

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, entsprechend 500 Mikrogramm/ml.

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 500 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, entsprechend 1 000 Mikrogramm/ml.

Die Stärke gibt die Menge der Interferon alfa-2b-Komponente von Ropeginterferon alfa-2b an, ohne die Pegylierung zu berücksichtigen.

Ropeginterferon alfa-2b ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wird. Ein Teil des Konjugats ist Methoxypolyethylenglycol (mPEG).

Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels ist nicht mit der anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Fertigpen enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen (Injektion).

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Besremi ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Polycythaemia vera ohne symptomatische Splenomegalie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der Krankheit erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Titrationphase

Die Dosis wird individuell gesteigert, wobei die empfohlene Anfangsdosis 100 Mikrogramm (bzw. 50 Mikrogramm bei Patienten unter einer anderen zytoreduktiven Therapie) beträgt. Die Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 50 Mikrogramm erhöht werden (parallel sollte, soweit möglich, die schrittweise Reduktion der anderen zytoreduktiven Therapie erfolgen), bis eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wird (Hämatokrit < 45 %, Thrombozyten < 400 x 10⁹/l und Leukozyten < 10 x 10⁹/l). Die maximale empfohlene Einzeldosis beträgt 500 Mikrogramm alle zwei Wochen. Eine Phlebotomie kann als Notfallmaßnahme zur Normalisierung der erhöhten Blutviskosität erforderlich werden.

Erhaltungsphase

Die Dosis, mit der eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wurde, sollte für mindestens 1,5 Jahre mit einem Anwendungsintervall von 2 Wochen beibehalten werden. Danach kann die Dosis angepasst und/oder das Intervall auf bis zu vier Wochen verlängert werden, je nachdem was für den Patienten angemessen ist.

Sollten während der Therapie unerwünschte Ereignisse auftreten, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung vorübergehend eingestellt werden, bis die unerwünschten Ereignisse abklingen. Die Behandlung sollte dann mit einer Dosis fortgeführt werden, die niedriger ist als diejenige Dosis, die zu den unerwünschten Ereignissen führte.

Wenn ein Anstieg der hämatologischen Parameter (Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten) festgestellt wird, muss die Dosis und/oder das Intervall individuell angepasst werden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (d. h. Child-Pugh A) hat sich ein anderes Arzneimittel mit pegyliertem Interferon alfa (pegyliertes Interferon alfa-2a) als sicher erwiesen. Eine Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b ist bei erwachsenen Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht erforderlich.

Die Anwendung von Interferon alfa wurde bei Patienten mit dekomensierter Leberzirrhose (d. h. Child-Pugh B oder C) nicht untersucht und ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei mit Ropeginterferon alfa-2b behandelten Patienten wurden erhöhte Leberenzym Spiegel beobachtet. Ist der Anstieg der Leberenzym Spiegel progredient und anhaltend, muss die Dosis reduziert werden. Ist der Anstieg der Leberenzym Spiegel trotz Dosisreduktion progredient und klinisch signifikant ist oder zeigen sich Hinweise auf eine Leberdekomensation, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Niereninsuffizienz

Das pharmakokinetische Profil anderer Arzneimittel mit Interferon alfa (pegyliertes Interferon alfa-2a und pegyliertes Interferon alfa-2b) wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b ist bei erwachsenen Patienten mit leichter (GFR 60–89 ml/min) bis moderater (GFR 30–59 ml/min) Niereninsuffizienz nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer (GFR 15–29 ml/min) Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Anfangsdosis von 50 Mikrogramm empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min) ist Ropeginterferon alfa-2b kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Anpassungen der empfohlenen Ropeginterferon alfa-2-Dosis sind bei Beginn einer Therapie älterer Patienten nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Adipöse oder untergewichtige Patienten

Das pharmakokinetische Profil von Ropeginterferon alfa-2b wurde bei adipösen und untergewichtigen Patienten nicht bestimmt. Eine Empfehlung zur Dosisanpassung von Ropeginterferon alfa-2b kann für diese Patienten somit nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Besremi bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung. Das Arzneimittel ist für die Langzeitbehandlung vorgesehen und kann von einem Arzt, medizinischem Fachpersonal, einem Familienmitglied oder dem Patienten selbst verabreicht werden, wenn diese in der Anwendung von subkutanen Injektionen mit dem Fertipen geschult wurden. Die Gebrauchsanweisungen in der Packungsbeilage müssen befolgt werden.

Als Injektionsstelle wird die Bauchhaut um den Bauchnabel herum (aber mit einem Abstand von mindestens 5 cm vom Nabel) oder der Oberschenkel empfohlen. Es sollte nicht in einem Bereich injiziert werden, in welchen die Haut gereizt, gerötet, eingeblutet, infiziert oder vernarbt ist. Der Pen kann so eingestellt werden, dass Dosen in Intervallen von 50 Mikrogramm im Bereich von 50 bis 250 Mikrogramm oder 50 bis 500 Mikrogramm verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie nicht mit konventioneller Behandlung kontrolliert werden kann
- Bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuch
- Schwere vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung, (d. h. unkontrollierte Hypertonie, kongestive Herzinsuffizienz (\geq NYHA-Klasse 2), schwerwiegende kardiale Arrhythmie, signifikante Koronararterienstenose, instabile Angina pectoris) oder Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt in der jüngsten Vergangenheit
- Vorgeschichte oder Bestehen einer Autoimmunerkrankung
- Immunsupprimierte Transplantatempfänger
- Kombination mit Telbivudin (siehe Abschnitt 4.5)
- Dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C)
- Terminale Niereninsuffizienz (GFR $<$ 15 ml/min)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Dosistitratationsphase

Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Ropeginterferon alfa-2b in der Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.2) ist die Dauer bis zum Erreichen der individuellen Optimaldosis länger als bei Hydroxycarbamid. In einer klinischen Studie zur Polycythaemia vera war das Ende der individuellen Titrationsphase mit Ropeginterferon alfa-2b nach einer etwa 3,7-monatigen Behandlung erreicht, mit Hydroxycarbamid dagegen bereits nach einer etwa 2,6-monatigen Behandlung. Bei Patienten, deren

erhöhte Blutzellzahl zur Vermeidung von Thrombosen oder Blutungen rasch gesenkt werden muss, sind daher möglicherweise andere Arzneimittel (z. B. Hydroxycarbamid) vorzuziehen.

Während der Titrationsphase ist die Wirksamkeit in Bezug auf die durch die Grunderkrankung verursachten kardiovaskulären und thromboembolischen Risiken möglicherweise noch nicht vollständig vorhanden. Die Patienten müssen, insbesondere in der Titrationsphase, engmaschig überwacht werden. Auch nach Erreichen der individuellen Optimaldosis sollten regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, einschließlich der Bestimmung von Hämatokrit, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, durchgeführt werden. Eine Phlebotomie kann als Notfallmaßnahme zur Normalisierung der erhöhten Blutviskosität erforderlich werden.

Endokrines System

Vor Beginn einer Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b muss jede Form einer vorbestehenden Schilddrüsenerkrankung mit konventioneller Therapie behandelt und kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die im Laufe der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b Symptome entwickeln, die auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hinweisen, sollten ihren TSH-Spiegel (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) bestimmen lassen. Wenn die TSH-Konzentrationen auf Werte innerhalb des Normalbereiches gebracht werden können, kann die Therapie fortgesetzt werden.

In Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten, wurde die Entwicklung eines Diabetes mellitus festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit einem bestehenden Diabetes mellitus, die medikamentös nicht optimal eingestellt sind, sollten keine Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b beginnen. Patienten, die diese Erkrankung im Laufe der Therapie entwickeln und medikamentös nicht eingestellt werden können, sollten die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b abbrechen.

Zentrales Nervensystem (ZNS)

Bei einigen Patienten wurden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b Wirkungen am ZNS, insbesondere Depressionen, festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten, wurden ebenfalls ZNS-Wirkungen beobachtet, wie beispielsweise Suizidgedanken, versuchter Suizid, Aggression, bipolare Störung, Manie und Verwirrtheit. Patienten sollten engmaschig auf jegliche Symptome psychiatrischer Störungen hin überwacht werden. Im Falle des Auftretens solcher Symptome sollte der behandelnde Arzt eine geeignete Behandlung in Erwägung ziehen. Sollten die psychiatrischen Symptome sich verschlimmern, wird empfohlen, die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b abzubrechen. Ropeginterferon alfa-2b darf bei bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Störungen, insbesondere schwerer Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuch nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kardiovaskuläres System

Kardiale Ereignisse, einschließlich Kardiomyopathie, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern und ischämische Herzkrankheit, wurden mit der Behandlung mit Interferon alfa in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b engmaschig überwacht werden. Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Vorerkrankung sowie bei Patienten, die kürzlich einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt erlitten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Respiratorisches System

Atemwegserkrankungen wie Lungeninfiltration, Pneumonitis, Pneumonie oder pulmonal-arterielle Hypertonie wurden in seltenen Fällen bei Patienten unter Therapie mit Interferon alfa festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen respiratorische Symptome auftreten, sollten engmaschig

überwacht werden und die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b muss, falls erforderlich, abgebrochen werden.

Visuelles System

Schwere Augenerkrankungen, wie Retinopathie, retinale Blutung, retinale Exsudate, Retinaablösung und arterieller oder venöser retinaler Gefäßverschluss, die zur Erblindung führen können, wurden in seltenen Fällen bei Patienten unter Therapie mit Interferon alfa beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei den Patienten sollten vor und während der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b Augenuntersuchungen durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit Retinopathie-assoziiierter Erkrankung, wie Diabetes mellitus oder Hypertonie. Bei jedem Patienten, der über eine Verschlechterung oder einen Verlust seines Sehvermögens oder über sonstige Augensymptome berichtet, sollte unverzüglich eine Augenuntersuchung durchgeführt werden. Bei Auftreten neuer oder Verschlechterung bestehender Augenerkrankungen sollte ein Abbruch der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b in Erwägung gezogen werden.

Akute Hypersensitivität

Bei anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten, wurden in seltenen Fällen schwerwiegende akute Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) festgestellt. In diesem Fall muss die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b abgesetzt und unverzüglich eine entsprechende medizinische Therapie eingeleitet werden. Bei vorübergehendem Hautausschlag ist eine Unterbrechung der Behandlung nicht erforderlich.

Leberfunktion

Unter Interferon alfa-Therapie wurden hepatotoxische Wirkungen mit potenziell signifikanten Anstiegen der Leberenzym Spiegel beschrieben. Leberinsuffizienz bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion wurde bei anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei mit Ropeginterferon alfa-2b behandelten Patienten wurden erhöhte Werte für ALT (≥ 3 -facher oberer Normgrenzwert), AST (≥ 3 -facher oberer Normgrenzwert), GGT (≥ 3 -facher oberer Normgrenzwert) und Bilirubin (> 2 -facher oberer Normgrenzwert) beobachtet. Diese Anstiege waren in den meisten Fällen vorübergehend und traten im ersten Behandlungsjahr auf.

Leberfunktionsstörungen wurden bei Patienten nach einer Langzeittherapie mit Ropeginterferon alfa-2b berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Leberenzyme und Leberfunktion sollten daher bei Patienten unter Langzeittherapie mit Ropeginterferon alfa-2b regelmäßig kontrolliert werden. Die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b muss abgebrochen werden, wenn trotz Dosisreduktion ein progredienter und klinisch signifikanter Anstieg der Leberenzym Spiegel auftritt. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung Zeichen einer Leberdekompensation auftreten, muss Ropeginterferon alfa-2b abgesetzt werden. Ropeginterferon alfa-2b ist bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion der Patienten sollte unabhängig von der Anfangsdosis oder dem Ausmaß einer bestehenden Nierenfunktionsstörung medizinisch überwacht werden. Wenn die Nierenfunktion während der Behandlung abnimmt, sollte Ropeginterferon alfa-2b abgesetzt werden. Ropeginterferon alfa-2b ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, wurden bei anderen Arzneimitteln mit Interferon alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich könnte Mundtrockenheit während einer Langzeitbehandlung mit Ropeginterferon alfa-2b eine schädigende Wirkung auf Zähne

und Mundschleimhaut haben. Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zu zahnärztlichen Untersuchungen gehen.

Hauterkrankungen

Die Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b ist mit dem Auftreten von Hauterkrankungen verbunden (Pruritus, Alopezie, Hautausschlag, Erythem, Psoriasis, Xerodermie, akneiforme Dermatitis, Hyperkeratose, Hyperhydrose). Falls Hauterkrankungen neu auftreten oder sich verschlimmern, muss ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Besremi enthält Benzylalkohol.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Besremi enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wird angenommen, dass Enzyme des Proteinkatabolismus in den Metabolismus von Ropeginterferon alfa-2b involviert sind. Inwieweit Transportproteine an der Resorption, Verteilung und Elimination von Ropeginterferon alfa-2b beteiligt sind, ist unbekannt. Interferon alfa beeinflusst erwiesenermaßen die Aktivität der Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme CYP1A2 und CYP2D6.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Ropeginterferon alfa-2b durchgeführt.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten
Die begleitende Anwendung von pegyliertem Interferon alfa-2a mit Telbivudin bei Patienten mit Hepatitis B erhöhte das Risiko des Auftretens von peripheren Neuropathien. Eine Kombinationstherapie mit Telbivudin und Ropeginterferon alfa-2b ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Verabreichung von 180 Mikrogramm von pegyliertem Interferon alfa-2a einmal wöchentlich über 4 Wochen an gesunde männliche Probanden zeigte keine Wirkung auf die pharmakokinetischen Profile von Mephenytoin, Dapson, Debrisoquin und Tolbutamid. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass pegyliertes Interferon alfa-2a keine Wirkung auf die metabolische *In-vivo*-Aktivität der Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme 3A4, 2C9, 2C19 und 2D6 hat. In derselben Studie wurde ein 25 %iger Anstieg der AUC von Theophyllin (CYP1A2-Substrat) festgestellt. Dies zeigt, dass pegyliertes Interferon alfa-2a ein Hemmer der CYP1A2-Aktivität ist.

Die begleitende Anwendung von pegyliertem Interferon alfa-2b führte zu keiner signifikanten Wechselwirkung mit Tolbutamid (CYP2C9-Substrat), Midazolam (CYP3A4-Substrat) oder Dapson (Substrat der N-Acetyltransferase) und erhöhte moderat die Exposition mit Koffein (CYP1A2-Substrat) und Desipramin (CYP2D6-Substrat).

