creștere a numărului de trombocite
- tulburare autoimună a glandei tiroide, sarcoidoză (zone de țesut inflamă în diferite părți ale corpului)
- diabet zaharat
- atac de panică, halucinații (vederea, auzirea sau perceperea unor lucruri care nu există în realitate), stare de stres, nervozitate, pierderea interesului în activități, coșmaruri, iritabilitate, confuzie
- deteriorarea sistemului nervos, migrenă, tulburare mentală (problemă de sănătate ce implică modificări ale gândirii, emoțiilor sau comportamentului), tulburări de vedere sau senzoriale, tremurături ale mâinilor
- disconfort ocular, eczemă la nivelul pleoapelor
- pierdere a auzului, percepere de sunete în urechi (tinitus), senzație de învârtire (vertij)
- tulburări ale inimii precum bloc cardiac (o tulburare a activității electrice a inimii), cheaguri de sânge în vasele de sânge ale inimii, scurgere la nivelul valvei aortice
- tensiune arterială mare, reducere a aportului de sânge la nivelul anumitor părți ale corpului, hematom (acumulare de sânge sub piele), înroșire a feței
- inflamare a țesutului pulmonar, tuse, sângerări nazale, dureri în gât
- inflamare a stomacului, tulburare a peretelui abdominal, gaze intestinale, indigestie, durere la înghițire, sângerare a gingiilor
- inflamare a ficatului, afectare a ficatului, mărire a ficatului
- sensibilitate la lumina solară, descuamare a pielii, tulburare a unghiilor
- slăbiciune musculară, durere la nivelul gâtului, durere în regiunea inghinală
- inflamare a vezicii urinare, urinare dureroasă, nevoie crescută de a urina, imposibilitatea de a urina
- probleme sexuale

- durere sau mâncărime la locul injecției, sensibilitate la schimbările de temperatură
- porfirie non-acute (o tulburare la nivelul ficatului în care substanțe numite porfirine se acumulează în piele cauzând leziuni locale ale pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele, vezicule, leziuni sau disconfort, la expunerea la lumina solară)
- în analizele de sânge: creștere a valorilor acidului uric, prezența de anticorpi produși de sistemul imunitar al organismului îndreptați împotriva celulelor roșii din sânge

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- tulburări bipolare (tulburări de dispoziție cu episoade de tristețe și de exaltare), manie (exaltare extremă sau entuziasm nerezonabil)
- cardiomiopatie (boală care afectează mușchiul inimii), angină pectorală (o durere severă în piept ca urmare a blocajului vaselor de sânge de la nivelul inimii)
- insuficiență hepatică

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane):

- purpură trombocitopenică idiopatică sau trombotică (învinețire mai accentuată, sângerare, scădere a numărului trombocitelor, anemie și slăbiciune extremă)
- ischemie miocardică (scădere a fluxului de sânge la mușchiul inimii)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boala Vogt-Koyanagi-Harada (o boală rară care poate duce la pierderea vederii, auzului, și la pigmentarea pielii), reacție alergică severă
- modificare a culorii pielii
- tulburări parodontale (care afectează gingiile) și dentare, modificare a culorii limbii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Besremi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După deschidere, pen-ul preumplut poate fi păstrat timp de cel mult 30 zile la frigider (2 °C - 8 °C) atunci când este păstrat cu capacul pus, în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că pen-ul preumplut pare să fie deteriorat, soluția este tulbure, conține particule sau flocoane sau are orice altă culoare în afară de incolor până la galben pal.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Besremi

- Substanța activă este ropeginterferon alfa-2b.
Fiecare pen preumplut cu 0,5 ml soluție conține ropeginterferon alfa-2b 250 micrograme conform măsurării pe baza proteinei, corespunzând cu 500 micrograme/ml.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic, acetat de sodiu anhidru, acid acetic glacial și apă pentru preparate injectabile. Pentru alcoolul benzilic, polisorbit 80 și sodiu, vezi pct. 2 „Besremi conține alcool benzilic”, „Besremi conține polisorbit 80” și „Besremi conține sodiu”.

Cum arată Besremi și conținutul ambalajului

Besremi se prezintă sub forma unei soluții pentru injectare (injecție) într-un pen preumplut. Fiecare pen preumplut conține 0,5 ml soluție. Este disponibil în ambalaje conținând:

- 1 pen preumplut și 2 ace de injecție (Tip: mylife AutoProtect PRO 29G x 8 mm)
- 3 pen-uri preumplute și 2 ace de injecție (Tip: mylife AutoProtect PRO 29G x 8 mm)

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 5037244

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare

Vă rugăm să citiți cu atenție acest prospect înainte de a utiliza Besremi 250 micrograme, pen preumplut. Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va arăta cum să folosiți pen-ul.

Besremi 250 micrograme pen preumplut poate fi utilizat pentru a injecta doze cuprinse în intervalul de 50 până la 250 micrograme. Același pen poate fi utilizat de două ori, atât timp cât suma celor două doze nu depășește 250 micrograme. Medicul dumneavoastră vă va spune de ce doză aveți nevoie. Vă rugăm să vă notați datele injecțiilor și doza, conform instrucțiunilor medicului.

Dacă aveți nevoie de o doză mai mare de 250 micrograme, aveți nevoie de două pen-uri preumplute de Besremi 250 micrograme. Trebuie să utilizați un loc de injectare diferit pentru fiecare din cele două pen-uri. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va explica cum să folosiți cele două pen-uri.

Păstrați pen-ul în cutia sa, la frigider.

Scoateți pen-ul din frigider cu 15 minute înainte de injecție, pentru a îl lăsa să ajungă la temperatura camerei.

Pentru a efectua injecția găsiți un loc liniștit și bine iluminat.

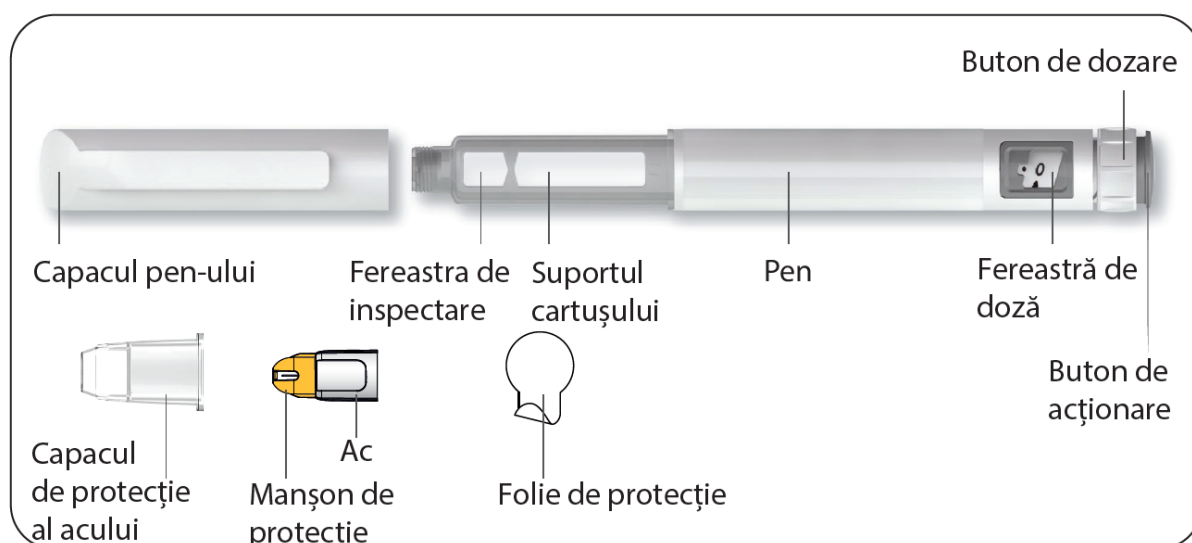
Veți avea nevoie de următoarele materiale pentru injecție:

