

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

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

Eccipiente con effetto noto

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Fase di titolazione

La dose viene titolata individualmente con una dose iniziale raccomandata di 100 microgrammi (o 50 microgrammi nei pazienti sottoposti a un'altra terapia citoriduttiva). La dose deve essere aumentata gradualmente di 50 microgrammi ogni due settimane (allo stesso tempo, qualsiasi altra terapia citoriduttiva deve essere diminuita gradualmente, come appropriato) fino a raggiungere la stabilizzazione dei parametri ematologici (ematocrito < 45%, piastrine < 400 x 10⁹/L e leucociti < 10 x 10⁹/L). La massima dose singola raccomandata è di 500 microgrammi iniettati ogni due settimane. Può essere necessaria la flebotomia come trattamento di salvataggio per normalizzare l'iperviscosità del sangue.

Fase di mantenimento

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

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

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

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

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

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

Compromissione renale

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

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

Anziani

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

Pazienti obesi o sottopeso

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Fase di titolazione della dose

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

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

Sistema endocrino

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

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

Sistema nervoso centrale (SNC)

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

Sistema cardiovascolare

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

Sistema respiratorio

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

Apparato visivo

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

Ipersensibilità acuta

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

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

Funzione epatica

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

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

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

Funzione renale

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

Disturbi dentali e periodontali

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

Disturbi cutanei

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

Eccipienti

Besremi contiene alcol benzilico.

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

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione femminile

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

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Negli studi clinici condotti su 178 pazienti adulti con policitemia vera, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento con ropeginterferone alfa-2b. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

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

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

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse più comuni

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

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

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

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

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

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

Patologie gastrointestinali

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

SNC

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

Sistema cardiovascolare

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

Sistema respiratorio

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

Apparato visivo

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB15

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

*i valori sono quelli medi \pm DS.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mese dello studio	n	Media % (\pm DS)	Variazione rispetto al basale
Basale	94	42.8 (\pm 23.40)	-
M12	92	30.1 (\pm 23.03)	-12.13 (\pm 17.04)
M24 ¹	73	18.5 (\pm 17.09)	-24.59 (\pm 22.07)
M36 ²	71	16.6 (\pm 18.22)	-25,43 (\pm 24,39)
M72 ³	51	15.5 (\pm 20.38)	-25.97 (\pm 27.29)

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

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

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

Linearità/Non linearità

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

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale

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

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

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

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

Anziani

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

Pazienti obesi o sottopeso

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

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

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

Dopo il primo uso

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

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

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

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

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

- 1 penna preriempita e 2 aghi per iniezione.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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