Daher ist bei begleitender Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b zusammen mit CYP1A2-Substraten Vorsicht geboten, insbesondere mit solchen, die eine enge therapeutische Breite aufweisen, wie Theophyllin oder Methadon. Ebenso ist Vorsicht geboten bei der Kombination von CYP2D6-Substraten (z. B. Vortioxetin, Risperidon) mit Ropeginterferon alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b kann die Aktivität von CYP1A2 und CYP2D6 hemmen und daher die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen.

Dosisanpassungen für Ropeginterferon alfa-2b sollten bei begleitender Anwendung von Arzneimitteln, die über CYP2C9/19, CYP3A4 oder mittels N-Acetyltransferase metabolisiert werden, nicht erforderlich sein.

Vorsicht ist geboten bei der Gabe von Ropeginterferon alfa-2b in Kombination mit anderen potenziell myelosuppressiven/chemotherapeutischen Wirkstoffen.

Narkotika, Hypnotika oder Sedativa müssen bei begleitender Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeptiva bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b eine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, sofern mit dem Arzt nicht anderweitig besprochen.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Interferon alfa bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Weil Ropeginterferon alfa-2b die gleiche Wirkung haben könnte, wird Besremi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ropeginterferon alfa-2b in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Besremi abgebrochen bzw. auf diese verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Ropeginterferon alfa-2b auf die Fertilität von Frauen oder Männern vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Besremi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen während der Therapie mit Besremi Schwindel, Somnolenz oder Halluzinationen (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, dürfen nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Leukopenie (20,2 %), Thrombozytopenie (18,5 %), Arthralgie (13,5 %), Fatigue (12,4 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (11,2 %), grippeähnliche Erkrankung (11,2 %), Myalgie (10,7 %), Anämie (9,6%), erhöhte Alaninaminotransferase (8,4 %), Neutropenie (7,9 %), Pyrexia (7,9%), erhöhte Aspartataminotransferase (7,3 %), Pruritus (6,8%), Schmerzen in den Extremitäten (6,7%), Alopezie (6,7 %), Kopfschmerzen (6,2 %), Diarrhö (5,7 %), Reaktion an der Injektionsstelle (5,6 %), Schüttelfrost (5,1%) und Schwindel (5,1%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Depression (1,1 %), Vorhofflimmern (1,1 %) und akute Stresstörung (0,6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien zu Ropeginterferon alfa-2b mit 178 erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera berichtet. Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) oder unbekannte Häufigkeit (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>häufig</i>	Atemwegsinfektion, Grippe, Rhinitis, Pilzinfektion der Haut
	<i>gelegentlich</i>	Oraler Herpes, Herpes zoster, orale Candidiasis, Sinusitis, ösophageale Candidiasis, vulvovaginale Mykose, Hordeolum, Onychomykose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>sehr häufig</i>	Leukopenie, Thrombozytopenie
	<i>häufig</i>	Panzytopenie, Neutropenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>gelegentlich</i>	Sarkoidose
	<i>sehr selten</i>	idiopathische oder thrombotische thrombozytopenische Purpura [#]
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Vogt-Koyanagi-Harada-Erkrankung [#] , akute Überempfindlichkeitsreaktionen ^{***}
Endokrine Erkrankungen	<i>häufig</i>	Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyroiditis
	<i>gelegentlich</i>	Morbus Basedow, Diabetes mellitus [#]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>häufig</i>	Hypertriglyzeridämie, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	<i>häufig</i>	Depression, Aggression [#] , Insomnie, Angststörung, veränderte Stimmung, Stimmungsschwankungen, Gemütskrankungen
	<i>gelegentlich</i>	Suizidversuch [#] , Suizidgedanken [#] , Zustand der Verwirrtheit [#] , akute Belastungsstörung, Halluzinationen, emotionale Belastung, Nervosität, Alpträume, Reizbarkeit
	<i>selten</i>	bipolare Störung [#] , Manie [#]
Erkrankungen des Nervensystems	<i>häufig</i>	Kopfschmerzen, Schwindel, Hypästhesie, Somnolenz, Parästhesie
	<i>gelegentlich</i>	Polyneuropathie, periphere motorische Neuropathie, Radikulopathie, Migräne, Veränderung des geistigen Zustands, Tremor, Aura
Augenerkrankungen	<i>häufig</i>	trockenes Auge
	<i>gelegentlich</i>	retinale Blutungen [#] , retinale Exsudate [#] , Sehstörungen, reduzierte Sehkraft, verschwommenes Sehen, Augenbeschwerden, Ekzem am Augenlid
	<i>selten</i>	Retinopathie [#] , Optikusneuropathie [#] , arterieller retinaler Gefäßverschluss [#] , venöser retinaler Gefäßverschluss [#]
	<i>sehr selten</i>	Erblindung [#]
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Retinaablösung [#]

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>gelegentlich</i>	Taubheit, Tinnitus, Vertigo
Herzerkrankungen	<i>häufig</i>	Vorhofflimmern
	<i>gelegentlich</i>	Myokardinfarkt [#] , atrioventrikulärer Block, intrakardialer Thrombus, Aortenklappeninsuffizienz, kardiovaskuläre Störung
	<i>selten</i>	Kardiomyopathie [#] , Angina pectoris [#]
	<i>sehr selten</i>	myokardiale Ischämie [#]
Gefäßerkrankungen	<i>häufig</i>	Mikroangiopathie
	<i>gelegentlich</i>	Raynaud-Phänomen, Hypertonie, Hämatom, Wärmegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>häufig</i>	Dyspnoe
	<i>gelegentlich</i>	Pneumonitis, Husten, Epistaxis, Reizung im Hals
	<i>sehr selten</i>	Lungeninfiltration [#]
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Lungenfibrose [#] , Pneumonie [#] , pulmonal-arterielle Hypertonie ^{#*}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>häufig</i>	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Obstipation, abdominale Distension, Mundtrockenheit
	<i>gelegentlich</i>	Gastritis, Erkrankung der Abdominalwand, Flatulenz, häufige Darmentleerungen, Odynophagie, Zahnfleischbluten
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Zahnerkrankung [#] , Zahnfleischerkrankung [#]
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>sehr häufig</i>	erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
	<i>häufig</i>	Lebererkrankung, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase im Blut erhöht
	<i>gelegentlich</i>	Hepatotoxizität, toxische Hepatitis, Hepatomegalie, nicht akute Porphyrie
	<i>selten</i>	Leberinsuffizienz [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>häufig</i>	Pruritus, Alopezie, Hautausschlag, Erythem, Psoriasis, Xerodermie, akneiforme Dermatitis, Hyperkeratose, Hyperhidrose, trockene Haut
	<i>gelegentlich</i>	Photosensibilitätsreaktion, Exfoliation der Haut, Nagel-Dystrophie
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Depigmentierung der Haut [#]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>sehr häufig</i>	Arthralgie, Myalgie
	<i>häufig</i>	Sjögren-Syndrom, Arthritis, Schmerzen in Extremitäten, Muskel-Skelett-Schmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen
	<i>gelegentlich</i>	Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Schmerzen in der Leistengegend
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>gelegentlich</i>	hämorrhagische Zystitis, Dysurie, imperativer Harndrang, Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>gelegentlich</i>	erektile Dysfunktion, Hämospermie
Allgemeine Erkrankungen und	<i>sehr häufig</i>	grippale Erkrankung, Fatigue
	<i>häufig</i>	Pyrexie, Reaktion an der Injektionsstelle, Asthenie, Schüttelfrost, Verschlechterung des allgemeinen

Beschwerden am Verabreichungsort		körperlichen Gesundheitszustands, Erythem an der Injektionsstelle
	<i>gelegentlich</i>	Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Wetterfühligkeit
	<i>unbekannte Häufigkeit:</i>	Hyperpigmentierung der Zunge [#]
Untersuchungen	<i>häufig</i>	Schilddrüsen-Antikörper positiv, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) im Blut erhöht, erhöhte Körpertemperatur, antinukleäre Antikörper positiv, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Gewichtsverlust
	<i>gelegentlich</i>	Thrombozytenzahl erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, positiver Coombs-Test

[#]Berichtet als Nebenwirkung während der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten.

*Pflichtangabe für alle Arzneimittel, die Interferon enthalten, siehe pulmonal-arterielle Hypertonie unten.

**z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion oder Anaphylaxie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Häufigste Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen (einschließlich Fallzahl, Inzidenzrate, Schweregrad, Notwendigkeit für Dosisanpassung und Ausgang), die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms zu Ropeginterferon alfa-2b berichtet wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Die häufigsten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b.

UAW > 10 % PT	N (%) N = 178	IR	CTCAE- Schwere- grad ≥ 3 N (%)	Dosis reduziert N (%)	Arzneimittel ausgesetzt N (%)	Arzneimittel abgesetzt N (%)	Abgeklun- gen N (%)
Leukopenie	36 (20,2 %)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n. b.	8 (22,2)
Thrombo- zytopenie	33 (18,5 %)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n. b.	6 (18,2)
Arthralgie	24 (13,5 %)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Fatigue	22 (12,4 %)	6,6	n. b.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Gamma- Glutamyl- transferase erhöht	20 (11,2 %)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n. b.	n. b.	4 (20,0)
Grippale Erkrankung	20 (11,2 %)	4,9	n. b.	4 (20,0)	2 (10,0)	n. b.	10 (50,0)
Myalgie	19 (10,7 %)	3,5	n. b.	2 (10,5)	1 (5,3)	n. b.	9 (47,4)

Keine Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad 5 (Tod) für diese bevorzugten Bezeichnungen berichtet; 1 Nebenwirkung vom Grad 4 (lebensbedrohlich oder behindernd) für erhöhte Gamma-Glutamyltransferase berichtet.

Abkürzungen: CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; n. b., nicht berichtet; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung; PT (Preferred Term), bevorzugte Bezeichnung; IR, Inzidenzrate (mittlere Fallzahl pro 100 Patienten pro Jahr); N, Anzahl der Patienten.

N (%) Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit einer bestimmten Nebenwirkung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden für andere Arzneimittel, die Interferon alfa enthalten, berichtet. Sie wurden zudem bei 15,7 % der Patienten unter der Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b berichtet. Die häufigsten gastrointestinalen Erkrankungen, die in diesen Studien berichtet wurden, waren Diarrhö (5,1 %; Inzidenzrate: 2,8 [Ereignisse/100 Patienten pro Jahr]) und Übelkeit (4,5 %; Inzidenzrate: 1,2 Ereignisse/100 Patienten pro Jahr]).

ZNS

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Ropeginterferon alfa-2b traten zwei Fälle schwerer Depression auf (1,1 %; Inzidenzrate: 0,4 Ereignisse/100 Patienten pro Jahr). Nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels sind die Patienten vollständig genesen. Ein Patient, bei dem eine schwerwiegende, akute Belastungsstörung mit moderatem Schweregrad auftrat (0,6 %; Inzidenzrate: 0,2 Ereignisse/100 Patienten pro Jahr), ist nach einer Dosisreduktion von Ropeginterferon alfa-2b vollständig genesen. Es wurden Wirkungen am ZNS, einschließlich Suizidversuch, Suizidgedanken, Aggression, bipolare Störung, Manie und Verwirrtheit, durch Interferon alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläres System

Während der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b traten bei zwei Patienten drei Fälle von Vorhofflimmern mit Schweregrad 1 bis 3 auf (1,1 %; Inzidenzrate: 0,3 Ereignisse/100 Patienten pro Jahr). Die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b wurde fortgesetzt und die Patienten erhielten Arzneimittel zur Behandlung dieser Ereignisse. Bei zwei Ereignissen kam es zu einer vollständigen Genesung, ein Ereignis hielt zum Zeitpunkt der Beurteilung noch an.

Respiratorisches System

Es wurden Fälle von pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) unter Interferon alfa berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten berichtet, typischerweise einige Monate nach Beginn der Behandlung mit Interferon alfa.

Visuelles System

Es wurden schwerwiegende Augenerkrankungen, wie Retinopathie, retinale Blutungen, retinale Exsudate, Retinaablösung und arterieller oder venöser retinaler Gefäßverschluss unter Interferon alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen des klinischen Studienprogramms wurde ein Fall einer versehentlichen Überdosierung von Ropeginterferon alfa-2b berichtet. Der Patient erhielt eine Anfangsdosis, die 10-mal höher war als die empfohlene, und entwickelte grippeähnliche Symptome über drei Tage, die als nicht schwerwiegend eingestuft wurden. Der Patient ist nach Verabreichung von Paracetamol und vorübergehendem Absetzen der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b vollständig genesen.

Ein Gegenmittel für das Arzneimittel ist nicht verfügbar. Bei Überdosierung wird eine engmaschige medizinische Überwachung des Patienten sowie, falls erforderlich, eine symptomatische Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03AB15

Ropeginterferon alfa-2b ist ein rekombinantes Interferon alfa-2b, das mit einem zweiarmigen mPEG bei einem Substitutionsgrad von 1 Mol Polymer/Mol Protein konjugiert ist. Die durchschnittliche Molekularmasse beträgt ungefähr 60 kDa, wobei der PEG-Anteil ungefähr 40 kDa ausmacht.

Wirkmechanismus

Interferon alfa gehört zur Klasse der Typ-1-Interferone, deren zelluläre Wirkungen auf der Bindung an einen Transmembranrezeptor mit Namen Interferon-alfa-Rezeptor (IFNAR) beruhen. Die Bindung an IFNAR löst eine nachgeschaltete Signalkaskade durch Aktivierung von Kinasen aus, insbesondere der Januskinase 1 (JAK1) Tyrosinkinase 2 (TYK2) und der Transkriptionsaktivator (STAT)-Proteine. Durch nukleäre Translokation der STAT-Proteine werden verschiedene Genexpressionsprogramme kontrolliert und vielfältige zelluläre Wirkungen hervorgerufen. Interferon alfa zeigte eine inhibitorische Wirkung auf die Proliferation von hämatopoetischen Zellen und Fibroblasten-Vorläuferzellen im Knochenmark und antagonisierte die Wirkung von Wachstumsfaktoren und anderen Zytokinen, die eine Rolle bei der Entwicklung einer Myelofibrose spielen. Diese Effekte tragen möglicherweise zur therapeutischen Wirkung von Interferon alfa bei Polycythaemia vera bei.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa die *JAK2V617F*-mutierte Allellast bei Patienten mit Polycythaemia vera senken konnte (eine V617F-Punktmutation in der JAK2-Kinase ist ein Kennzeichen von Polycythaemia vera und ist bei ungefähr 95 % der Patienten vorhanden).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer offenen, randomisierten Phase-III-Studie (PROUD-PV) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b im Vergleich mit Hydroxycarbamid bei 254 erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera untersucht (Randomisierung 1:1). Die Patienten wurden nach vorheriger Verabreichung von Hydroxycarbamid, Alter beim Screening (≤ 60 oder > 60 Jahre) und Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in der Vergangenheit stratifiziert. Die Merkmale der Studienpopulation sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Patientenmerkmale beim Screening in der Studie PROUD-PV.