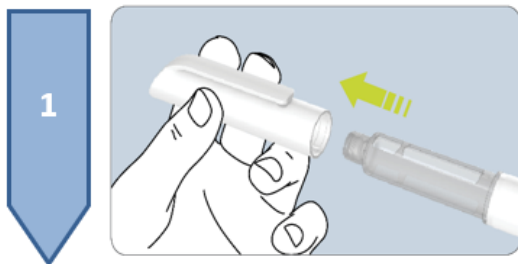
- pen preumplut Besremi
- ac (Tip: mylife AutoProtect PRO 29G x 8 mm)
- tampon cu alcool (nu este furnizat)
- opțional: platură adeziv (nu este furnizat)

Pen-ul preumplut Besremi este furnizat împreună cu două sau șase ace (în funcție de mărimea ambalajului). Întotdeauna, utilizați un ac nou pentru fiecare injecție.

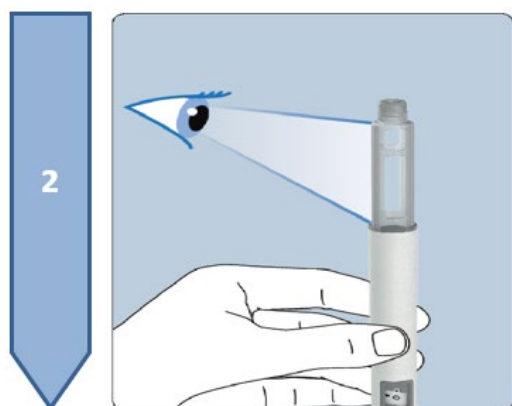
Nu utilizați pen-ul dacă acesta pare să fie deteriorat. Dacă, în orice moment al utilizării pen-ului, credeți că acesta ar fi putut fi deteriorat (de exemplu prin scăpare pe jos sau prin utilizarea unei forțe excesive), nu continuați să utilizați pen-ul. Luați un pen nou și începeți de la început.

Descrierea pen-ului preumplut Besremi 250 micrograme

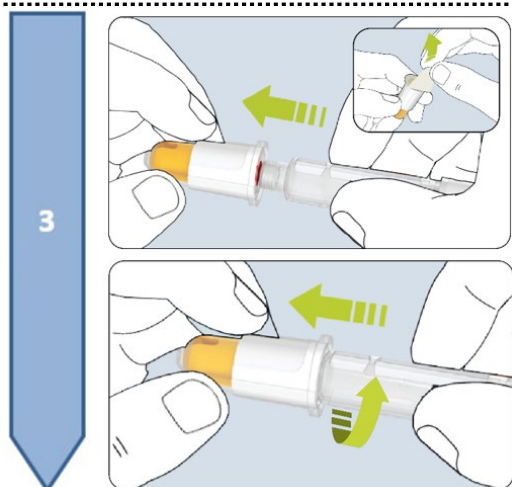




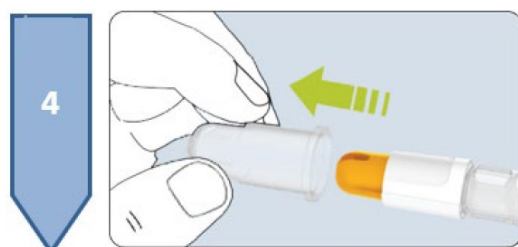
- Spălați-vă pe mâini înainte de a utiliza Besremi.
- Verificați ca medicamentul să nu fie expirat.
- Scoateți capacul de pe pen.



- Verificați soluția prin fereastra de inspectare, pe părțile laterale ale suportului cartușului.
- Nu utilizați pen-ul dacă soluția este tulbure, conține particule sau flocoane sau are orice altă culoare în afară de incolor până la galben pal.

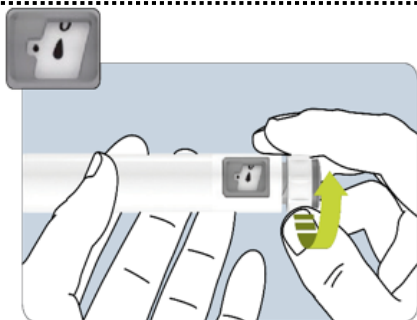


- Luați un nou ac și înlăturați folia de protecție.
- Aduceți pen-ul în poziție verticală și centrat pe ac, pentru a preveni încovoierea sau îndoirea acestuia.
- Asigurați-vă că acul este atașat ferm.
- Atașați acul la pen printr-o mișcare de înșurubare, apăsând ușor și rotind pen-ul în sens orar, până la oprirea acestuia.



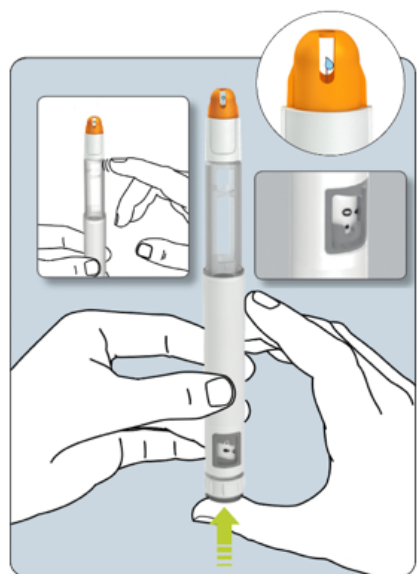
- Scoateți capacul de protecție al acului de pe ac.
- Nu puneți capacul de protecție al acului înapoi pe ac decât după ce ați injectat medicamentul. Nu atingeți vârful acului la niciun moment.
- Dacă ați utilizat anterior pen-ul preumplut Besremi 250 micrograme o dată și îl utilizați a doua oară, continuați direct cu pasul 7.
- Dacă utilizați acest pen pentru prima oară, continuați cu pregătirea pen-ului descrisă la pasul 5.

5



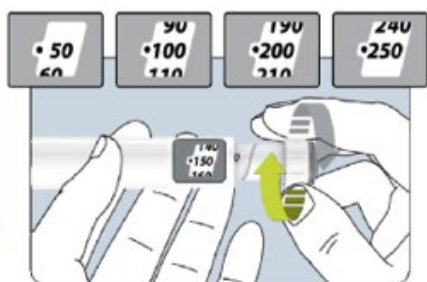
- Dacă utilizați acest pen pentru prima oară, pregătiți pen-ul pentru injecție prin răsucirea butonului de dozare până când vedeți o pictogramă de forma unei picături și punctul din fereastră. Pictograma de forma unei picături trebuie să fie aliniată cu punctul din fereastra de doză.