	Ropeginterferon alfa-2b- Behandlungsarm (n = 127)	Kontroll- Behandlungsarm (n = 127)
Alter Jahre*	58,5 \pm 10,81	57,9 \pm 13,10
Geschlecht Weiblich n (%) Männlich n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
Ethnische Zugehörigkeit Weiß n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
Dauer der PV (Monate)*	12,6 \pm 24,70	15,7 \pm 25,65
JAK2V617F-Allellast (%)*	41,9 \pm 23,49	42,8 \pm 24,14
Hämatologische Parameter Hämatokrit (%)* Thrombozyten ($10^9/l$)* Leukozyten ($10^9/l$)*	47,8 \pm 5,22 537,7 \pm 273,08 11,5 \pm 4,76	48,6 \pm 5,39 516,8 \pm 254,43 11,9 \pm 4,88
Bestehende Splenomegalie Nein n (%) Ja n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

*angegeben sind Mittelwert \pm SD.

Hydroxycarbamid-naive (n = 160) und Hydroxycarbamid-behandelte (n = 94) Patienten wurden mittels Randomisierung einer Behandlung mit entweder Ropeginterferon alfa-2b oder Hydroxycarbamid zugeordnet. Die Dosis wurde je nach Krankheitsansprechen und Verträglichkeit schrittweise erhöht (bei Ropeginterferon alfa-2b von 50 auf 500 Mikrogramm s.c. alle zwei Wochen). Die mittlere Dosis nach 12-monatiger Behandlung betrug 382 (\pm 141) Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b.

Das hämatologische Ansprechen (definiert als Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie [mindestens 3 Monate seit der letzten Phlebotomie], Thrombozyten $< 400 \times 10^9/l$ und Leukozyten $< 10 \times 10^9/l$) betrug nach 12-monatiger Behandlung im Ropeginterferon alfa-2b-Arm 43,1 % [53/123 der Patienten].

Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b zu untersuchen, wurden 169 erwachsene Patienten mit Polycythaemia vera, die zuvor die Studie PROUD-PV abgeschlossen hatten, in eine offene Verlängerungsstudie der Phase IIIb (CONTINUATION-PV) aufgenommen. Bei 95 Patienten wurde die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b (von 50 bis 500 Mikrogramm s.c. alle zwei, drei oder vier Wochen) fortgesetzt. Die mittleren Dosen nach 36- und 72-monatiger Behandlung (12-monatige Behandlungsdauer in der Studie PROUD-PV und 24- und 60-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie) betrug 363 (\pm 149) Mikrogramm bzw. 356 (\pm 144) Mikrogramm für Ropeginterferon alfa-2b.

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b ist in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt. Nach 72-monatiger Behandlung betrug das als vollständiges hämatologisches Ansprechen definierte Ansprechen auf die Krankheit nur 54,5 % und 39,8 % der Patienten zeigten unter

Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b ein vollständiges hämatologisches Ansprechen mit einer Verbesserung der Krankheitslast. Die Patienten zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der *JAK2V617F*-Allellast (16,6 %) und der Änderung der *JAK2V617F*-Allellast gegenüber dem Basiswert (-25,4 %).

Tabelle 3. Ansprechen nach 12- und 72-monatiger Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b.

Ansprechen auf die Krankheit	Patienten, die mit Ropeginterferon alfa-2b behandelt wurden			
	Ansprechende N (%)			
	12 Monate	24 Monate ¹	36 Monate ²	72 Monate ³
Vollständiges hämatologisches Ansprechen ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Vollständiges hämatologisches Ansprechen ^a und Verbesserung der Krankheitslast ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

^a definiert als Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie (mindestens 3 Monate seit der letzten Phlebotomie), Thrombozyten < 400 x 10⁹/l und Leukozyten < 10 x 10⁹/l.

^b definiert als Verbesserung der krankheitsbedingten Zeichen (klinisch signifikante Splenomegalie) und krankheitsbedingten Symptome (mikrovaskuläre Störungen, Pruritus, Kopfschmerzen).

¹ 12-monatige Behandlungsdauer in der Studie PROUD-PV und 12-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie.

² 12-monatige Behandlungsdauer in der Studie PROUD-PV und 24-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie.

³ 12-monatige Behandlungsdauer in der Studie PROUD-PV und 60-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie.

Die durchschnittliche *JAK2V617F*-Allellast nahm während der sechsjährigen Ropeginterferon alfa-2b-Behandlung kontinuierlich ab, von 42,8 % zu Beginn (vor der Behandlung in PROUD-PV) auf 15,5 % nach 72 Monaten.

Tabelle 4. Absolute Werte der *JAK2V617F*-Allellast [%] und Änderungen gegenüber dem Basiswert in der Verlängerungsstudie CONTINUATION-PV.

Studienmonat	n	Durchschnitt (± SD)	Veränderung gegenüber dem Basiswert
Basiswert	94	42,8 (± 23,40)	-
M12	92	30,1 (± 23,03)	-12,13 (± 17,04)
M24 ¹	73	18,5 (± 17,09)	-24,59 (± 22,07)
M36 ²	71	16,6 (± 18,22)	-25,43 (± 24,39)
M72 ³	51	15,5 (± 20,38)	-25,97 (± 27,29)

¹ 12-monatige Behandlungsdauer in der PROUD-PV-Studie und 12-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie

² 12-monatige Behandlungsdauer in der PROUD-PV-Studie und 24-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie

³ 12-monatige Behandlungsdauer in der PROUD-PV-Studie und 60-monatige Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Behandlung von Polycythaemia vera in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Ropeginterferon alfa-2b verläuft bei Patienten prolongiert und die Höchstkonzentrationen im Serum werden nach 3 bis 6 Tagen erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtem Ropeginterferon alfa-2b wurde beim Menschen nicht untersucht. Daher kann keine valide Angabe zur absoluten Bioverfügbarkeit gemacht werden. Auf Grundlage von Daten an Affen beträgt sie ungefähr 80 % und ist damit ähnlich wie die für pegyliertes Interferon alfa-2a.

Verteilung

Ropeginterferon alfa-2b findet sich hauptsächlich im Blutstrom und in der extrazellulären Flüssigkeit. Dies ist erkennbar am Verteilungsvolumen im Steady-State (V_d) von 6,6 bis 17 Litern bei Patienten nach subkutaner Verabreichung (Dosisbereich 50–450 Mikrogramm). Die mittlere C_{max} betrug bei Patienten nach subkutaner Mehrfachgabe 2,4 ng/ml (bei einer Dosis von 50–80 Mikrogramm) bis 49 ng/ml (bei einer Dosis von 450 Mikrogramm) und die AUC_{0-t} lag zwischen 28,5 ng*h/ml (bei einer Dosis von 50–80 Mikrogramm) und 552,6 ng*h/ml (bei einer Dosis von 450 Mikrogramm). Bei gesunden Probanden wurde eine interindividuelle Variabilität von AUC und C_{max} von 25–35 % beobachtet.

Bei Patienten, die Ropeginterferon alfa-2b im 2-Wochen-Intervall (400–500 Mikrogramm, PK-Gruppe 1) oder im 4-Wochen-Intervall (100–500 [im Mittel 350] Mikrogramm, PK-Gruppe 2) im Steady-State erhielten, betrug die mittlere $V_{d,ss}$ 10,7 l in PK-Gruppe 1 und 18,3 l in PK-Gruppe 2. In PK-Gruppe 1 lag die mittlere $C_{max,ss}$ bei 28,26 ng/ml, die $AUC_{tau,ss}$ bei 7504,0 ng*h/ml und die C_{min} bei 14,52 ng/ml. In PK-Gruppe 2 betrug die mittlere $C_{max,ss}$ 18,82 ng/ml, die $AUC_{tau,ss}$ 6021,3 ng*h/ml und die C_{min} 2,10 ng/ml.

Studien zum Massengleichgewicht und zur Gewebeverteilung sowie Untersuchungen mittels Ganzkörper-Autoradioluminographie an der Ratte zeigten, dass ein ähnliches Arzneimittel mit Interferon alfa (pegyliertes Interferon alfa-2a), neben der hohen Konzentration im Blut, in Leber, Nieren und Knochenmark verteilt wurde.

Biotransformation

Der Metabolismus von Ropeginterferon alfa-2b ist nicht vollständig beschrieben. Die Bindung von Interferon alfa-2b an eine verzweigte Polyethylenglycol-Komponente mit hohem Molekulargewicht (40 kDa) wird als Hauptursache für die Unterschiede bei der Elimination im Vergleich mit unpegylierten Interferonen erachtet. Studien an der Ratte mit einem ähnlichen Arzneimittel, das Interferon alfa enthält (pegyliertes Interferon alfa-2a), zeigten eine primäre Elimination über den Leberstoffwechsel. Der gleiche Eliminationsweg wird für Ropeginterferon alfa-2b vermutet.

Studien zur Erfassung der pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit pegyliertem Interferon alfa-2a beim Menschen zeigten einen moderaten inhibitorischen Effekt auf Substrate, die über CYP1A2 und CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Die Elimination von Ropeginterferon alfa-2b ist nicht vollständig beschrieben. Studien mit einem ähnlichen Arzneimittel, das Interferon alfa enthält (pegyliertes Interferon alfa-2a), haben gezeigt, dass die Niere ein wichtiges Organ zur Exkretion von radioaktiv markierten Stoffwechselprodukten ist (Studie an der Ratte) und dass die systemische Clearance von pegyliertem Interferon alfa-2a beim Menschen ungefähr 100 Mal niedriger ist als die von unpegyliertem Interferon alfa-2a.

Nach subkutaner Mehrfachgabe (Dosisbereich 50–500 Mikrogramm) beträgt die terminale Halbwertszeit von Ropeginterferon alfa-2b bei Patienten ungefähr 6 bis 10 Tage und die Clearance von Ropeginterferon alfa-2b beträgt 0,023 bis 0,066 l/h.

Die Beteiligung von Transportproteinen an der Resorption, Verteilung und Elimination von Ropeginterferon alfa-2b ist unbekannt.

Linearität/Nicht-Linearität

In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden stieg die C_{\max} von Ropeginterferon alfa-2b proportional mit der Dosis an. Der festgestellte Anstieg der Exposition war überproportional. Die interindividuelle Variabilität von Ropeginterferon alfa-2b betrug 35 % (C_{\max}) und 25 % (AUC).

Leberfunktionsstörung

Bei zirrhatischen (Child-Pugh A) und nicht-zirrhatischen Patienten wurde für ein anderes Arzneimittel, das Interferon alfa enthält (pegyliertes Interferon alfa-2a), eine ähnliche Exposition und ein ähnliches pharmakokinetisches Profil berichtet. Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten mit höherem Schweregrad der Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Niereninsuffizienz

Das pharmakokinetische Profil bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) wurde nur für andere Arzneimittel, die pegyliertes Interferon alfa enthalten, untersucht.

Die Plasmaspiegel bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz, die einmal pro Woche 180 Mikrogramm pegyliertes Interferon alfa-2a erhielten, war vergleichbar bzw. 60 % höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei 13 Patienten mit hämodialysepflichtiger ESRD führte die Verabreichung von 135 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal wöchentlich zu einer Arzneimittelexposition, die um 34 % niedriger war als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Patienten mit Niereninsuffizienz, die eine Einzeldosis von pegyliertem Interferon alfa-2b von 1,0 Mikrogramm/kg erhalten hatten, zeigten ein erhöhtes Verhältnis von C_{\max} , AUC und der Halbwertszeit zum Ausmaß der Niereninsuffizienz. Nach Mehrfachgabe von pegyliertem Interferon alfa-2b (wöchentlich 1,0 Mikrogramm/kg s.c. über vier Wochen) war die Clearance von pegyliertem Interferon alfa-2b bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz um durchschnittlich 17 % bzw. 44 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Daten nach Einfachgabe zeigten, dass die Clearance bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ohne Hämodialyse vergleichbar war mit der von Patienten unter Hämodialyse.

Ältere Patienten

Die pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Ropeginterferon alfa-2b bei älteren Patienten sind limitiert. Aufgrund der Ergebnisse der Studien PROUD-PV und CONTINUATION-PV zur Exposition, pharmakodynamischen Wirkung und Verträglichkeit wird eine Dosisanpassung für Ropeginterferon alfa-2b bei älteren Patienten für nicht erforderlich erachtet.

Adipöse oder untergewichtige Patienten

Das pharmakokinetische Profil von Ropeginterferon alfa-2b wurde bei adipösen und untergewichtigen Patienten nicht bestimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionsstudien und Entwicklungsstudien wurden mit Ropeginterferon alfa-2b nicht durchgeführt. Es zeigte sich, dass Interferon alfa bei Primaten eine Aborte induzierende Wirkung hatte, und Ropeginterferon alfa-2b weist voraussichtlich eine ähnliche Wirkung auf. Die Wirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff des Arzneimittels in die Muttermilch von Tier oder Mensch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumacetat
Essigsäure 99 %
Benzylalkohol
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

3 Jahre

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

3 Jahre

Nach der ersten Anwendung

Der Fertigpen kann bis zu 30 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C – 8 °C), wenn die Pen-Kappe aufgesetzt ist und wenn die Aufbewahrung im Umkarton erfolgt, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Fertigpen kann innerhalb dieser 30 Tage höchstens zwei Mal verwendet werden. Alle Arzneimittelreste, die nach der zweiten Anwendung und/oder nach 30 Tagen im Fertigpen verblieben sind, müssen entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels sind in Abschnitt 6.3 beschrieben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Fertigpen besteht aus weißem Polypropylen, mit einem grauen Druckknopf. Die Dosisstärke „250 µg/0,5 ml“ ist auf dem Etikett grau markiert. Der Pen gibt Dosen von 50 µg, 100 µg, 150 µg,

200 µg und 250 µg ab.