6

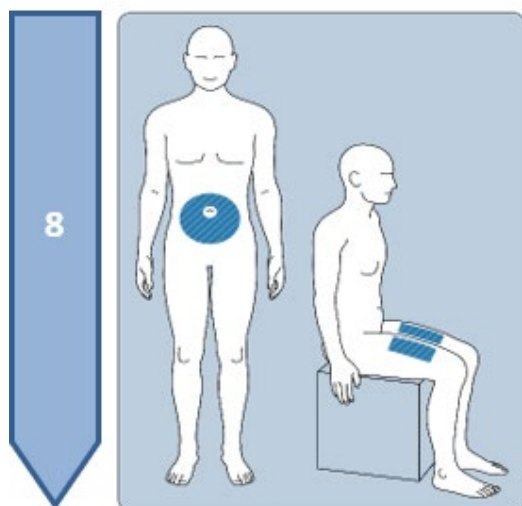


- Țineți pen-ul cu acul îndreptat în sus și asigurați-vă că fereastra de doză este îndreptată către dumneavoastră.
- Nu îl îndreptați către fața dumneavoastră sau către fața oricui altcuiva.
- Loviți pen-ul (suportul cartușului) ușor cu degetele, pentru a permite oricăror bule de aer existente să se ridice către partea de sus a suportului cartușului.
- Apăsați butonul de acționare cu degetul mare până când marcajul „0” este aliniat cu punctul în fereastra de doză.
- Veți vedea cum se schimbă fereastra de doză de la pictograma sub forma unei picături la marcajul „0” și veți auzi click-uri ușoare atunci când butonul se mișcă.
- Dacă priviți prin orificiul mic din partea de sus a manșonului portocaliu de protecție a acului, ar trebui să vedeți o picătură de lichid apărând la vârful acului.
- Dacă nu vedeți o picătură la vârful acului, repetați pașii 5 și 6 de cel mult șase ori, până când apare o picătură.
- Dacă nu vedeți apărând picătura după cea de-a șaptea încercare, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

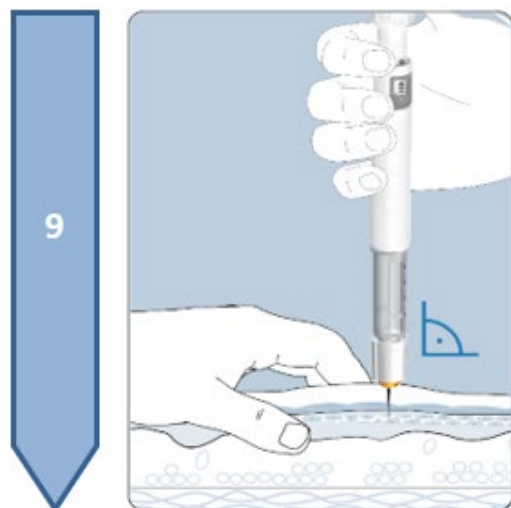
7



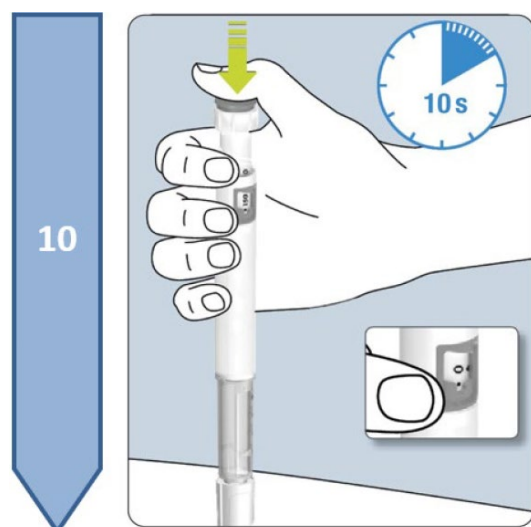
- Setati doza pe care v-a recomandat-o medicul dumneavoastră prin răsucirea butonului de dozare până când doza prescrisă devine vizibilă. Doza selectată trebuie să se alinieze cu punctul și cu fereastra de doză. Dacă este necesar, corecți doza prin răsucirea butonului de dozare în sus și în jos.
- Dacă nu puteți ajunge la setarea de doză cerută prin răsucirea butonului de dozare, este posibil ca pen-ul dumneavoastră să nu aibă o cantitate suficientă de medicament rămasă. Nu mai aplicați forță. În schimb, luați un pen nou.



- Dezinfectați pielea din zona de injectare utilizând un tampon cu alcool înainte de injectare.
- Lăsați zona să se usuce înainte de a injecta medicamentul.
- Trebuie să injectați medicamentul subcutanat (sub piele). Medicul dumneavoastră vă va spune unde trebuie să îl injectați.
- Posibile locuri de injectare sunt zona ombilicală (la distanță mai mare de cinci centimetri de ombilic) și coapsele.
- Dacă aveți nevoie de două pen-uri, utilizați un loc de injectare diferit pentru fiecare pen (de exemplu, în partea dreaptă și cea stângă față de ombilic sau coapsa dreaptă și cea stângă).
- Nu injectați în zone de piele iritată, înroșită, învinețită, infectată sau cicatrizată în orice fel.

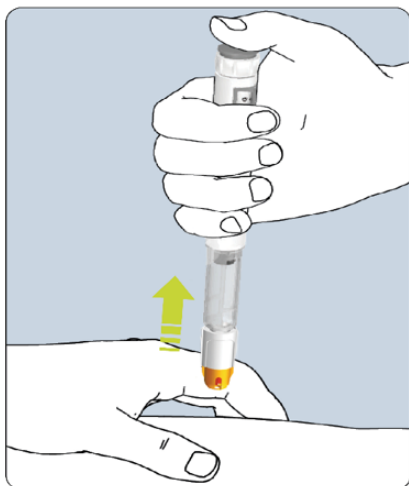


- Țineți pen-ul în așa fel încât fereastra de doză și eticheta să fie vizibile în cursul injectării.
- Prindeți un pli de piele între degetul mare și degetul arătător.
- Introduceți acul sub un unghi de 90 de grade, până când manșonul portocaliu de protecție aflat pe ac nu mai este vizibil.



- Apăsați butonul de acționare până la capăt, până când marcajul „0” este aliniat cu punctul în fereastra de doză.
- Sunetele ușoare de tip click vor înceta atunci când injecția este finalizată.
- Continuați să apăsați butonul de acționare în timp ce țineți acul în piele.
- Numărați lent până la 10. Nu ridicați și nu mutați pen-ul în timpul injectării.
- Dacă acul este scos mai devreme, este posibil să vedeți un flux de soluție ieșind din vârful acului. Dacă se întâmplă astfel, nu va fi eliberată doza completă.

11

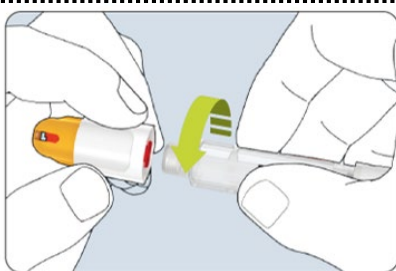


- Scoateți cu grijă acul din piele trăgând drept în sus.
- Mențineți locul injectării curat până când mica rană cauzată de injecție se închide. Dacă este necesar, aplicați un plasture adeziv.

Notă:

- Manșonul portocaliu de protecție se blochează automat și indicatorul de blocare roșu, acum vizibil, acoperă acul pentru protecția dumneavoastră. Dacă nu se întâmplă acest lucru, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- După ce îndepărtați acul, este posibil ca o mică picătură de lichid să rămână pe piele. Această picătură este normală și nu înseamnă că doza administrată a fost mai mică decât cea corectă.
- Rotiți pen-ul în sens antiorar și eliminați acul în mod corespunzător.

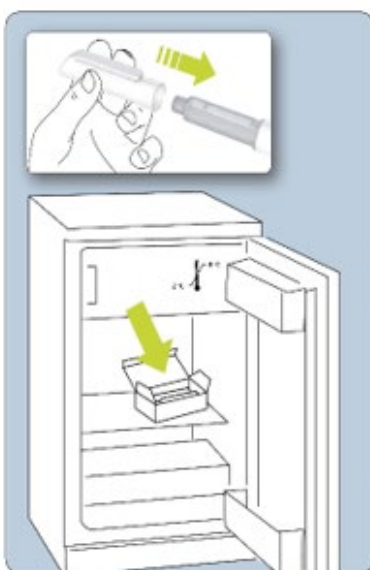
12



Notă:

- După ce acul a fost deșurubat, un alt indicator roșu de blocare acoperă partea inferioară a acului pentru un plus de siguranță.

13



Notă: Puneți înapoi capacul pe pen cu grijă.

Reutilizarea pen-ului:

- Medicul dumneavoastră vă va spune dacă puteți utiliza pen-ul pentru o a doua injecție. În acest caz, puneți pen-ul înapoi în cutie și păstrați-l la frigider pentru următoarea utilizare. Nu utilizați pen-ul mai târziu de 30 zile.

Eliminarea pen-ului și a acului:

- Eliminați pen-ul și acul după utilizare, conform reglementărilor locale sau așa cum v-a fost explicat de către medicul dumneavoastră sau farmacist.

Prospect: Informații pentru utilizator

Besremi 500 micrograme/0,5 ml soluție injectabilă în pen preumplut ropeginterferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Besremi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Besremi
3. Cum să utilizați Besremi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Besremi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Besremi și pentru ce se utilizează

Besremi conține substanța activă ropeginterferon alfa-2b, care aparține clasei de medicamente numită interferoni. Interferonii sunt produși de sistemul dumneavoastră imunitar pentru a bloca creșterea celulelor canceroase.

Besremi este indicat în monoterapie pentru tratamentul policitemiei vera la adulți. Policitemia vera este un tip de cancer în care măduva osoasă produce prea multe celule roșii sanguine, celule albe sanguine și trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Besremi

Nu utilizați Besremi

- dacă sunteți alergic la ropeginterferon alfa-2b sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o boală tiroidiană care nu este controlată de medicamente.
- dacă aveți sau ați avut tulburări mentale severe (precum depresie sau gânduri suicidare sau dacă ați încercat să vă luați viața).
- dacă ați avut recent probleme grave cu inima (precum infarct miocardic sau accident vascular cerebral).
- dacă aveți sau ați avut o boală autoimună (precum poliartrită reumatoidă, psoriazis sau boală inflamatorie intestinală).
- dacă vi s-a efectuat un transplant de organ și luați medicamente pentru supresia sistemului imunitar.
- dacă luați telbivudină (un medicament utilizat pentru tratarea hepatitei B infecțioase).
- dacă aveți o boală de ficat avansată, necontrolată prin tratament.
- dacă aveți o boală de rinichi severă (în care rinichii dumneavoastră funcționează la mai puțin de 15% din capacitatea lor normală).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Besremi, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o boală de tiroidă.
- dacă aveți diabet sau hipertensiune arterială – medicul dumneavoastră ar putea să vă ceară să faceți o examinare a ochilor.
- dacă aveți probleme cu ficatul – veți face în mod regulat teste de sânge pentru a verifica modul cum funcționează ficatul dumneavoastră, dacă luați tratament cu Besremi pe termen lung.
- dacă aveți probleme cu rinichii.
- dacă aveți psoriazis sau alte probleme de piele, deoarece acestea se pot agrava în cursul tratamentului cu Besremi.

După ce ați început tratamentul cu Besremi, discutați cu medicul dumneavoastră:

- dacă dezvoltăți simptome de depresie (precum sentimente de tristețe, deprimare și gânduri de sinucidere).
- dacă dezvoltăți semne ale unei reacții alergice severe (precum respirație dificilă, respirație șuierătoare sau urticarie) în timp ce utilizați Besremi; în acest caz, va trebui să solicitați imediat asistență medicală.
- dacă dezvoltăți simptome de răceală sau altă infecție respiratorie (precum respirație dificilă, tuse, febră și durere în piept).
- dacă aveți modificări ale vederii – trebuie să spuneți medicului dumneavoastră și să faceți imediat o examinare a ochilor. În cursul tratamentului cu Besremi pot apărea probleme oculare severe. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va verifica vederea înainte de a începe tratamentul. Dacă aveți probleme de sănătate care pot duce la probleme oculare, precum diabet sau hipertensiune arterială, va fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă verifice vederea și în cursul tratamentului. Dacă vederea vi se înrăutățește, medicul dumneavoastră ar putea decide să întrerupeți tratamentul.

Asociat cu medicamentele pe bază de interferon pot apărea tulburări ale dinților și gingiilor, care pot duce la pierderea dinților. În plus, uscarea gurii poate avea un efect dăunător asupra dinților și mucoasei bucale în cursul tratamentului pe termen lung cu Besremi. Trebuie să vă periați dinții cu minuțiozitate de două ori pe zi și să faceți examene stomatologice regulate.

Va fi nevoie de o perioadă de timp pentru a ajunge la doza dumneavoastră optimă de Besremi. Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesar să vă trateze cu un alt medicament, pentru a vă reduce mai repede numărul celulelor din sânge și a preveni formarea cheagurilor de sânge și sângerările.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților, deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea Besremi la această categorie de vârstă.

Besremi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Nu utilizați Besremi dacă luați telbivudină (pentru tratarea hepatitei B) deoarece combinația dintre aceste medicamente crește riscul de neuropatie periferică (amorțeală, furnicături sau senzație de arsură în mâini și picioare). Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu telbivudină.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, în special dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- teofilină (un medicament utilizat pentru tratarea bolilor respiratorii precum astmul bronșic)
- metadonă (un medicament utilizat pentru tratarea durerii sau a dependenței de opioide)
- vortioxetină sau risperidonă (medicamente utilizate pentru tratarea tulburărilor mentale)
- medicamente anti-cancer, precum cele care opresc sau încetinesc creșterea celulelor din măduva osoasă din care iau naștere celulele din componenta sângelui (de exemplu hidroxycarbamidă)

- medicamente care acționează asupra sistemului nervos central pentru a atenua durerea, a vă ajuta să dormiți sau care au un efect calmant (de exemplu morfină, midazolam)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Sarcina

Efectele Besremi în timpul sarcinii nu sunt cunoscute. Nu se recomandă utilizarea Besremi în timpul sarcinii. Dacă sunteți femeie cu potențial fertil, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să utilizați un mijloc de contracepție eficient în timpul tratamentului cu Besremi.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă Besremi este prezent în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să opriți alăptarea atunci când utilizați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit, somnolent sau confuz în timp ce utilizați Besremi.

Besremi conține alcool benzilic

Acest medicament conține 5 mg alcool benzilic la fiecare 0,5 ml. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice.

Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- dacă aveți o boală de ficat sau rinichi

Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic, putând cauza reacții adverse (denumite „acidoză metabolică”).

Besremi conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,02 mg de polisorbate 80 per fiecare 0,5 ml. Polisorbatiile pot cauza reacții alergice. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

Besremi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Besremi

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza vă va fi stabilită individual de către medicul dumneavoastră, în funcție de starea dumneavoastră. Doza inițială uzuală de Besremi este de 100 micrograme, administrată la interval de 2 săptămâni. Apoi, medicul dumneavoastră va crește doza puțin câte puțin și este posibil să modifice doza în cursul tratamentului.