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen ist in 2 Packungsgrößen erhältlich:

- Packungen mit 1 Fertigpen und 2 Injektionsnadeln
- Packungen mit 3 Fertigpens und 6 Injektionsnadeln

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Der Fertigpen besteht aus weißem Polypropylen, mit einem blauen Druckknopf. Die Dosisstärke „500 µg/0,5 ml“ ist auf dem Etikett blau markiert. Der Pen gibt Dosen von 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 300 µg, 350 µg, 400 µg, 450 µg und 500 µg ab.

Jede Packung Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen enthält:

- 1 Fertigpen und 2 Injektionsnadeln

Jeder Fertigpen enthält eine Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem grauen Kolben (Bromobutyl-Gummi) und einer Bördelecke (Aluminium) mit einem Stopfen (Bromobutyl-Gummi). Die Patrone ist in einem Pen-Injektor versiegelt. Eine Patrone enthält 0,5 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sollte der Fertigpen über bis zu 15 Minuten auf Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) aufgewärmt werden.

Weil Besremi als Lösung vorliegt, ist vor der Anwendung keine Resuspension erforderlich. Die Lösung vor der Anwendung überprüfen. Sie kann nur verwendet werden, wenn die Lösung klar, farblos bis hellgelb und ohne sichtbare Partikel ist.

Vor jeder Anwendung des Fertigpens muss immer das Etikett überprüft werden, um Medikationsfehler in Form einer Verwechslung zwischen Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung und Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung zu verhindern. Der Fertigpen mit 250 Mikrogramm/0,5 ml besitzt einen grauen Druckknopf. Der Fertigpen mit 500 Mikrogramm/0,5 ml besitzt einen blauen Druckknopf.

Vor jeder Injektion muss eine neue, sterile Nadel, wie im Lieferumfang des Fertigpens enthalten, sorgfältig am Fertigpen angebracht werden. Die Nadeln müssen nach der Anwendung unverzüglich entsorgt werden.

Bei Erstanwendung des Fertigpens wird der Pen für die Injektion vorbereitet, indem das Dosierrädchen so lange gedreht wird, bis das Symbol eines „Tropfens“ im Sichtfenster sichtbar wird. Während Sie den Fertigpen mit der Nadel nach oben halten, klopfen Sie mit den Fingern vorsichtig an den Fertigpen, damit eventuelle Luftblasen nach oben in Richtung Nadel aufsteigen können. Drücken Sie auf den Druckknopf, bis die „0“-Markierung sichtbar wird. Das kann bis zu sechs Mal wiederholt werden. Ein sichtbares Tröpfchen Flüssigkeit an der Nadelspitze bedeutet, dass Fertigpen und Nadel richtig funktionieren.

Die Dosis kann in Schritten von 50 Mikrogramm durch Drehen des Dosierrädchens eingestellt werden. Wenn eine bestimmte Dosis nicht eingestellt werden kann, könnte sich zu wenig Rest-Arzneimittel im Pen befinden und es muss ein neuer Pen verwendet werden.

Die Nadel muss in die Haut eingebracht werden. Der Druckknopf muss vollständig heruntergedrückt werden und für mindestens 10 Sekunden gehalten werden, bevor die Nadel zurückgezogen wird.

Um eine mögliche Krankheitsübertragung oder sonstige Kontamination zu verhindern, darf der Besremi-Fertigpen in jedem Fall nur für einen einzigen Patienten verwendet werden, selbst wenn die Nadel ausgewechselt wird. Der Fertigpen darf nicht mehr als zwei Mal verwendet werden und muss 30

Tage nach der Erstanwendung entsorgt werden, unabhängig davon, wie viel Rest-Arzneimittel sich noch im Fertigpen befindet.

Leere Pens dürfen niemals wiederverwendet werden und müssen sachgemäß entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs
PharmaEssentia Corp.
3F, No. 28, Keya West Road
Daya District
428 Taichung
TAIWAN

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)
AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Ropeginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, was 500 Mikrogramm/ml entspricht.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke und Benzylalkohol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen

1 Fertigpen + 2 Injektionsnadeln
3 Fertigpens + 6 Injektionsnadeln
0,5 ml Lösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis.

Haltbarkeit nach Erstgebrauch: kann bis zu 30 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C – 8 °C), wenn die Pen-Kappe aufgesetzt ist und wenn die Aufbewahrung im Umkarton erfolgt, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Datum der Öffnung:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Den Fertipgen im Umkarton aufbewahren, um ihn vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

PEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Besremi 250 µg/0,5 ml Injektion
Ropeginterferon alfa-2b
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Ropeginterferon alfa-2b

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 500 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, was 1 000 Mikrogramm/ml entspricht.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumacetat, Essigsäure 99 %, Wasser für Injektionszwecke und Benzylalkohol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung im Fertigpen
1 Fertigpen + 2 Injektionsnadeln
0,5 ml Lösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

Haltbarkeit nach Erstgebrauch: kann bis zu 30 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C – 8 °C), wenn die Pen-Kappe aufgesetzt ist und wenn die Aufbewahrung im Umkarton erfolgt, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Datum der Öffnung:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Den Fertigen im Umkarton aufbewahren, um ihn vor Licht zu schützen.

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1352/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

PEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Besremi 500 µg/0,5 ml Injektion
Ropeginterferon alfa-2b
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen Ropeginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Besremi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Besremi beachten?
3. Wie ist Besremi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Besremi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Besremi und wofür wird es angewendet?

Besremi enthält den Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b, der zu der Arzneimittelklasse gehört, die „Interferone“ genannt wird. Interferone werden von Ihrem Immunsystem zur Hemmung des Wachstums von Krebszellen gebildet.

Besremi wird als Monotherapie zur Behandlung von Polycythaemia vera bei Erwachsenen angewendet. Polycythaemia vera ist eine Art von Krebs, bei der das Knochenmark zu viele rote Blutzellen, weiße Blutzellen und Thrombozyten (Zellen, die bei der Blutgerinnung helfen) produziert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Besremi beachten?

Besremi darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ropeginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben, die mit Arzneimitteln nicht optimal behandelt werden kann.
- wenn Sie psychische Störungen haben oder hatten (wie beispielsweise eine Depression oder Suizidgedanken bzw. wenn Sie in der Vergangenheit versucht haben, sich selbst zu töten).
- wenn Sie kürzlich schwere Herzprobleme hatten (wie beispielsweise einen Herzinfarkt oder Schlaganfall).
- wenn Sie eine Autoimmunerkrankung haben oder hatten (wie beispielsweise eine rheumatoide Arthritis, Psoriasis oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung).
- wenn bei Ihnen eine Organtransplantation durchgeführt wurde und Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken.
- wenn Sie Telbivudin einnehmen (ein Medikament zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion).
- wenn Sie eine fortgeschrittene, nicht behandelbare Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben (bei der Ihre Nieren mit weniger als 15 % ihrer normalen Funktion arbeiten).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Besremi anwenden:

- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben.
- wenn Sie einen Diabetes oder einen Bluthochdruck haben – Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise zu einer Augenuntersuchung raten.
- wenn Sie Leberprobleme haben – wenn Sie unter einer Langzeittherapie mit Besremi stehen, werden regelmäßig Blutuntersuchungen durchgeführt, um zu sehen, wie Ihre Leber arbeitet.
- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie Psoriasis oder andere Hautprobleme haben, da sich diese unter der Behandlung mit Besremi verschlimmern können.

Sobald Sie die Behandlung mit Besremi begonnen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie Symptome einer Depression entwickeln (wie Gefühle von Traurigkeit, Schwermut und Suizidgedanken).
- wenn Sie unter der Behandlung mit Besremi Zeichen einer schweren allergischen Reaktion entwickeln (wie Atemnot, Giemen oder Nesselsucht) – in diesem Fall müssen Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.
- wenn Sie Symptome einer Erkältung oder anderer Atemwegsinfektionen entwickeln (wie Atemnot, Husten, Fieber und Schmerzen im Brustraum).
- wenn Sie Veränderungen Ihrer Sehkraft bemerken – Sie müssen dies Ihrem Arzt mitteilen und unverzüglich eine Augenuntersuchung vornehmen lassen. Während der Behandlung mit Besremi können schwere Augenprobleme auftreten. Ihr Arzt wird üblicherweise Ihre Sehkraft vor Beginn der Behandlung überprüfen. Wenn Sie Gesundheitsprobleme haben, die zu Augenproblemen führen können (wie beispielsweise Diabetes oder Bluthochdruck), muss Ihr Arzt Ihre Sehkraft auch während der Behandlung überprüfen. Wenn sich Ihre Sehkraft verschlechtert, wird sich Ihr Arzt möglicherweise für den Abbruch Ihrer Behandlung entscheiden.

Unter Interferon-Arzneimitteln können Zahn- und Zahnfleischerkrankungen auftreten, die zu einem Zahnverlust führen können. Weiterhin könnte während einer Langzeitbehandlung mit Besremi Mundtrockenheit zur Schädigung von Zähnen und Mundschleimhaut führen. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zur zahnärztlichen Untersuchung gehen.

Es dauert eine gewisse Zeit, bis Ihre individuelle Optimaldosis von Besremi erreicht ist. Ihr Arzt wird entscheiden, ob es ggf. erforderlich ist, Sie mit einem anderen Arzneimittel zu behandeln, damit Ihre Blutzellzahlen schnell abnehmen, um Blutgerinnselbildung und Blutungen zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche, da zur Anwendung von Besremi in dieser Altersgruppe keine Informationen vorliegen.

Anwendung von Besremi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenden Sie Besremi nicht an, wenn Sie Telbivudin (zur Behandlung von Hepatitis B) einnehmen, weil die Kombination beider Arzneimittel das Risiko für periphere Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen in Armen und Beinen) erhöht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Theophyllin (ein Medikament zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie z. B. Asthma)
- Methadon (ein Medikament zur Behandlung von Schmerzen oder einer Opioid-Abhängigkeit)
- Vortioxetin oder Risperidon (Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)

- Arzneimittel gegen Krebs, wie z. B. solche, die das Wachstum blutbildender Zellen im Knochenmark verhindern oder verlangsamen (z. B. Hydroxycarbamid)
- Arzneimittel, die im zentralen Nervensystem wirken, um Schmerzen zu lindern oder den Schlaf zu fördern, oder beruhigend wirken (z. B. Morphin, Midazolam)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Die Wirkung von Besremi während der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Die Anwendung von Besremi wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob während Ihrer Behandlung mit Besremi eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden sollte.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Besremi in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob Sie während der Anwendung dieses Arzneimittels auf das Stillen verzichten sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich während der Anwendung von Besremi schwindelig, schläfrig oder verwirrt fühlen.

Besremi enthält Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzylalkohol pro 0,5 ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen verursachen.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat:

- wenn Sie schwanger sind oder stillen.
- wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden.

Der Grund dafür ist, dass sich große Mengen von Benzylalkohol in Ihrem Körper anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

Besremi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Besremi anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis individuell auf Ihre Erkrankung abstimmen. Die übliche Anfangsdosis von Besremi beträgt 100 Mikrogramm alle 2 Wochen. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann schrittweise erhöhen und kann Ihre Dosis während der Behandlung anpassen.

Ihr Arzt wird Ihre Anfangsdosis auf 50 Mikrogramm vermindern, wenn Sie schwere Nierenprobleme haben.

Dieses Arzneimittel ist zur subkutanen Anwendung bestimmt, d. h. dass es in das Unterhautgewebe injiziert wird. Es darf nicht in einen Bereich des Körpers injiziert werden, in welchem die Haut gereizt, gerötet, blau verfärbt, infiziert oder vernarbt ist.

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, erhalten Sie eine klare Anleitung dazu, wie es vorbereitet und injiziert werden muss.

Um die Übertragung von Infektionskrankheiten zu verhindern, dürfen Sie den Besremi-Fertigpen niemals zusammen mit anderen Personen benutzen, selbst wenn die Nadel ausgetauscht wird.

Einzelheiten darüber, wie Besremi vorbereitet und injiziert wird, befinden sich in den Hinweisen zum Gebrauch. Lesen Sie diese sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung von Besremi beginnen.

Wenn Sie eine größere Menge Besremi angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich.

Wenn Sie die Anwendung von Besremi vergessen haben

Sie sollten die Dosis injizieren, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn jedoch mehr als 2 Tage seit der vergessenen Dosis verstrichen sind, lassen Sie die Dosis aus und injizieren Sie die nächste Dosis, sobald diese fällig ist. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Besremi abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Besremi nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Besremi eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Nebenwirkungen, die häufig auftreten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Änderungen Ihres Herzschlages (wenn das Herz sehr schnell und unregelmäßig schlägt)

Nebenwirkungen, die gelegentlich auftreten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Versuchte Selbsttötung, Suizidgedanken
- Verlust der Sehkraft, der durch Einblutungen in die Netzhaut (die Netzhaut ist die lichtempfindliche Schicht im Auge) oder durch Anhäufung von Fett in oder unter der Netzhaut verursacht werden kann

Nebenwirkungen, die selten auftreten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Verlust der Sehkraft, der durch eine Schädigung der Netzhaut (z. B. verstopfte Blutgefäße in den Augen) oder des Sehnervs verursacht werden kann

Nebenwirkungen, die sehr selten auftreten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Erblindung
- Atemschwierigkeiten, einschließlich Atemnot, Husten und Schmerzen im Brustraum, die durch Lungeninfiltration, Pneumonie (Lungeninfektion), pulmonal-arterielle Hypertonie (Bluthochdruck in den Blutgefäßen, die Blut vom Herzen zur Lunge transportieren) und Lungenfibrose (eine Lungenkrankheit, bei der Narben im Lungengewebe gebildet werden)

Nebenwirkungen, die mit unbekannter Häufigkeit auftreten können (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Netzhautablösung (mögliches Auftreten von Augenproblemen, einschließlich Veränderungen der Sehkraft)

Sonstige Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die sehr häufig auftreten (kann bis zu mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rückgang der Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen (Leukozyten genannt) und der Blutgerinnungszellen (Thrombozyten genannt)
- Gelenk- oder Muskelschmerzen
- Grippeähnliche Symptome, Gefühl der Müdigkeit
- Bei Blutuntersuchungen: Anstieg eines Enzyms mit Namen Gamma-Glutamyltransferase