Dacă aveți probleme severe ale rinichilor, medicul dumneavoastră vă va reduce doza inițială la 50 micrograme.

Acest medicament este pentru utilizare subcutanată, ceea ce înseamnă că se injectează în țesutul de sub piele. Acesta nu trebuie injectat într-o zonă a corpului unde pielea este iritată, înroșită, învinețită, infectată sau cicatrizată.

Dacă vă injectați singur medicamentul, veți primi instrucțiuni clare privind prepararea și injectarea acestuia.

Pentru a preveni transmiterea bolilor infecțioase, nu trebuie niciodată să folosiți pen-ul preumplut de Besremi în comun cu nimeni altcineva, chiar dacă acul este schimbat.

Detalii privind modul de pregătire și injectare a Besremi sunt date în instrucțiunile de utilizare. Citiți-le înainte de a începe să utilizați Besremi.

Dacă utilizați mai mult Besremi decât trebuie

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Besremi

Trebuie să injectați doza imediat ce vă aduceți aminte. Pe de altă parte, dacă au trecut mai mult de 2 zile de la momentul când trebuia să administrați doza uitată, lăsați această doză și injectați următoarea doză atunci când aceasta este programată. Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă încetați să utilizați Besremi

Nu opriți utilizarea Besremi înainte de a vorbi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave în cursul tratamentului cu Besremi:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- modificări ale bătăilor inimii (când bătăile inimii sunt foarte rapide și neregulate)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- tentativă de suicid, gânduri de a vă lua viața
- pierdere a vederii, care poate fi cauzată de sângerarea retinei (retina este stratul sensibil la lumină al ochiului) sau prin acumularea de grăsime în retină sau sub aceasta

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- pierdere a vederii, care poate fi cauzată de afectare a retinei (de exemplu, obstrucția vaselor de sânge ale ochiului) sau a nervului optic

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane):

- orbire
- probleme cu respirația, incluzând respirație dificilă, tuse și durere în piept, care pot fi cauzate de infiltrație pulmonară, pneumonie (infecție a plămânilor), hipertensiune arterială pulmonară (tensiune arterială crescută în vasele care aduc sânge de la inimă la plămâni) și fibroză pulmonară (o boală de plămâni în care se formează cicatrici în țesutul pulmonar)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- dezlipire de retină (puteți avea probleme oculare incluzând modificări ale vederii)

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scădere a numărului celulelor albe din sânge de un anumit tip (numite leucocite) și a celulelor care realizează coagularea sângelui (numite trombocite)
- dureri de articulații sau mușchi

- simptome de tip gripal, senzație de oboseală
- în analizele de sânge: creștere a valorii unei enzime numită gama-glutamiltransferază

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale tractului respirator, scurgeri nazale sau nas înfundat, infecții fungice, gripă
- scădere a numărului sau mărimii celulelor roșii din sânge
- creștere sau scădere a activității glandei tiroide, creștere a valorii hormonului tireo-stimulator, inflamare a glandei tiroide
- creștere a valorii trigliceridelor (un tip de lipide) în sânge, scădere a poftei de mâncare
- comportament agresiv, depresie, anxietate, dificultate de a adormi sau de a rămâne adormit, schimbări de dispoziție, lipsă de energie a organismului sau de motivație
- dureri de cap, amețelă, reducere a simțului tactil sau a sensibilității, somnolență, percepere de sunete în urechi și senzație de furnicăături și înțepături pe piele
- uscarea ochilor
- deteriorare a capilarelor (vase de sânge foarte mici) din organism
- probleme cu respirația
- diaree, greață, durere abdominală sau disconfort stomacal, constipație, gură uscată
- tulburare hepatică, creștere a valorilor anumitor enzime hepatice (evidențiată prin teste de sânge)
- mâncărime, cădere a părului, erupții trecătoare pe piele, înroșire a pielii, psoriazis, piele uscată și solzoasă, acnee, îngroșare a stratului extern al pielii, transpirație crescută
- o tulburare numită sindromul Sjogren, în care sistemul imunitar al organismului atacă glandele care produc lichid (precum glandele lacrimale și cele salivare), artrită, durere în brațe și picioare, dureri de oase, încordare bruscă și dureroasă a unui mușchi
- febră, stare de slăbiciune, frisoane, probleme generale de sănătate, iritație sau înroșire la locul injecției, scăderea greutateii corporale
- în analizele de sânge: prezența unor anticorpi produși de sistemul imunitar al organismului, creștere a valorii unei enzime numite lactat dehidrogenază

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- infecție și re-infecție cu herpes, infecții bacteriene
- creștere a numărului de trombocite
- tulburare autoimună a glandei tiroide, sarcoidoză (zone de țesut inflammat în diferite părți ale corpului)
- diabet
- atac de panică, halucinații (vederea, auzirea sau perceperea unor lucruri care nu există în realitate), stare de stres, nervozitate, pierderea interesului în activități, coșmaruri, iritabilitate, confuzie
- deteriorarea sistemului nervos, migrenă, tulburare mentală (problemă de sănătate ce implică modificări ale gândirii, emoțiilor sau comportamentului), tulburări de vedere sau senzoriale, tremurături ale mâinilor
- disconfort ocular, eczemă la nivelul pleoapelor
- pierdere a auzului, percepere de sunete în urechi (tinitus), senzație de învârtire (vertij)
- tulburări ale inimii precum bloc cardiac (o tulburare a activității electrice a inimii), cheaguri de sânge în vasele de sânge ale inimii, scurgere la nivelul valvei aortice
- tensiune arterială mare, reducere a aprovizionării cu sânge a anumitor părți ale corpului, hematom (acumulare de sânge sub piele), înroșire a feței
- inflamare a țesutului pulmonar, tuse, sângerări nazale, dureri în gât
- inflamare a stomacului, tulburare a peretelui abdominal, gaze intestinale, indigestie, durere la înghițire, sângerare a gingiilor
- inflamare a ficatului, afectare a ficatului, mărire a ficatului
- sensibilitate la lumina solară, descumare a pielii, tulburare a unghiilor
- slăbiciune musculară, durere la nivelul gâtului, durere în regiunea inghinală
- inflamare a vezicii urinare, urinare dureroasă, nevoie crescută de a urina, imposibilitatea de a urina
- probleme sexuale

- durere sau mâncărime la locul injecției, sensibilitate la schimbările de temperatură
- porfirie non-acute (o afecțiune hepatică în care substanțe numite porfirine se acumulează în piele cauzând leziuni locale ale pielii, cum sunt erupții trecătoare pe piele, vezicule, leziuni sau disconfort, la expunerea la lumina la soare)
- în analizele de sânge: creștere a valorilor acidului uric, prezența de anticorpi produși de sistemul imunitar al organismului îndreptați împotriva celulelor roșii din sânge

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- tulburări bipolare (tulburări de dispoziție cu episoade de tristețe și de exaltare), manie (exaltare extremă sau entuziasm nerezonabil)
- cardiomiopatie (boală care afectează mușchiul inimii), angină pectorală (o durere severă în piept ca urmare a blocajului vaselor de sânge de la nivelul inimii)
- insuficiență hepatică

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane):

- purpură trombocitopenică idiopatică sau trombotică (învinețire mai accentuată, sângerare, scădere a numărului trombocitelor, anemie și slăbiciune extremă)
- ischemie miocardică (scădere a fluxului de sânge la mușchiul inimii)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boala Vogt-Koyanagi-Harada (o boală rară care poate duce la pierderea vederii, auzului, și la pigmentarea pielii), reacție alergică severă
- modificare a culorii pielii
- tulburări parodontale (care afectează gingiile) și dentare, modificare a culorii limbii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Besremi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se ține pen-ul preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După deschidere, pen-ul preumplut poate fi păstrat timp de cel mult 30 zile la frigider (2 °C - 8 °C) atunci când este păstrat cu capacul pus, în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că pen-ul preumplut pare să fie deteriorat, soluția este tulbure, conține particule sau flocoane sau are orice altă culoare în afară de incolor până la galben pal.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Besremi

- Substanța activă este ropeginterferon alfa-2b.
Fiecare pen preumplut cu 0,5 ml soluție conține ropeginterferon alfa-2b 500 micrograme conform măsurării pe baza proteinei, corespunzând cu 1 000 micrograme/ml.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, polisorbit 80, alcool benzilic, acetat de sodiu anhidru, acid acetic glacial și apă pentru preparate injectabile. Pentru alcoolul benzilic, polisorbit 80 și sodiu, vezi pct. 2 „Besremi conține alcool benzilic”, „Besremi conține polisorbit 80” și „Besremi conține sodiu”.

Cum arată Besremi și conținutul ambalajului

Besremi se prezintă sub forma unei soluții pentru injecție (injecție) într-un pen preumplut. Fiecare pen preumplut conține 0,5 ml soluție. Este disponibil în ambalaje conținând:

- 1 pen preumplut și 2 ace de injecție (tip: AutoProtect PRO 29G x 8 mm).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Vienna

Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)

Tél/Tel: +43 1 5037244

България

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Австрия)

Тел.: + 43 1 5037244

Česká republika

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Rakousko)

Tel: + 43 1 5037244

Danmark

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østrig)

Tlf: + 43 1 5037244

Deutschland

AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH

Tel: + 49 89 99 740 7600

Eesti

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)

Tel: + 43 1 5037244

Ελλάδα

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Αυστρία)

Τηλ: + 43 1 5037244

España

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.

Tel: +34 91 449 19 89

France

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Autriche)

Tél: + 43 1 5037244

Lietuva

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austrija)

Tel: + 43 1 5037244

Luxembourg/Luxemburg

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)

Tél/Tel: + 43 1 5037244

Magyarország

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Ausztria)

Tel.: + 43 1 5037244

Malta

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (L-

Awstrija)

Tel: + 43 1 5037244

Nederland

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

(Oostenrijk)

Tel: + 43 1 5037244

Norge

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Østerrike)

Tlf: + 43 1 5037244

Österreich

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 5037244

Polska

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH (Austria)

Tel.: + 43 1 5037244

Portugal

AOP Orphan Pharmaceuticals Iberia S.L.U.

Tel: + 34 91 449 19 89

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare

Vă rugăm să citiți cu atenție acest prospect înainte de a utiliza Besremi 500 micrograme, pen preumplut. Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va arăta cum să folosiți pen-ul.

Besremi 500 micrograme, pen preumplut poate fi utilizat pentru a injecta doze de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 și 500 micrograme. Același pen poate fi utilizat de două ori, atâta timp cât suma celor două doze nu depășește 500 micrograme. Medicul dumneavoastră vă va spune de ce doză aveți nevoie. Vă rugăm să vă notați datele injectărilor și doza, conform instrucțiunilor medicului.

Păstrați pen-ul în cutia sa, la frigider.

Scoateți pen-ul din frigider cu 15 minute înainte de injecție, pentru a îl lăsa să ajungă la temperatura camerei.

Pentru a efectua injecția găsiți un loc liniștit și bine iluminat.

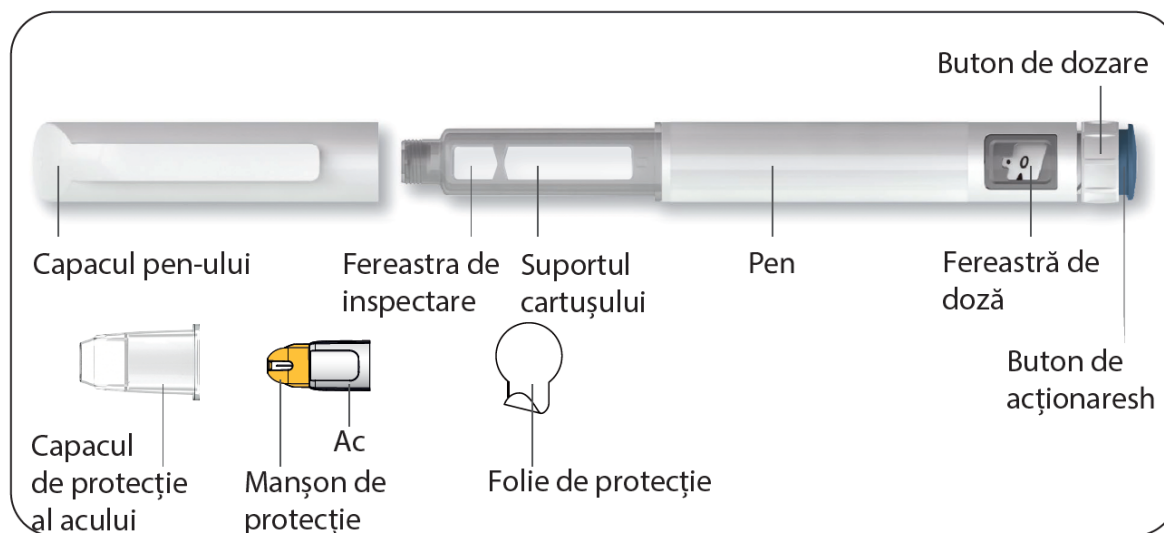
Veți avea nevoie de următoarele materiale pentru injecție:

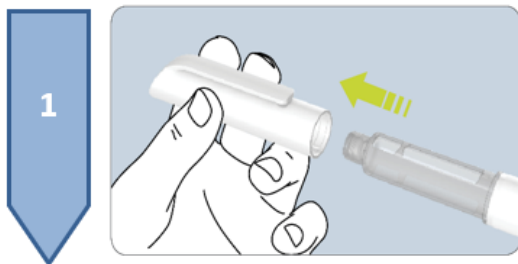
- pen preumplut Besremi
- ac (Tip: AutoProtect PRO 29G x 8 mm)
- tampon cu alcool (nu este furnizat)
- opțional: plasture adeziv (nu este furnizat)

Pen-ul preumplut Besremi este livrat împreună cu două ace. Întotdeauna, utilizați un ac nou pentru fiecare injecție.

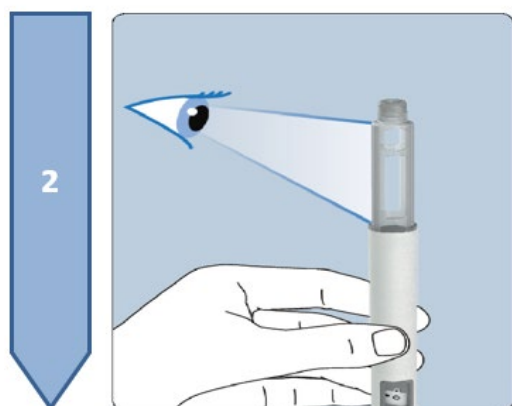
Nu utilizați pen-ul dacă acesta pare să fie deteriorat. Dacă, în orice moment al utilizării pen-ului, credeți că acesta ar fi putut fi deteriorat (de exemplu prin scăpare pe jos sau prin utilizarea unei forțe excesive), nu utilizați pen-ul în continuare. Luați un pen nou și începeți de la început.