Nebenwirkungen, die häufig auftreten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Atemwegsinfekte, laufende oder verstopfte Nase, Pilzinfektionen, Grippe
- Rückgang der Anzahl oder der Größe roter Blutzellen
- Anstieg oder Rückgang der Schilddrüsenaktivität, Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons, Schilddrüsenentzündung
- Anstieg der Triglyzeride (eine Fettart) im Blut, verminderter Appetit
- Aggressives Verhalten, Depression, Angstgefühl, Probleme mit dem Einschlafen oder dem Durchschlafen, Stimmungsschwankungen, mangelnde körperliche Energie oder Motivation
- Kopfschmerzen, Schwindel, verringerter Tastsinn oder verringerte Tastempfindung, Schläfrigkeit, Gefühl von Kribbeln und „Ameisenlaufen“
- Augentrockenheit
- Schädigung der Kapillaren (sehr kleine Blutgefäße) im Körper
- Atemschwierigkeiten
- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Magenbeschwerden, Verstopfung, Mundtrockenheit
- Leberstörung, Erhöhung bestimmter Leberenzyme (bei Blutuntersuchungen festgestellt)
- Juckreiz, Haarausfall, Hautausschlag, Rötung der Haut, Psoriasis, trockene und schuppige Haut, Akne, Verdickung der oberen Hautschicht, vermehrtes Schwitzen
- Eine Erkrankung, die Sjögren-Syndrom heißt, bei der das körpereigene Immunsystem flüssigkeitsproduzierende Drüsen (wie Tränen- und Speicheldrüsen) angreift, Arthritis, Schmerzen in Armen und Beinen, Knochenschmerzen, schmerzvolle plötzliche Anspannung eines Muskels
- Fieber, Schwäche, Schüttelfrost, allgemeine Gesundheitsprobleme, Reizung oder Rötung an der Injektionsstelle, Gewichtsverlust
- Bei Blutuntersuchungen: Antikörper, die vom körpereigenen Immunsystem gebildet werden, Anstieg eines Enzyms mit dem Namen Laktatdehydrogenase

Nebenwirkungen, die gelegentlich auftreten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Infektion und erneute Infektion mit Herpes, Bakterieninfektionen
- Zunahme der Anzahl an Blutplättchen (Thrombozyten)
- Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, Sarkoidose (Bereiche von entzündetem Gewebe in verschiedenen Körperteilen)
- Diabetes
- Panikattacken, Halluzinationen (das Sehen, Hören und Fühlen von nicht vorhandenen Dingen), Gefühl von Stress, Nervosität, Mangel von Interesse an Aktivitäten, Alpträume, Reizbarkeit, Verwirrung
- Schädigung des Nervensystems, Migräne, psychische Störung (Gesundheitsproblem, das Veränderungen im Denken, Fühlen und Verhalten beinhaltet), Seh- oder Sensibilitätsstörungen, zitternde Hände
- Augenbeschwerden, Ekzem am Augenlid
- Hörverlust, Klingeln im Ohr (Tinnitus), Schwindelgefühl (Vertigo)
- Herzerkrankungen wie Herzblock (eine Störung der elektrischen Herzaktivität), Blutgerinnsel in den Blutgefäßen des Herzes, undichte Aortenklappe
- Bluthochdruck, reduzierte Blutversorgung bestimmter Körperteile, Hämatom (Blutsammlung unter der Haut), Hautrötung mit Hitzegefühl
- Entzündung des Lungengewebes, Husten, Nasenbluten, Halsschmerzen
- Entzündung des Magens, Erkrankung der Bauchwand, Blähungen, Magenverstimmung, schmerzhaftes Schlucken, Zahnfleischbluten
- Leberentzündung, Leberschäden, Lebervergrößerung
- Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, Abschälung der Haut, Nagelerkrankungen
- Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Schmerzen in der Leistengegend

- Blasenentzündung, Schmerzen beim Wasserlassen, erhöhter Harndrang, Harnverhalt
- Sexuelle Probleme
- Schmerzen oder Jucken an der Injektionsstelle, Wetterempfindlichkeit
- Nicht akute Porphyrie (eine Lebererkrankung, bei der sich Substanzen, die Porphyrine genannt werden, in der Haut ansammeln und bei Sonneneinstrahlung lokale Hautschäden wie Ausschläge, Blasen, Wunden oder Unwohlsein verursachen)
- Bei Blutuntersuchungen: Erhöhung der Harnsäure, Antikörper, die vom körpereigenen Immunsystem gegen rote Blutzellen gebildet werden

Nebenwirkungen, die selten auftreten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Bipolare Störungen (Gemütererkrankungen mit Episoden von Traurigkeit und Hochstimmung), Manie (extreme Hochstimmung oder unbegründeter Enthusiasmus)
- Kardiomyopathie (Erkrankungen, die den Herzmuskel betreffen), Angina pectoris (starke Schmerzen im Brustraum als Folge einer Blockade der Herzgefäße)
- Leberversagen

Nebenwirkungen, die sehr selten auftreten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Idiopathische oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (vermehrte blaue Flecken, Blutungen, verminderte Blutplättchen, Anämie und extremes Schwächegefühl)
- Myokardiale Ischämie (reduzierter Blutfluss zu Ihrem Herzmuskel)

Nebenwirkungen, die mit unbekannter Häufigkeit auftreten können (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine seltene Krankheit, die zum Verlust der Sehkraft, des Gehörs und zur Hautpigmentierung führen kann), schwere allergische Reaktion
- Hautverfärbung
- Parodontale (das Zahnfleisch betreffend) und dentale Erkrankungen, Veränderung der Farbe der Zunge

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Besremi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Öffnen kann der Fertigpen bis zu 30 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C – 8 °C), wenn die Pen-Kappe aufgesetzt ist und wenn er im Umkarton aufbewahrt wird, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Der Fertigpen sieht beschädigt aus, die Lösung ist trübe, enthält Partikel oder Flöckchen oder weist eine andere Farbe auf als farblos bis hellgelb.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Besremi enthält

- Der Wirkstoff ist Ropeginterferon alfa-2b.
Jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 250 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, was 500 Mikrogramm/ml entspricht.
- Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure 99 % und Wasser für Injektionszwecke. Informationen über Benzylalkohol und Natrium, siehe Abschnitt 2 „Besremi enthält Benzylalkohol“ und „Besremi enthält Natrium“.

Wie Besremi aussieht und Inhalt der Packung

Besremi ist als Injektionslösung (Injektion) in einem Fertigpen erhältlich. Jeder Fertigpen enthält 0,5 ml Lösung. Er ist in Packungen erhältlich, die:

- 1 Fertigpen und 2 Injektionsnadeln (Typ: mylife Clickfine 8mm) oder
- 3 Fertigpens und 6 Injektionsnadeln (Typ: mylife Clickfine 8mm) enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Hinweise zum Gebrauch

Lesen Sie die Packungsbeilage vor Anwendung des Besremi-Fertigpens 250 Mikrogramm sorgfältig durch. Wenden Sie sich bei weiteren Fragen an Ihren Arzt oder Apotheker.

Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen zeigen, wie Sie den Pen anwenden müssen.

Der Besremi-Fertigpen 250 Mikrogramm kann für die Injektion von Dosen von 50, 100, 150, 200 und 250 Mikrogramm verwendet werden. Bei Dosen bis zu 100 Mikrogramm kann derselbe Pen zweimal verwendet werden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Dosis Sie benötigen. Vermerken Sie bitte Datum und Dosis Ihrer Injektion, wie von Ihrem Arzt angewiesen.

Wenn Sie eine Dosis von mehr als 250 Mikrogramm benötigen, brauchen Sie zwei Besremi-Fertigpens 250 Mikrogramm. Sie müssen für jeden der beiden Pens eine andere Injektionsstelle verwenden. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen erklären, wie Sie die beiden Pens verwenden müssen.

Bewahren Sie den Pen im Umkarton im Kühlschrank auf.

Nehmen Sie den Pen 15 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank und lassen Sie ihn auf Raumtemperatur aufwärmen.

Führen Sie die Injektion in einem gut beleuchteten und ruhigen Raum durch.

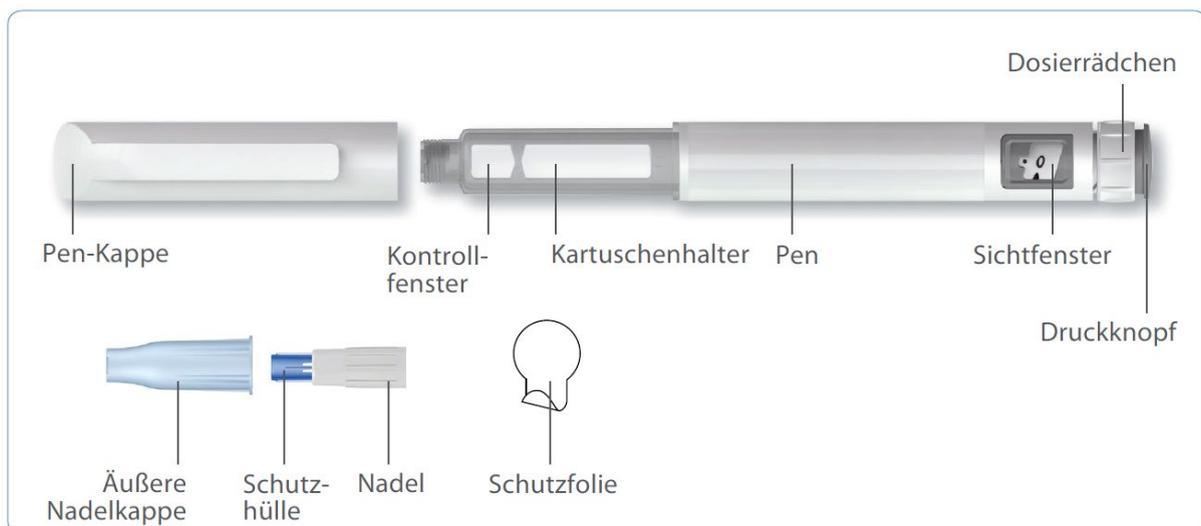
Sie benötigen folgendes Zubehör für Ihre Injektion:

- Besremi-Fertigpen
- Nadel (Typ: mylife Clickfine 8mm)
- Alkoholtupfer (nicht beiliegend)
- Optional: Klebepflaster (nicht beiliegend)

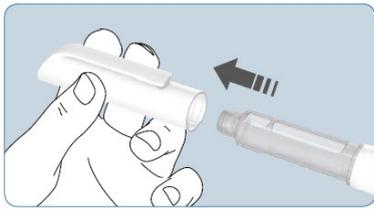
Im Lieferumfang des Besremi-Fertigpens sind zwei oder sechs Nadeln enthalten (abhängig von der Packungsgröße). Verwenden Sie für jede Injektion immer eine neue Nadel.

Verwenden Sie keinen Pen, der beschädigt erscheint. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt der Anwendung den Eindruck haben, dass Sie ihn beschädigt haben könnten (z. B. durch Fallenlassen oder Ausübung von großer Kraft), verwenden Sie den Pen nicht weiter. Besorgen Sie sich einen neuen Pen und beginnen Sie noch einmal von vorne.

Beschreibung des Besremi-Fertigpens 250 Mikrogramm

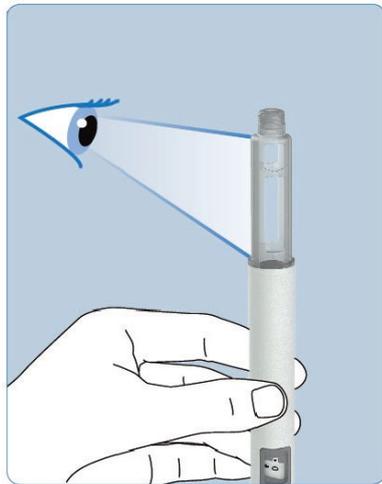


1



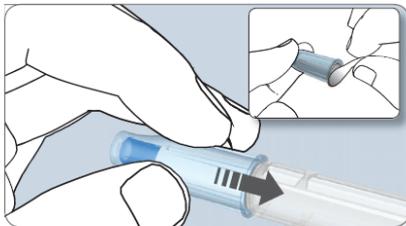
- Waschen Sie vor Beginn Ihre Hände.
- Prüfen Sie, ob das Produkt nicht abgelaufen ist.
- Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab.

2



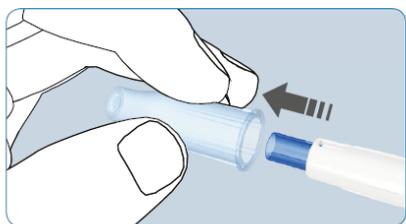
- Überprüfen Sie die Lösung entlang des Kontrollfensters an jeder Seite des Kartuschenhalters.
- Verwenden Sie den Pen nicht, wenn die Lösung trübe ist, Partikel oder Flöckchen enthält oder wenn sie eine andere Farbe aufweist als farblos bis hellgelb.

3



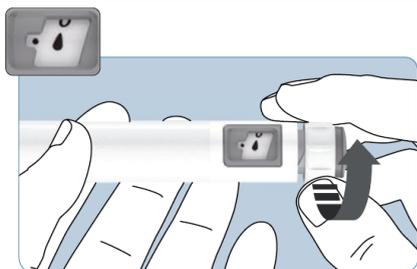
- Nehmen Sie eine neue Nadel und entfernen Sie die Schutzfolie.
- Setzen Sie die Nadel mit der äußeren Nadelkappe gerade und mittig auf den Pen, damit sie nicht knickt oder sich verbiegt.
- Drehen (oder stecken) Sie die Nadel auf den Pen, bis ein Klick hörbar wird, und vergewissern Sie sich, dass sie fest sitzt.

4



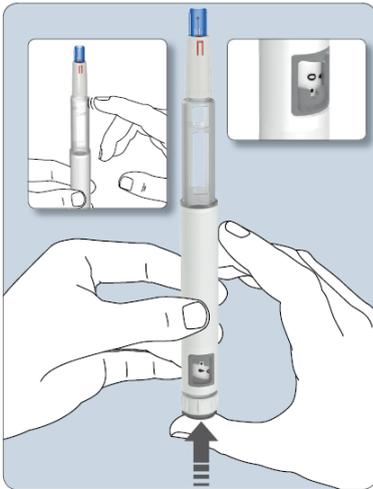
- Ziehen Sie die äußere Nadelkappe von der Nadel ab.
- Setzen Sie die äußere Nadelkappe erst wieder auf, wenn Sie das Arzneimittel injiziert haben.
- Berühren Sie zu keinem Zeitpunkt die Nadelspitze.
- Wenn Sie diesen Besremi-Fertigpen 250 Mikrogramm zuvor schon einmal angewendet haben und ihn ein zweites Mal verwenden, gehen Sie direkt zu Schritt 7.
- Wenn Sie diesen Pen das erste Mal anwenden, fahren Sie mit der Vorbereitung des Pens in Schritt 5 fort.