Descrierea pen-ului preumplut Besremi 500 micrograme

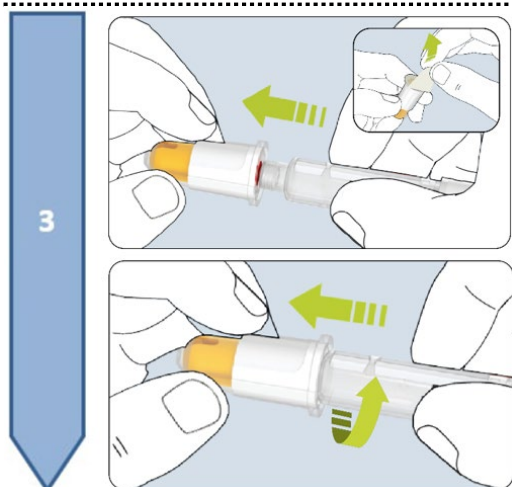




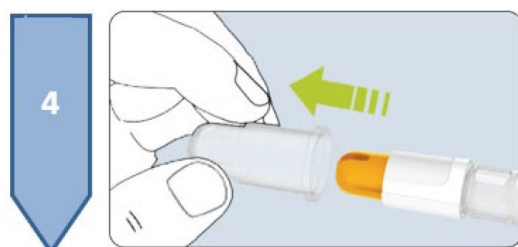
- Spălați-vă pe mâini înainte de a utiliza Besremi.
- Verificați ca medicamentul să nu fie expirat.
- Scoateți capacul de pe pen.



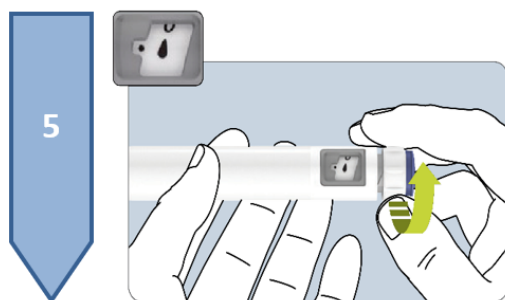
- Verificați soluția prin fereastra de inspectare, pe părțile laterale ale suportului cartușului.
- Nu utilizați pen-ul dacă soluția este tulbure, conține particule sau flocoane sau are orice altă culoare în afară de incolor până la galben pal.



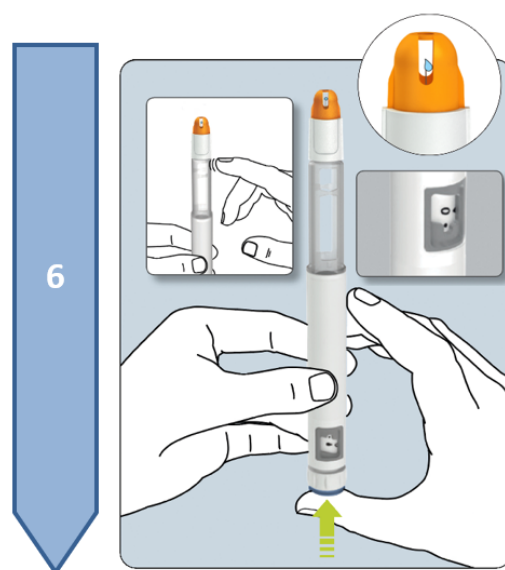
- Luați un nou ac și înlăturați folia de protecție.
- Aduceți pen-ul în poziție verticală și centrat pe ac, pentru a preveni încovoierea sau îndoirea acestuia.
- Asigurați-vă că acul este atașat ferm.
- Atașați acul la pen printr-o mișcare de înșurubare, apăsând ușor și rotind pen-ul în sens orar, până la oprirea acestuia.



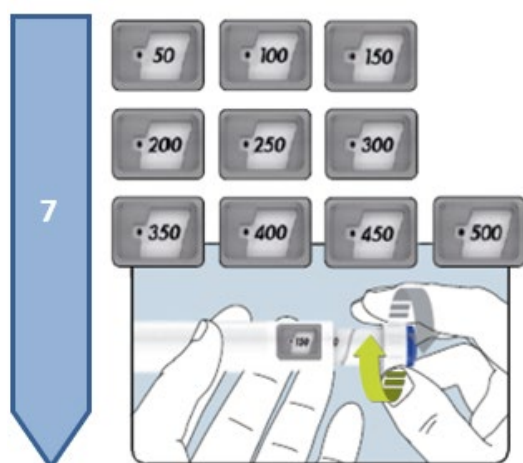
- Scoateți capacul de protecție al acului de pe ac.
- Nu puneți capacul de protecție al acului înapoi pe ac decât după ce ați injectat medicamentul. Nu atingeți vârful acului la niciun moment.
- Dacă ați utilizat anterior pen-ul preumplut Besremi 500 micrograme o dată, continuați direct cu pasul 7.
- Dacă utilizați acest pen pentru prima oară, continuați cu pregătirea pen-ului descrisă la pasul 5.



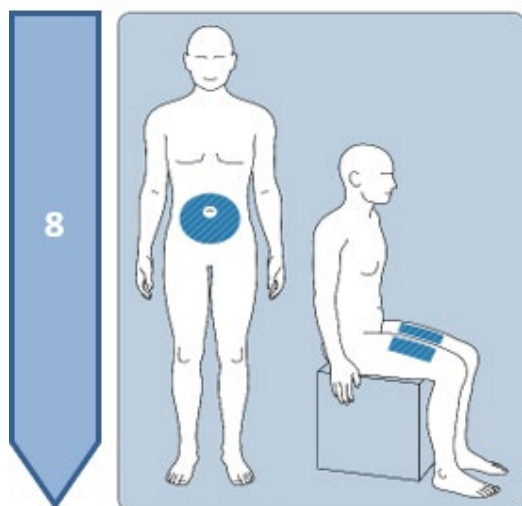
- Dacă utilizați acest pen pentru prima oară, pregătiți pen-ul pentru injecție prin răsucirea butonului de dozare până când vedeți o pictogramă de forma unei picături și punctul din fereastră. Pictograma de forma unei picături trebuie să fie aliniată cu punctul din fereastra de doză.



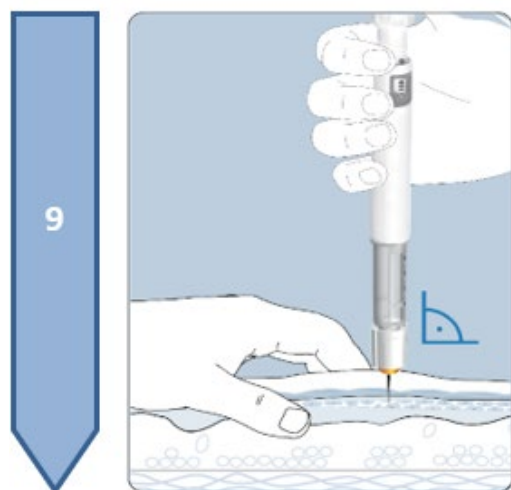
- Țineți pen-ul cu acul îndreptat în sus și asigurați-vă că fereastra de doză este îndreptată către dumneavoastră.
- Nu îl îndreptați către fața dumneavoastră sau către fața oricui altcuiva.
- Loviți pen-ul (suportul cartușului) ușor cu degetele, pentru a permite oricăror bule de aer existente să se ridice către partea de sus a suportului cartușului.
- Apăsăți butonul de acționare cu degetul mare până când marcajul „0” este aliniat cu punctul în fereastra de doză.
- Veți vedea cum se schimbă fereastra de doză de la pictograma sub forma unei picături la marcajul „0” și veți auzi click-uri ușoare atunci când butonul se mișcă.
- Dacă priviți prin orificiul mic din partea de sus a manșonului portocaliu de protecție a acului, ar trebui să vedeți o picătură de lichid apărând la vârful acului.
- Dacă nu vedeți o picătură la vârful acului, repetați pașii 5 și 6 de cel mult șase ori, până când apare o picătură.
- Dacă nu vedeți apărând picătura după cea de-a șaptea încercare, cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului.



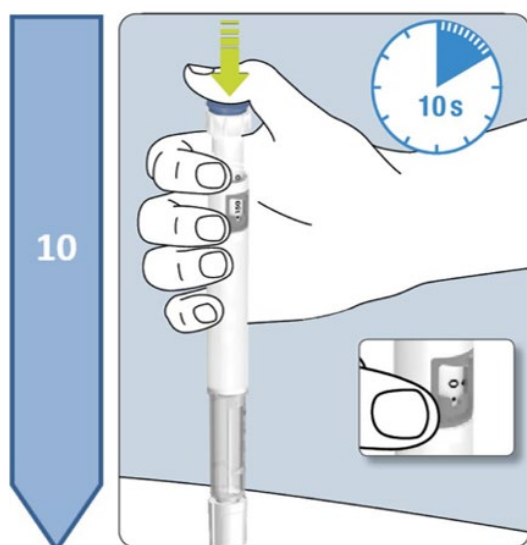
- Setați doza pe care v-a recomandat-o medicul dumneavoastră prin răsucirea butonului de dozare până când doza prescrisă devine vizibilă. Doza selectată trebuie să se alinieze cu punctul și cu fereastra de doză. Dacă este necesar, corectați doza prin răsucirea butonului de dozare în sus și în jos.
- Dacă nu puteți ajunge la setarea de doză cerută prin răsucirea butonului de dozare, este posibil ca pen-ul dumneavoastră să nu aibă o cantitate suficientă de medicament rămasă. Nu mai aplicați forță. În schimb, luați un pen nou.



- Dezinfectați pielea din zona de injectare utilizând un tampon cu alcool înainte de injectare.
- Lăsați zona să se usuce înainte de a injecta medicamentul.
- Trebuie să injectați medicamentul subcutanat (sub piele). Medicul dumneavoastră vă va spune unde trebuie să îl injectați.
- Posibile locuri de injectare sunt zona ombilicală (la distanță mai mare de cinci centimetri de ombilic) și coapsele.
- Dacă aveți nevoie de două pen-uri, utilizați un loc de injectare diferit pentru fiecare pen (de exemplu, în partea dreaptă și cea stângă față de ombilic sau coapsa dreaptă și cea stângă).
- Nu injectați în zone de piele iritată, înroșită, învinețită, infectată sau cicatrizată în orice fel.

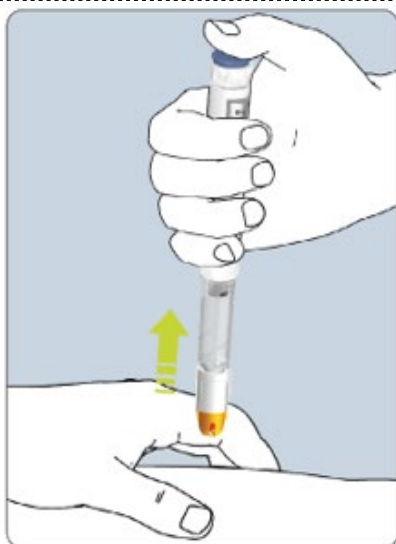


- Țineți pen-ul în așa fel încât fereastra de doză și eticheta să fie vizibile în cursul injectării.
- Prindeți un pliu de piele între degetul mare și degetul arătător.
- introduceți acul sub un unghi de 90 de grade, până când manșonul portocaliu de protecție aflat pe ac nu mai este vizibil.



- Apăsați butonul de acționare până la capăt, până când marcajul „0” este aliniat cu punctul în fereastra de doză.
- Sunetele ușoare de tip click vor înceta atunci când injecția este finalizată.
- Continuați să apăsați butonul de acționare în timp ce țineți acul în piele.
- Numărați lent până la 10. Nu ridicați și nu mutați pen-ul în timpul injectării.
- Dacă acul este scos mai devreme, este posibil să vedeți un flux de soluție ieșind din vârful acului. Dacă se întâmplă astfel, nu va fi eliberată doza completă.

11

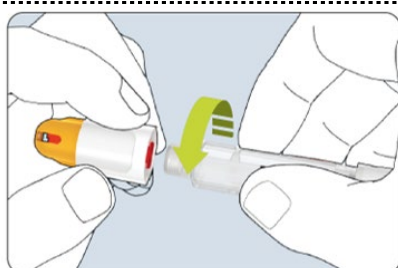


- Scoateți cu grijă acul din piele trăgând drept în sus.
- Mențineți locul injectării curat până când mica rană cauzată de injecție se închide. Dacă este necesar, aplicați un plasture adeziv.

Notă:

- Manșonul portocaliu de protecție se blochează automat și indicatorul de blocare roșu, acum vizibil, acoperă acul pentru protecția dumneavoastră. Dacă nu se întâmplă acest lucru, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- După ce îndepărtați acul, este posibil ca o mică picătură de lichid să rămână pe piele. Această picătură este normală și nu înseamnă că doza administrată a fost mai mică decât cea corectă.

12

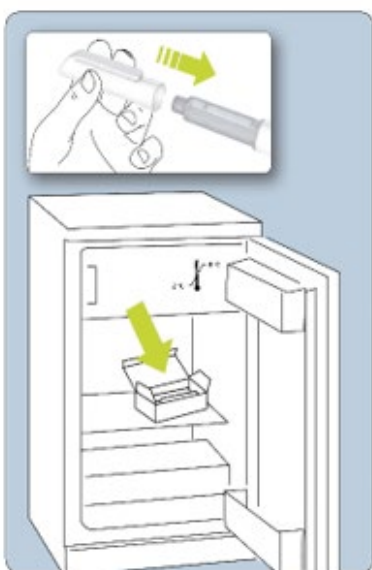


- Rotiți pen-ul în sens antiorar și eliminați acul în mod corespunzător.

Notă:

- După ce acul a fost deșurubat, un alt indicator roșu de blocare acoperă partea inferioară a acului pentru un plus de siguranță.

13



Notă: Puneți înapoi capacul pe pen cu grijă.

Reutilizarea pen-ului:

- Medicul dumneavoastră vă va spune dacă puteți utiliza pen-ul pentru o a doua injecție. În acest caz, puneți pen-ul înapoi în cutie și păstrați-l la frigider pentru următoarea utilizare. Nu utilizați pen-ul mai târziu de 30 zile.

Eliminarea pen-ului și a acului:

- Eliminați pen-ul și acul după utilizare, conform reglementărilor locale sau așa cum v-a fost explicat de către medicul dumneavoastră sau farmacist.