5



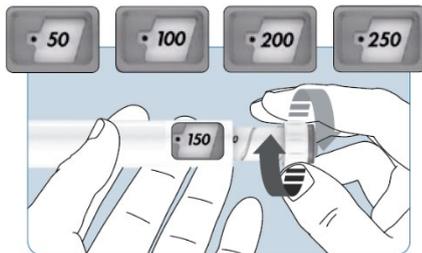
- Wenn Sie diesen Pen das erste Mal anwenden, bereiten Sie den Pen für die Injektion vor, indem Sie das Dosierädchen so lange drehen, bis das Symbol von einem „Tropfen“ sichtbar wird. Das Symbol des „Tropfens“ muss sich auf einer Linie mit dem Punkt im Sichtfenster befinden.

6



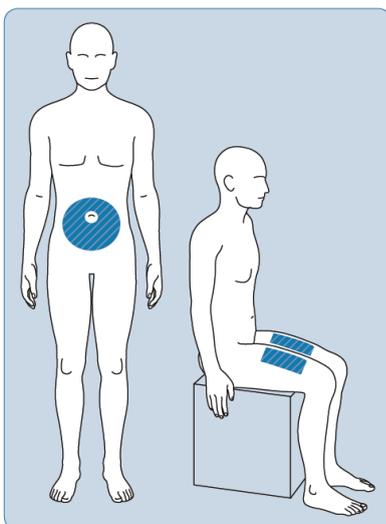
- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben und stellen Sie sicher, dass Sie das Sichtfenster sehen können.
- Richten Sie den Pen nicht auf Ihr Gesicht oder auf das Gesicht einer anderen Person.
- Klopfen Sie mit Ihren Fingern vorsichtig an den Pen (Kartuschenhalter), damit eventuelle Luftblasen an die Spitze des Kartuschenhalters aufsteigen können.
- Drücken Sie mit Ihrem Daumen auf den Druckknopf, bis sich die „0“-Markierung auf einer Linie mit dem Punkt im Sichtfenster befindet.
- Sie werden im Sichtfenster sehen, wie sich das Symbol des „Tropfens“ und die „0“-Markierung abwechseln, und Sie werden leise Klickgeräusche hören, wenn sich der Knopf bewegt.
- Sie sollten ein Tröpfchen Flüssigkeit an der Nadelspitze sehen.
- Wenn Sie kein Tröpfchen an der Nadelspitze sehen, wiederholen Sie Schritt 5 und 6 bis zu sechs Mal, bis ein Tröpfchen erscheint.
- Wenn Sie das Tröpfchen auch nach dem siebten Mal nicht sehen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

7



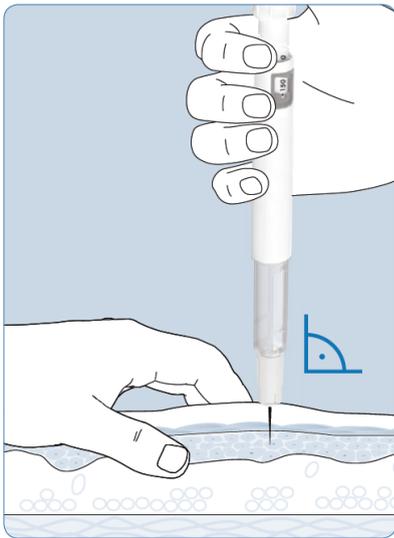
- Stellen Sie durch Drehen des Dosier­rädchens die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, indem Sie am Dosier­rädchen drehen. Die gewählte Dosis muss sich auf einer Linie mit dem Punkt und Dosis-Sichtfenster befinden. Falls notwendig, korrigieren Sie die Dosis, indem Sie das Dosier­rädchen drehen.
- Wenn Sie die erforderliche Dosiseinstellung durch Drehen des Dosier­rädchens nicht erzielen können, ist in Ihrem Pen vielleicht nicht mehr genug Arzneimittel übrig. Wenden Sie keine weitere Kraft an. Besorgen Sie sich stattdessen einen neuen Pen.

8



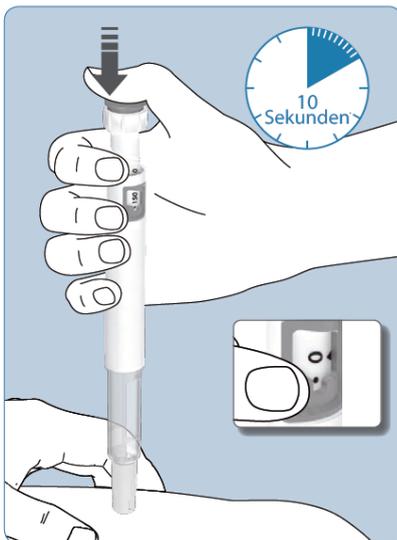
- Desinfizieren Sie vor der Injektion Ihre Haut im Injektionsbereich mit einem Alkoholtupfer.
- Lassen Sie den Bereich trocknen, bevor Sie das Arzneimittel injizieren.
- Sie müssen das Arzneimittel subkutan (unter die Haut) injizieren. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wo Sie es injizieren müssen.
- Mögliche Injektionsstellen sind der Bauch (mehr als fünf Zentimeter vom Bauchnabel entfernt) oder der Oberschenkel.
- Wenn Sie zwei Pens benötigen, nehmen Sie für jeden Pen eine andere Injektionsstelle (z. B. rechte und linke Seite des Bauchs oder rechter und linker Oberschenkel).
- Injizieren Sie auf keinen Fall in Hautstellen, die gereizt, gerötet, blau verfärbt, infiziert oder vernarbt sind.

9



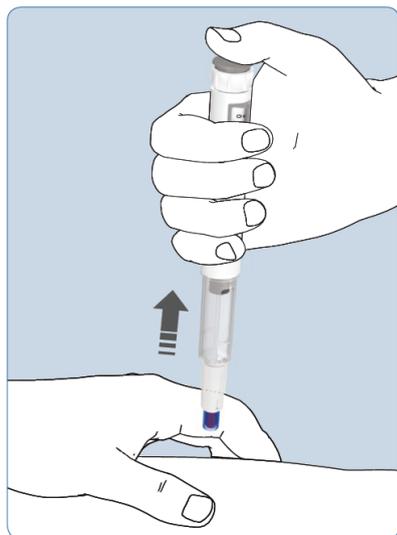
- Halten Sie den Pen so, dass das Sichtfenster und das Etikett während des Injektionsvorgangs sichtbar sind.
- Heben Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger an.
Führen Sie mit leichtem Druck die Nadel in einem Winkel von 90 Grad ein, bis die blaue Schutzhülle auf der Nadel nicht länger sichtbar ist.

10



- Drücken Sie den Druckknopf ganz nach unten, bis sich die „0“-Markierung auf einer Linie mit dem Punkt im Sichtfenster befindet.
- Das leise Klickgeräusch hört auf, wenn der Injektionsvorgang abgeschlossen ist.
- Lassen Sie den Druckknopf nach unten gedrückt und warten Sie mindestens 10 Sekunden, bevor Sie die Nadel zurückziehen.
- Heben Sie den Pen während des Injektionsvorgangs nicht an und bewegen Sie ihn nicht.

11

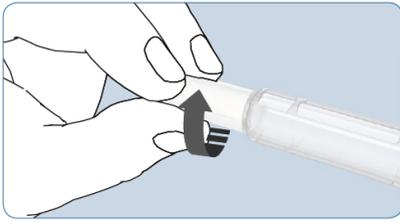


- Ziehen Sie die Nadel vorsichtig aus der Haut zurück.
- Halten Sie die Injektionsstelle sauber, bis die kleine Injektionswunde verschlossen ist. Tragen Sie bei Bedarf ein Klebepflaster auf.

Hinweis:

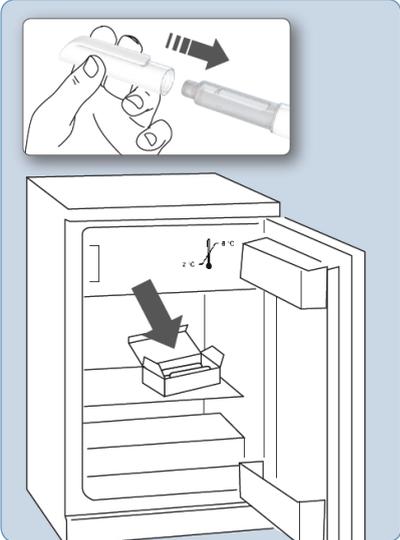
- Die blaue Schutzhülle blockiert automatisch und der nun sichtbare rote Verschlussindikator bedeckt die Nadel, um Sie zu schützen. Ist dies nicht der Fall, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Beim Entfernen der Nadel sehen Sie möglicherweise ein kleines Tröpfchen Flüssigkeit auf Ihrer Haut. Dieses Tröpfchen ist normal und bedeutet nicht, dass Sie unterdosiert haben.

12



- Schrauben Sie die Nadel ab und entsorgen Sie sie sachgemäß.
- Setzen Sie die Kappe wieder fest auf den Pen auf.

13



Wiederverwendung des Pens:

- Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie den Pen für eine zweite Injektion verwenden können. In diesem Fall legen Sie den Pen zurück in den Umkarton und bewahren Sie ihn bis zur nächsten Anwendung im Kühlschrank auf. Verwenden Sie den Pen nicht länger als 30 Tage.

Entsorgung des Pens und der Nadel:

- Entsorgen Sie den Pen und die Nadel nach der Anwendung gemäß den lokalen Vorschriften oder anhand der Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen Ropeginterferon alfa-2b

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Besremi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Besremi beachten?
3. Wie ist Besremi anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Besremi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Besremi und wofür wird es angewendet?

Besremi enthält den Wirkstoff Ropeginterferon alfa-2b, der zu der Arzneimittelklasse gehört, die „Interferone“ genannt werden. Interferone werden von Ihrem Immunsystem zur Hemmung des Wachstums von Krebszellen gebildet.

Besremi wird als Monotherapie zur Behandlung von Polycythaemia vera bei Erwachsenen angewendet. Polycythaemia vera ist eine Art von Krebs, bei der das Knochenmark zu viele rote Blutzellen, weiße Blutzellen und Thrombozyten (Zellen, die bei der Blutgerinnung helfen) produziert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Besremi beachten?

Besremi darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ropeginterferon alfa-2b oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben, die mit Arzneimitteln nicht optimal behandelt werden kann.
- wenn Sie psychische Störungen haben oder hatten (wie beispielsweise eine Depression oder Suizidgedanken bzw. wenn Sie in der Vergangenheit versucht haben, sich selbst zu töten).
- wenn Sie kürzlich schwere Herzprobleme hatten (wie beispielsweise einen Herzinfarkt oder Schlaganfall).
- wenn Sie eine Autoimmunerkrankung haben oder hatten (wie beispielsweise eine rheumatoide Arthritis, Psoriasis oder eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung).
- wenn bei Ihnen eine Organtransplantation durchgeführt wurde und Sie Arzneimittel einnehmen, die Ihr Immunsystem unterdrücken.
- wenn Sie Telbivudin einnehmen (ein Medikament zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion).
- wenn Sie eine fortgeschrittene, nicht behandelbare Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine schwere Nierenerkrankung haben (bei der Ihre Nieren mit weniger als 15 % ihrer normalen Funktion arbeiten).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Besremi anwenden:

- wenn Sie eine Schilddrüsenerkrankung haben.
- wenn Sie einen Diabetes oder einen Bluthochdruck haben – Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise zu einer Augenuntersuchung raten.
- wenn Sie Leberprobleme haben – wenn Sie unter einer Langzeittherapie mit Besremi stehen, werden regelmäßig Blutuntersuchungen durchgeführt, um zu sehen, wie Ihre Leber arbeitet,
- wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn Sie Psoriasis oder andere Hautprobleme haben, da sich diese unter der Behandlung mit Besremi verschlimmern können.

Sobald Sie die Behandlung mit Besremi begonnen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt:

- wenn Sie Symptome einer Depression entwickeln (wie Gefühle von Traurigkeit, Schwermut und Suizidgedanken).
- wenn Sie unter der Behandlung mit Besremi Zeichen einer schweren allergischen Reaktion entwickeln (wie Atemnot, Giemen oder Nesselsucht) – in diesem Fall müssen Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.
- wenn Sie Symptome einer Erkältung oder anderer Atemwegsinfektionen entwickeln (wie Atemnot, Husten, Fieber und Schmerzen im Brustraum).
- wenn Sie Veränderungen Ihrer Sehkraft bemerken – Sie müssen dies Ihrem Arzt mitteilen und unverzüglich eine Augenuntersuchung vornehmen lassen. Während der Behandlung mit Besremi können schwere Augenprobleme auftreten. Ihr Arzt wird üblicherweise Ihre Sehkraft vor Beginn der Behandlung überprüfen. Wenn Sie Gesundheitsprobleme haben, die zu Augenproblemen führen können (wie beispielsweise Diabetes oder Bluthochdruck), muss Ihr Arzt Ihre Sehkraft auch während der Behandlung überprüfen. Wenn sich Ihre Sehkraft verschlechtert, wird sich Ihr Arzt möglicherweise für den Abbruch Ihrer Behandlung entscheiden.

Unter Interferon-Arzneimitteln können Zahn- und Zahnfleischerkrankungen auftreten, die zu einem Zahnverlust führen können. Weiterhin könnte während einer Langzeitbehandlung mit Besremi Mundtrockenheit zur Schädigung von Zähnen und Mundschleimhaut führen. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zur zahnärztlichen Untersuchung gehen.

Es dauert eine gewisse Zeit, bis Ihre individuelle Optimaldosis von Besremi erreicht ist. Ihr Arzt wird entscheiden, ob es ggf. erforderlich ist, Sie mit einem anderen Arzneimittel zu behandeln, damit Ihre Blutzellzahlen schnell abnehmen, um Blutgerinnselbildung und Blutungen zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder und Jugendliche, da zur Anwendung von Besremi in dieser Altersgruppe keine Informationen vorliegen.

Anwendung von Besremi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wenden Sie Besremi nicht an, wenn Sie Telbivudin (zur Behandlung von Hepatitis B) einnehmen, weil die Kombination beider Arzneimittel das Risiko für periphere Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Brennen in Armen und Beinen) erhöht. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Theophyllin (ein Medikament zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie z. B. Asthma)
- Methadon (ein Medikament zur Behandlung von Schmerzen oder einer Opioid-Abhängigkeit)
- Vortioxetin oder Risperidon (Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Erkrankungen)

- Arzneimittel gegen Krebs, wie z. B. solche, die das Wachstum blutbildender Zellen im Knochenmark verhindern oder verlangsamen (z. B. Hydroxycarbamid)
- Arzneimittel, die im zentralen Nervensystem wirken, um Schmerzen zu lindern oder den Schlaf zu fördern, oder beruhigend wirken (z. B. Morphin, Midazolam)

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Die Wirkung von Besremi während der Schwangerschaft ist nicht bekannt. Die Anwendung von Besremi wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob während Ihrer Behandlung mit Besremi eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden sollte.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Besremi in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob Sie während der Anwendung dieses Arzneimittels auf das Stillen verzichten sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fahren Sie nicht Auto und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich während der Anwendung von Besremi schwindelig, schläfrig oder verwirrt fühlen.

Besremi enthält Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 5 mg Benzylalkohol pro 0,5 ml. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen verursachen.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat:

- wenn Sie schwanger sind oder stillen.
- wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden.

Der Grund dafür ist, dass sich große Mengen von Benzylalkohol in Ihrem Körper anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

Besremi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Besremi anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis individuell auf Ihre Erkrankung abstimmen. Die übliche Anfangsdosis von Besremi beträgt 100 Mikrogramm alle 2 Wochen. Ihr Arzt wird Ihre Dosis dann schrittweise erhöhen und kann Ihre Dosis während der Behandlung anpassen.

Ihr Arzt wird Ihre Anfangsdosis auf 50 Mikrogramm vermindern, wenn Sie schwere Nierenprobleme haben.

Dieses Arzneimittel ist zur subkutanen Anwendung bestimmt, d. h. dass es in das Unterhautgewebe injiziert wird. Es darf nicht in einen Bereich des Körpers injiziert werden, in welchem die Haut gereizt, gerötet, blau verfärbt, infiziert oder vernarbt ist.

Wenn Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, erhalten Sie eine klare Anleitung dazu, wie es vorbereitet und injiziert werden muss.

Um die Übertragung von Infektionskrankheiten zu verhindern, dürfen Sie den Besremi-Fertigpen niemals zusammen mit anderen Personen benutzen, selbst wenn die Nadel ausgetauscht wird.

Einzelheiten darüber, wie Besremi vorbereitet und injiziert wird, befinden sich in den Hinweisen zum Gebrauch. Lesen Sie diese sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung von Besremi beginnen.

Wenn Sie eine größere Menge Besremi angewendet haben, als Sie sollten
Informieren Sie Ihren Arzt so bald wie möglich.

Wenn Sie die Anwendung von Besremi vergessen haben

Sie sollten die Dosis injizieren, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn jedoch mehr als 2 Tage seit der vergessenen Dosis verstrichen sind, lassen Sie die Dosis aus und injizieren Sie die nächste Dosis, sobald diese fällig ist. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Besremi abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Besremi nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Besremi eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Nebenwirkungen, die häufig auftreten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Änderungen Ihres Herzschlages (wenn das Herz sehr schnell und unregelmäßig schlägt)

Nebenwirkungen, die gelegentlich auftreten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Versuchte Selbsttötung, Suizidgedanken
- Verlust der Sehkraft, der durch Einblutungen in die Netzhaut (die Netzhaut ist die lichtempfindliche Schicht im Auge) oder durch Anhäufung von Fett in oder unter der Netzhaut verursacht werden kann

Nebenwirkungen, die selten auftreten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Verlust der Sehkraft, der durch eine Schädigung der Netzhaut (z. B. verstopfte Blutgefäße in den Augen) oder des Sehnervs verursacht werden kann

Nebenwirkungen, die sehr selten auftreten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Erblindung
- Atemschwierigkeiten, einschließlich Atemnot, Husten und Schmerzen im Brustraum, die durch Lungeninfiltration, Pneumonie (Lungeninfektion), pulmonal-arterielle Hypertonie (Bluthochdruck in den Blutgefäßen, die Blut vom Herzen zur Lunge transportieren) und Lungenfibrose (eine Lungenkrankheit, bei der Narben im Lungengewebe gebildet werden)

Nebenwirkungen, die mit unbekannter Häufigkeit auftreten können (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Netzhautablösung (mögliches Auftreten von Augenproblemen, einschließlich Veränderungen der Sehkraft)

Sonstige Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die sehr häufig auftreten (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rückgang der Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen (Leukozyten genannt) und der Blutgerinnungszellen (Thrombozyten genannt)
- Gelenk- oder Muskelschmerzen
- Grippeähnliche Symptome, Gefühl der Müdigkeit
- Bei Blutuntersuchungen: Anstieg eines Enzyms mit Namen Gamma-Glutamyltransferase

Nebenwirkungen, die häufig auftreten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Atemwegsinfekte, laufende oder verstopfte Nase, Pilzinfektionen, Grippe
- Rückgang der Anzahl oder der Größe roter Blutzellen
- Anstieg oder Rückgang der Schilddrüsenaktivität, Anstieg des Thyreoidea-stimulierenden Hormons, Schilddrüsenentzündung
- Anstieg der Triglyzeride (eine Fettart) im Blut, verminderter Appetit
- Aggressives Verhalten, Depression, Angstgefühl, Probleme mit dem Einschlafen oder dem Durchschlafen, Stimmungsschwankungen, mangelnde körperliche Energie oder Motivation
- Kopfschmerzen, Schwindel, verringerter Tastsinn oder verringerte Tastempfindung, Schläfrigkeit, Gefühl von Kribbeln und „Ameisenlaufen“
- Augentrockenheit
- Schädigung der Kapillaren (sehr kleine Blutgefäße) im Körper
- Atemschwierigkeiten
- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Magenbeschwerden, Verstopfung, Mundtrockenheit
- Leberstörung, Erhöhung bestimmter Leberenzyme (bei Blutuntersuchungen festgestellt)
- Juckreiz, Haarausfall, Hautausschlag, Rötung der Haut, Psoriasis, trockene und schuppige Haut, Akne, Verdickung der oberen Hautschicht, vermehrtes Schwitzen
- Eine Erkrankung, die Sjögren-Syndrom heißt, bei der das körpereigene Immunsystem flüssigkeitsproduzierende Drüsen (wie Tränen- und Speicheldrüsen) angreift, Arthritis, Schmerzen in Armen und Beinen, Knochenschmerzen, schmerzvolle plötzliche Anspannung eines Muskels
- Fieber, Schwäche, Schüttelfrost, allgemeine Gesundheitsprobleme, Reizung oder Rötung an der Injektionsstelle, Gewichtsverlust
- Bei Blutuntersuchungen: Antikörper, die vom körpereigenen Immunsystem gebildet werden, Anstieg eines Enzyms mit dem Namen Laktatdehydrogenase

Nebenwirkungen, die gelegentlich auftreten (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Infektion und erneute Infektion mit Herpes, Bakterieninfektionen
- Zunahme der Anzahl an Blutplättchen (Thrombozyten)
- Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, Sarkoidose (Bereiche von entzündetem Gewebe in verschiedenen Körperteilen)
- Diabetes
- Panikattacken, Halluzinationen (das Sehen, Hören und Fühlen von nicht vorhandenen Dingen), Gefühl von Stress, Nervosität, Mangel von Interesse an Aktivitäten, Alpträume, Reizbarkeit, Verwirrung
- Schädigung des Nervensystems, Migräne, psychische Störung (Gesundheitsproblem, das Veränderungen im Denken, Fühlen und Verhalten beinhaltet), Seh- oder Sensibilitätsstörungen, zitternde Hände
- Augenbeschwerden, Ekzem am Augenlid
- Hörverlust, Klingeln im Ohr (Tinnitus), Schwindelgefühl (Vertigo)
- Herzerkrankungen wie Herzblock (eine Störung der elektrischen Herzaktivität), Blutgerinnsel in den Blutgefäßen des Herzes, undichte Aortenklappe
- Bluthochdruck, reduzierte Blutversorgung bestimmter Körperteile, Hämatom (Blutsammlung unter der Haut), Hautrötung mit Hitzegefühl
- Entzündung des Lungengewebes, Husten, Nasenbluten, Halsschmerzen
- Entzündung des Magens, Erkrankung der Bauchwand, Blähungen, Magenverstimmung, schmerzhaftes Schlucken, Zahnfleischbluten
- Leberentzündung, Leberschäden, Lebervergrößerung
- Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, Abschälung der Haut, Nagelerkrankungen
- Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Schmerzen in der Leistengegend

- Blasenentzündung, Schmerzen beim Wasserlassen, erhöhter Harndrang, Harnverhalt
- Sexuelle Probleme
- Schmerzen oder Jucken an der Injektionsstelle, Wetterempfindlichkeit
- Nicht akute Porphyrie (eine Lebererkrankung, bei der sich Substanzen, die Porphyrine genannt werden, in der Haut ansammeln und bei Sonneneinstrahlung lokale Hautschäden wie Ausschläge, Blasen, Wunden oder Unwohlsein verursachen)
- Bei Blutuntersuchungen: Erhöhung der Harnsäure, Antikörper, die vom körpereigenen Immunsystem gegen rote Blutzellen gebildet werden

Nebenwirkungen, die selten auftreten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Bipolare Störungen (Gemütererkrankungen mit Episoden von Traurigkeit und Hochstimmung), Manie (extreme Hochstimmung oder unbegründeter Enthusiasmus)
- Kardiomyopathie (Erkrankungen, die den Herzmuskel betreffen), Angina pectoris (starke Schmerzen im Brustraum als Folge einer Blockade der Herzgefäße)
- Leberversagen

Nebenwirkungen, die sehr selten auftreten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Idiopathische oder thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (vermehrte blaue Flecken, Blutungen, verminderte Blutplättchen, Anämie und extremes Schwächegefühl)
- Myokardiale Ischämie (reduzierter Blutfluss zu Ihrem Herzmuskel)

Nebenwirkungen, die mit unbekannter Häufigkeit auftreten können (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine seltene Krankheit, die zum Verlust der Sehkraft, des Gehörs und zur Hautpigmentierung führen kann), schwere allergische Reaktion
- Hautverfärbung
- Parodontale (das Zahnfleisch betreffend) und dentale Erkrankungen, Veränderung der Farbe der Zunge

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Besremi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Öffnen kann der Fertigpen bis zu 30 Tage im Kühlschrank aufbewahrt werden (2 °C – 8 °C), wenn die Pen-Kappe aufgesetzt ist und wenn er im Umkarton aufbewahrt wird, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Der Fertigpen sieht beschädigt aus, die Lösung ist trübe, enthält Partikel oder Flöckchen oder weist eine andere Farbe auf als farblos bis hellgelb.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Besremi enthält

- Der Wirkstoff ist Ropeginterferon alfa-2b. Jeder Fertigpen mit 0,5 ml Lösung enthält 500 Mikrogramm Ropeginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, was 1 000 Mikrogramm/ml entspricht.
- Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure 99 % und Wasser für Injektionszwecke. Informationen über Benzylalkohol und Natrium, siehe Abschnitt 2 „Besremi enthält Benzylalkohol“ und „Besremi enthält Natrium“.

Wie Besremi aussieht und Inhalt der Packung

Besremi ist als Injektionslösung (Injektion) in einem Fertigpen erhältlich. Jeder Fertigpen enthält 0,5 ml Lösung. Er ist in Packungen erhältlich, die:

- 1 Fertigpen und 2 Injektionsnadeln (Typ: mylife Clickfine 8mm) oder
- 3 Fertigpens und 6 Injektionsnadeln (Typ: mylife Clickfine 8mm) enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Hinweise zum Gebrauch

Lesen Sie die Packungsbeilage vor Anwendung des Besremi-Fertigpens 500 Mikrogramm sorgfältig durch. Wenden Sie sich bei weiteren Fragen an Ihren Arzt oder Apotheker.

Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen zeigen, wie Sie den Pen anwenden müssen.

Der Besremi-Fertigpen 500 Mikrogramm kann für die Injektion von Dosen von 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 und 500 Mikrogramm verwendet werden. Bei Dosen bis zu 250 Mikrogramm kann derselbe Pen zweimal verwendet werden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, welche Dosis Sie benötigen. Vermerken Sie bitte Datum und Dosis Ihrer Injektion, wie von Ihrem Arzt angewiesen.

Bewahren Sie den Pen im Umkarton im Kühlschrank auf.

Nehmen Sie den Pen 15 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank und lassen ihn auf Raumtemperatur aufwärmen.

Führen Sie die Injektion in einem gut beleuchteten und ruhigen Raum durch.

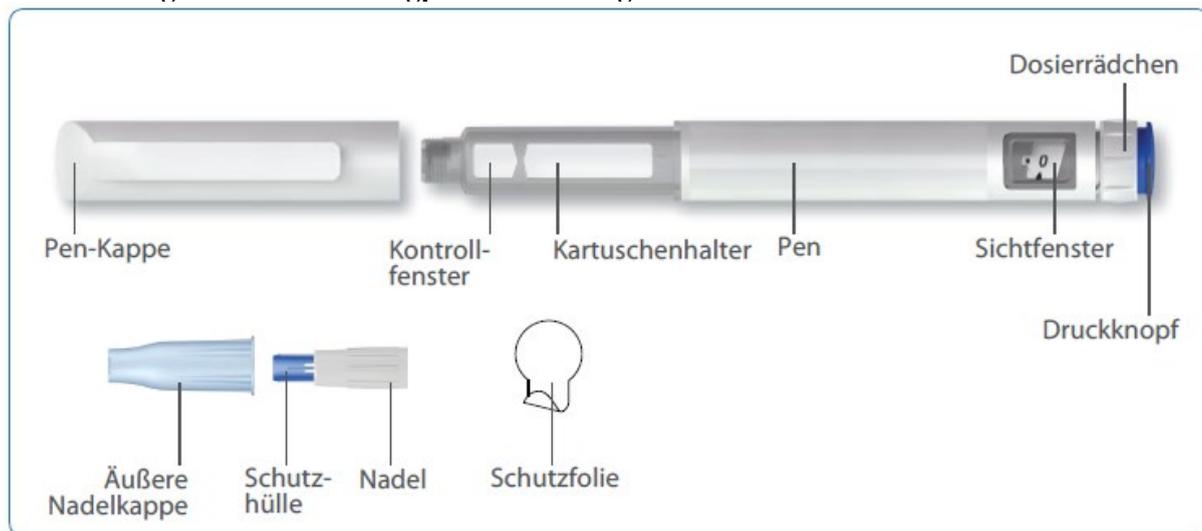
Sie benötigen folgendes Zubehör für Ihre Injektion:

- Besremi-Fertigpen
- Nadel (Typ: mylife Clickfine 8mm)
- Alkoholtupfer (nicht beiliegend)
- Optional: Klebepflaster (nicht beiliegend)

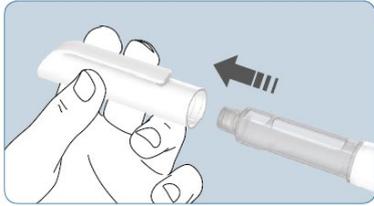
Im Lieferumfang des Besremi-Fertigpens sind zwei oder sechs Nadeln enthalten (abhängig von der Packungsgröße). Verwenden Sie für jede Injektion immer eine neue Nadel.

Verwenden Sie keinen Pen, der beschädigt erscheint. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt der Anwendung den Eindruck haben, dass Sie ihn beschädigt haben könnten (z. B. durch Fallenlassen oder Ausübung von großer Kraft), verwenden Sie den Pen nicht weiter. Besorgen Sie sich einen neuen Pen und beginnen Sie noch einmal von vorne.

Beschreibung des Besremi-Fertigpens 500 Mikrogramm

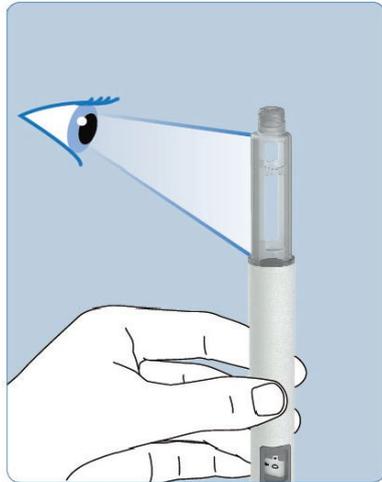


1



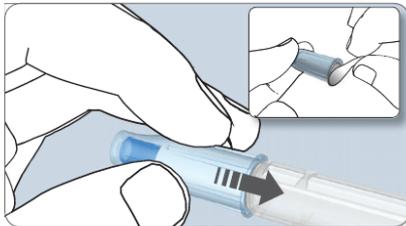
- Waschen Sie vor Beginn Ihre Hände.
- Prüfen Sie, ob das Produkt nicht abgelaufen ist.
- Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab.

2



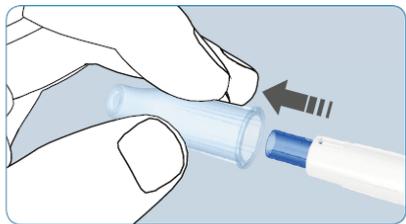
- Überprüfen Sie die Lösung entlang des Kontrollfensters an jeder Seite des Kartuschenhalters.
- Verwenden Sie den Pen nicht, wenn die Lösung trübe ist, Partikel oder Flöckchen enthält oder wenn sie eine andere Farbe aufweist als farblos bis hellgelb.

3



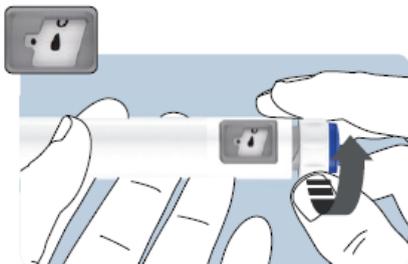
- Nehmen Sie eine neue Nadel und entfernen Sie die Schutzfolie.
- Setzen Sie die Nadel mit der äußeren Nadelkappe gerade und mittig auf den Pen, damit sie nicht knickt oder sich verbiegt.
- Drehen (oder stecken) Sie die Nadel auf den Pen, bis ein Klick hörbar wird, und vergewissern Sie sich, dass sie fest sitzt.

4



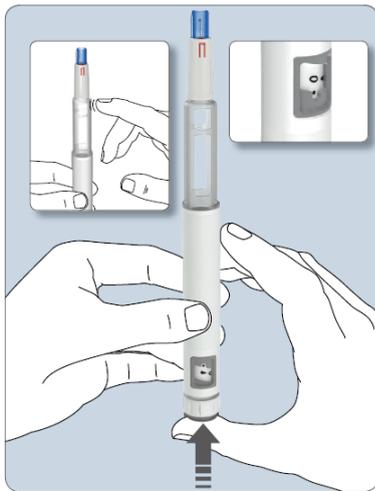
- Ziehen Sie die äußere Nadelkappe von der Nadel ab.
- Setzen Sie die äußere Nadelkappe erst wieder auf, wenn Sie das Arzneimittel injiziert haben.
- Berühren Sie zu keinem Zeitpunkt die Nadelspitze.
- Wenn Sie Ihren Besremi-Fertigpen 500 Mikrogramm zuvor schon einmal angewendet haben und ihn ein zweites Mal verwenden, gehen Sie direkt zu Schritt 7.
- Wenn Sie diesen Pen das erste Mal anwenden, fahren Sie mit der Vorbereitung des Pens in Schritt 5 fort.

5



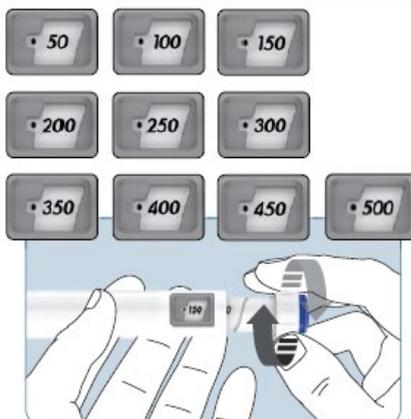
- Wenn Sie diesen Pen das erste Mal anwenden, bereiten Sie den Pen für die Injektion vor, indem Sie das Dosierradchen so lange drehen, bis das Symbol von einem „Tropfen“ sichtbar wird. Das Symbol des „Tropfens“ muss sich auf einer Linie mit dem Punkt im Sichtfenster befinden.

6



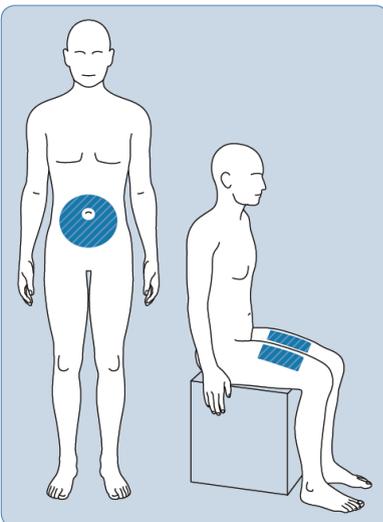
- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben und stellen Sie sicher, dass Sie das Sichtfenster sehen können.
- Richten Sie den Pen nicht auf Ihr Gesicht oder auf das Gesicht einer anderen Person.
- Klopfen Sie mit Ihren Fingern vorsichtig an den Pen (Kartuschenhalter), damit eventuelle Luftblasen an die Spitze des Kartuschenhalters aufsteigen können.
- Drücken Sie mit Ihrem Daumen auf den Druckknopf, bis sich die „0“-Markierung auf einer Linie mit dem Punkt im Sichtfenster befindet.
- Sie werden im Sichtfenster sehen, wie sich das Symbol des „Tropfens“ und die „0“-Markierung abwechseln, und Sie werden leise Klickgeräusche hören, wenn sich der Knopf bewegt.
- Sie sollten ein Tröpfchen Flüssigkeit an der Nadelspitze sehen.
- Wenn Sie kein Tröpfchen an der Nadelspitze sehen, wiederholen Sie Schritt 5 und 6 bis zu sechs Mal, bis ein Tröpfchen erscheint.
- Wenn Sie das Tröpfchen auch nach dem siebten Mal nicht sehen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

7



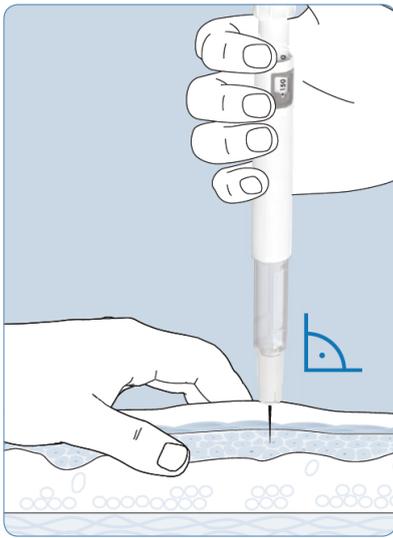
- Stellen Sie durch Drehen des Dosier­rädchens die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, indem Sie am Dosier­rädchen drehen. Die gewählte Dosis muss sich auf einer Linie mit dem Punkt und Dosis-Sichtfenster befinden. Falls notwendig, korrigieren Sie die Dosis, indem Sie das Dosier­rädchen drehen.
- Wenn Sie die erforderliche Dosiseinstellung durch Drehen des Dosier­rädchens nicht erzielen können, ist in Ihrem Pen vielleicht nicht mehr genug Arzneimittel übrig. Wenden Sie keine weitere Kraft an. Besorgen Sie sich stattdessen einen neuen Pen.

8



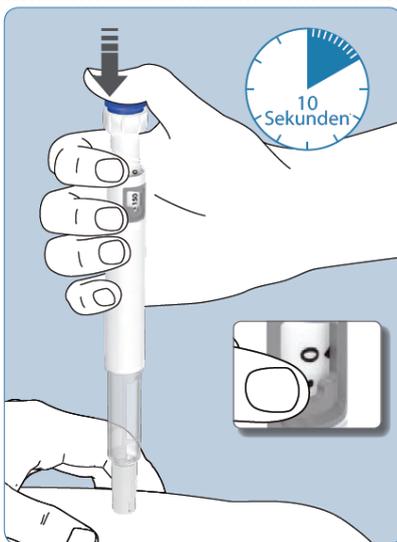
- Desinfizieren Sie vor der Injektion Ihre Haut im Injektionsbereich mit einem Alkoholtupfer.
- Lassen Sie den Bereich trocknen, bevor Sie das Arzneimittel injizieren.
- Sie müssen das Arzneimittel subkutan (unter die Haut) injizieren. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wo Sie es injizieren müssen.
- Mögliche Injektionsstellen sind der Bauch (mehr als fünf Zentimeter vom Bauchnabel entfernt) oder der Oberschenkel.
- Wenn Sie zwei Pens benötigen, nehmen Sie für jeden Pen eine andere Injektionsstelle (z. B. rechte und linke Seite des Bauchs oder rechter und linker Oberschenkel).
- Injizieren Sie auf keinen Fall in Hautstellen, die gereizt, gerötet, blau verfärbt, infiziert oder vernarbt sind.

9



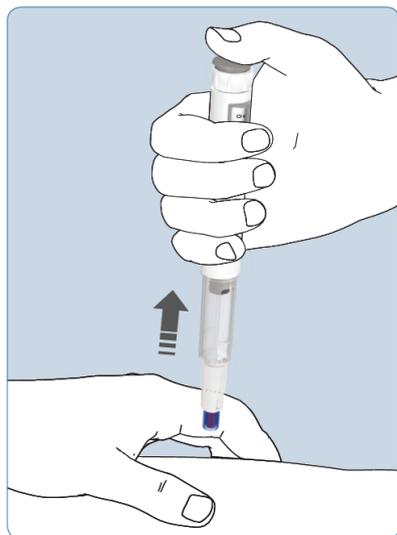
- Halten Sie den Pen so, dass das Sichtfenster und das Etikett während des Injektionsvorgangs sichtbar sind.
- Heben Sie eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger an.
Führen Sie mit leichtem Druck die Nadel in einem Winkel von 90 Grad ein, bis die blaue Schutzhülle auf der Nadel nicht länger sichtbar ist.

10



- Drücken Sie den Druckknopf ganz nach unten, bis sich die „0“-Markierung auf einer Linie mit dem Punkt im Sichtfenster befindet.
- Das leise Klickgeräusch hört auf, wenn der Injektionsvorgang abgeschlossen ist.
- Lassen Sie den Druckknopf nach unten gedrückt und warten Sie mindestens 10 Sekunden, bevor Sie die Nadel zurückziehen.
- Heben Sie den Pen während des Injektionsvorgangs nicht an und bewegen Sie ihn nicht.

11

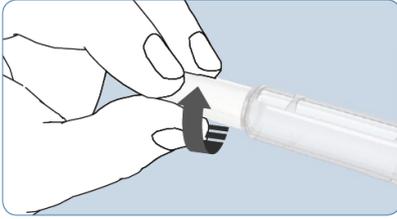


- Ziehen Sie die Nadel vorsichtig aus der Haut zurück.
- Halten Sie die Injektionsstelle sauber, bis die kleine Injektionswunde verschlossen ist. Tragen Sie bei Bedarf ein Klebepflaster auf.

Hinweis:

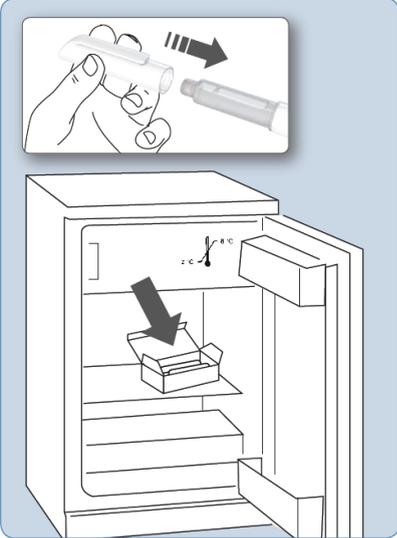
- Die blaue Schutzhülle blockiert automatisch und der nun sichtbare rote Verschlussindikator bedeckt die Nadel, um Sie zu schützen. Ist dies nicht der Fall, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Beim Entfernen der Nadel sehen Sie möglicherweise ein kleines Tröpfchen Flüssigkeit auf Ihrer Haut. Dieses Tröpfchen ist normal und bedeutet nicht, dass Sie unterdosiert haben.

12



- Schrauben Sie die Nadel ab und entsorgen Sie sie sachgemäß.
- Setzen Sie die Kappe wieder fest auf den Pen auf.

13



Wiederverwendung des Pens:

- Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie den Pen für eine zweite Injektion verwenden können. In diesem Fall legen Sie den Pen zurück in den Umkarton und bewahren Sie ihn bis zur nächsten Anwendung im Kühlschrank auf. Verwenden Sie den Pen nicht länger als 30 Tage.

Entsorgung des Pens und der Nadel:

- Entsorgen Sie den Pen und die Nadel nach der Anwendung gemäß den lokalen Vorschriften oder anhand der Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers.