

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen med 0,5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram ropeginterferon alfa-2b målt på proteinbasis, svarende til 500 mikrogram/ml.

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen med 0,5 ml opløsning indeholder 500 mikrogram ropeginterferon alfa-2b målt på proteinbasis, svarende til 1.000 mikrogram/ml.

Styrken indikerer mængden af interferon alfa-2b-delen af ropeginterferon alfa-2b uden hensyntagen til pegyleringen.

Rpeginterferon alfa-2b er en covalent konjugering af proteininterferon alfa-2b med en methoxypolyethylenglycol (mPEG)-del produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*-celler.

Potensen af dette lægemiddel bør ikke sammenlignes med et andet pegyleret eller ikke-pegyleret protein i samme terapeutiske gruppe (se pkt. 5.1).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt pen indeholder 10 mg benzylalkohol pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (injektion).

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Besremi er indiceret som monoterapi til behandling af polycytæmia vera uden symptomatisk splenomegali hos voksne patienter.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling bør initieres under overvågning af en læge med erfaring i behandling af patienter med sygdommen.

## Dosering

### *Titreringsfasen*

Dosen titreres individuelt med en anbefalet startdosis på 100 mikrogram (eller 50 mikrogram hos patienter, der får en anden cytoreduktiv behandling). Dosen bør gradvist øges med 50 mikrogram hver anden uge (anden cytoreduktiv behandling bør sideløbende gradvist reduceres efter behov), indtil der opnås stabilisering af de hæmatologiske parametre (hæmatokrit < 45 %, trombocytter <  $400 \times 10^9/l$  og leukocytter <  $10 \times 10^9/l$ ). Den maksimale anbefalede enkeltdosis er 500 mikrogram injiceret hver anden uge. Det kan være nødvendigt med flebotomi som redningsbehandling for at normalisere hyperviskositet.

### *Vedligeholdelsesfasen*

Dosen, hvor der opnås stabilisering af de hæmatologiske parametre, skal opretholdes med et administrationsinterval på to uger i mindst 1,5 år. Dosen kan derefter tilpasses og/eller administrationsintervallet kan forlænges op til hver fjerde uge, alt efter hvad der er relevant for patienten.

Hvis der opstår bivirkninger under behandlingen, skal den administrerede dosis reduceres eller behandlingen midlertidigt seponeres, indtil bivirkningerne aftager. Behandlingen bør genoptages ved et lavere dosisniveau end den dosis, der forårsagede bivirkningerne.

Hvis der observeres en stigning i de hæmatologiske parametre (hæmatokrit, trombocytter, leukocytter), skal dosis og/eller doseringsintervallet tilpasses individuelt.

## Særlige populationer

### *Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med kompenseret cirrose (dvs. Child-Pugh A) har et andet pegyleret interferon alfa-lægemiddel (peglyleret interferon alfa-2a) vist sig at være sikkert. Der kræves ingen dosisjustering af ropeginterferon alfa-2b til voksne patienter med let nedsat leverfunktion.

Anvendelsen af interferon alfa er ikke blevet evalueret hos patienter med dekomenseret cirrose (dvs. Child-Pugh B eller C) og er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Der er observeret stigende leverenzymniveauer hos patienter, der behandles med ropeginterferon alfa-2b. Når stigningen i leverenzymniveauer er tiltagende og vedvarende, skal dosen reduceres. Hvis stigningen i leverenzymmer er tiltagende og klinisk betydningsfuld på trods af dosisreduktion, eller hvis der er tegn på leverdekomensation, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).

### *Nedsat nyrefunktion*

Den farmakokinetiske profil for andre interferon alfa lægemidler (peglyleret interferon alfa-2a og peglyleret interferon alfa-2b) er blevet evalueret hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der kræves ingen dosisjustering af ropeginterferon alfa-2b til voksne patienter med let (GFR 60-89 ml/min) eller moderat (GFR 30-59 ml/min) nedsat nyrefunktion. Der anbefales en reduceret startdosis af ropeginterferon alfa-2b på 50 mikrogram til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15-29 ml/min). Ropeginterferon alfa-2b er kontraindiceret hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min) (se pkt. 4.3).

### *Ældre*

Der kræves ingen justeringer af den anbefalede dosis af ropeginterferon alfa-2b ved behandlingsstart hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

### *Overvægtige eller undervægtige patienter*

Rpeginterferon alfa-2b's farmakokinetiske profil er ikke blevet fastlagt hos overvægtige og undervægtige patienter. Der kan ikke gives nogen anbefalinger om dosisjustering af ropeginterferon alfa-2b for disse patienter.

### *Pædiatrisk population*

Besremis sikkerhed og virkning hos børn og unge er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 4.4).

## Administration

Til subkutan anvendelse. Lægemidlet er beregnet til langvarig behandling og kan indgives af en læge, en sygeplejerske, et familiemedlem eller patienten, efter at vedkommende er blevet undervist i at foretage subkutane injektioner med den fyldte pen. Brugsanvisningen i indlægssedlen skal følges.

Det anbefalede injektionssted er i maveskindet, dog mindst 5 cm fra navlen, eller i låret. Undgå at injicere i et område, hvor huden er irriteret, rød, forslået, inficeret eller arret. Pennen muliggør justerbare doseringsintervaller i området fra 50 til 250 mikrogram eller 50 til 500 mikrogram.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Forud eksisterende thyroideasygdom medmindre den kan kontrolleres med konventionel behandling
- Tilstedeværelse eller tidligere forekomst af alvorlige psykiatriske lidelser, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg
- Alvorlig forud eksisterende kardiovaskulær sygdom (dvs. ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens ( $\geq$  NYHA klasse 2), alvorlig kardiell arythmi, signifikant koronararteriestenose, ustabil angina) eller nylig apopleksi eller myokardieinfarkt
- Tilstedeværelse eller tidligere forekomst af autoimmun sygdom
- Immunsupprimerede transplantationsmodtagere
- Kombination med telbivudin (se pkt. 4.5)
- Dekompenseret levercirrose (Child-Pugh B eller C)
- Nyresygdom i slutstadiet (GFR  $< 15$  ml/min)

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler, skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Dosistitreringsfase

Den anbefalede dosering i titreringsfasen for ropeginterferon alfa-2b (se pkt. 4.2) resulterer i en forlængelse af den tid, det tager at nå den individuelle optimale dosis sammenlignet med hydroxycarbamid. I et klinisk studie med polycytæmia vera, blev slutningen af den gennemsnitlige individuelle titreringsfase for ropeginterferon alfa-2b nået efter ca. 3,7 måneder, for hydroxycarbamid efter ca. 2,6 måneders behandling. Således kan andre produkter (f.eks. hydroxycarbamid) være at foretrække til patienter, hvor en tidlig reduktion i forhøjede blodtællinger er nødvendig for at forebygge trombose og blødning.

I titreringsfasen er evnen til at reducere den kardiovaskulære og tromboemboliske risiko ved den underliggende sygdom muligvis ikke fuldt ud fastslået. Patienterne bør overvåges nøje, især i titreringsfasen; Komplette blodtællinger, herunder bestemmelse af hæmatokritniveau, leukocyttal og trombocyttal skal udføres regelmæssigt, også efter at den individuelle optimale dosis er fastslået. Det kan være nødvendigt med flebotomi som redningsbehandling for at normalisere hyperviskositet.

#### Det endokrine system

Enhver forud eksisterende thyroideasygdom skal behandles og kontrolleres med konventionel behandling (se pkt. 4.3) inden behandling med ropeginterferon alfa-2b. Hvis en patient under behandling med ropeginterferon alfa-2b udvikler symptomer, der kan tyde på nedsat

thyroideafunktion, bør TSH-værdierne fastlægges. Hvis TSH-værdierne kan bibeholdes i normalområdet, kan behandlingen fortsættes.

Der er observeret diabetes mellitus under behandling med andre interferon alfa-lægemidler (se pkt. 4.8). Patienter som lider af denne sygdom, og hvor sygdommen ikke kan kontrolleres effektivt med lægemidler, bør ikke påbegynde behandling med ropeginterferon alfa-2b. Behandling med ropeginterferon alfa-2b bør seponeres hos de patienter, som udvikler denne sygdom under behandlingen, og hvor sygdommen ikke kan kontrolleres medicinsk.

### Centralnervesystemet (CNS)

Der er observeret CNS-virkninger, især depression, hos nogle af patienterne i behandling med ropeginterferon alfa-2b i løbet af det kliniske udviklingsprogram (se pkt. 4.8). Andre CNS-virkninger, herunder selvmordstanker, selvmordsforsøg, aggression, bipolar lidelse, mani og forvirring er blevet observeret ved behandling med andre interferon alfa-lægemidler. Patienterne bør overvåges nøje for alle symptomer på psykiatriske lidelser, og terapeutisk behandling bør overvejes af den behandlende læge, hvis sådanne symptomer fremkommer. Hvis psykiatriske symptomer forværres, anbefales det at seponere behandlingen med ropeginterferon alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b må ikke gives til patienter med forud eksisterende eller tidligere forekomst af alvorlige psykiatriske lidelser, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg (se pkt. 4.3).

### Det kardiovaskulære system

Kardielle hændelser, herunder kardiomyopati, myokardieinfarkt, atrieflimren og iskæmisk koronararteriesygdom er blevet forbundet med interferon alfa-behandling (se pkt. 4.8). Patienter med forud eksisterende eller tidligere kardiovaskulære sygdomme bør overvåges nøje under behandling med ropeginterferon alfa-2b. Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med alvorlig forud eksisterende kardiovaskulær sygdom eller patienter, som for nylig har haft apopleksi eller myokardieinfarkt (se pkt. 4.3).

### Åndedrætssystemet

Der er i sjældne tilfælde blevet observeret respiratoriske lidelser såsom lungeinfiltration, pneumonitis, lungebetændelse eller pulmonal arteriel hypertension hos patienter behandlet med interferon alfa (se pkt. 4.8). Patienter, som udvikler respiratoriske symptomer, bør overvåges nøje, og behandling med ropeginterferon alfa-2b bør om nødvendigt seponeres.

### Øjne

Alvorlige oftalmologiske lidelse såsom retinopati, nethindehæmoragi, retinalt eksudat, nethindeløsning og arterie- eller veneokklusion i nethinden, som kan resultere i blindhed, er i sjældne tilfælde blevet observeret hos patienterne efter behandling med interferon alfa (se pkt. 4.8). Patienterne bør få foretaget en øjenundersøgelse før og under behandling med ropeginterferon alfa-2b, især patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Enhver patient, som rapporterer om mindskelse eller tab af syn eller andre øjsymptomer, skal straks have foretaget en øjenundersøgelse. Seponering af ropeginterferon alfa-2b bør overvejes hos de patienter, som udvikler nye eller forværrede øjensygdomme.

### Akut overfølsomhed

Der er i sjældne tilfælde observeret alvorlige, akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) ved behandling med andre interferon alfa-lægemidler. Hvis en sådan reaktion forekommer, skal behandlingen med ropeginterferon alfa-2b seponeres, og passende medicinsk behandling skal omgående iværksættes. Forbigående udslæt kræver ikke seponering af behandlingen.

### Leverfunktion

Behandling med interferon alfa er blevet forbundet med hepatotoksicitet, der er karakteriseret ved potentielt signifikante stigninger i leverenzymen. Der er rapporteret om leversvigt hos hepatitis C-inficerede patienter i behandling med andre interferon alfa-lægemidler (se pkt. 4.8).

Stigninger i niveauerne for ALAT ( $\geq 3$  gange den øvre normalgrænse) ASAT ( $\geq 3$  gange den øvre normalgrænse), GGT ( $\geq 3$  gange den øvre normalgrænse) og bilirubin ( $>2$  gange den øvre normalgrænse) er observeret hos patienter, der er behandlet med ropeginterferon alfa-2b. Disse stigninger var for det meste forbigående og optrådte i det første år af behandlingen.

Der er rapporteret om leverproblemer hos patienter efter langvarig behandling med ropeginterferon alfa-2b (se pkt. 4.8). Leverenzymen og leverfunktion bør kontrolleres jævnligt hos patienter, som er i langvarig behandling med ropeginterferon alfa-2b. Behandling med ropeginterferon alfa-2b bør seponeres, når stigningen på trods af dosisreduktion er tiltagende og klinisk signifikant. Behandling med ropeginterferon alfa-2b skal seponeres hos patienter, som udvikler tegn på leverdekompensation under behandlingen. Ropeginterferon alfa-2b er kontraindiceret hos patienter med dekompenaseret levercirrose (se pkt. 4.3).

### Nyrefunktion

Alle patienter skal overvåges uanset startdosis eller graden af nedsat nyrefunktion. Hvis nyrefunktionen falder i løbet af behandlingen, skal behandlingen med ropeginterferon alfa-2b seponeres. Ropeginterferon alfa-2b er kontraindiceret hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.3).

### Dentale og periodontale lidelser

Der er rapporteret om dentale og periodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, ved behandling med andre interferon alfa-lægemidler (se pkt. 4.8). Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med ropeginterferon alfa-2b. Alle patienter bør børste tænder grundigt to gange dagligt og have foretaget regelmæssige tandeftersyn.

### Hudsygdomme

Anvendelse af ropeginterferon alfa-2b er forbundet med hudsygdomme (kløe, alopeci, udslæt, erytem, psoriasis, xeroderma, akneiform dermatitis, hyperkeratose, hyperhidrose). Hvis disse hudsygdomme forekommer eller forværres, skal det overvejes at seponere behandlingen.

### Hjælpstoffer

Besremi indeholder benzylalkohol.

Høje doser af lægemidlet bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

Besremi indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Det menes, at enzymer af proteinkatabolismen er involveret i metaboliseringen af ropeginterferon alfa-2b. Involveringen af transportproteiner i absorptionen, fordelingen og eliminationen af ropeginterferon alfa-2b er ikke kendt. Det er blevet påvist, at interferon alfa påvirker aktiviteten af cytokrom P450 (CYP)-isozymene CYP1A2 og CYP2D6.

Der er ikke udført interaktionsstudier med ropeginterferon alfa-2b.

*Interaktionsstudier med andre pegylerede interferon alfa-lægemidler*

Samtidig administration af pegyleret interferon alfa-2a med telbivudin hos patienter med hepatitis B øgede risikoen for udvikling af perifer neuropati. Kombinationsbehandling med telbivudin og ropeginterferon alfa-2b er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion med mephenytoin, dapson, debrisoquin og tolbutamid ved administration af 180 mikrogram pegyleret interferon alfa-2a en gang om ugen i 4 uger hos raske mandlige forsøgspersoner. Det tyder på, at pegyleret interferon alfa-2a ikke har nogen virkning på den metaboliske aktivitet af cytochrom P450 (CYP) 3A4, 2C9, 2C19 og 2D6- isozymene *in vivo*. Der blev i det samme studie observeret en stigning i AUC for theophyllin (CYP1A2-substrat) på 25 %, hvilket viser, at pegyleret interferon alfa-2a er en hæmmer af CYP1A2-aktivitet.

Der sås ingen signifikant interaktion ved samtidig administration af pegyleret interferon alfa-2b og tolbutamid (CYP2C9-substrat), midazolam (CYP3A4-substrat), dapson (N-acetyltransferasesubstrat) og kun en beskedent øget eksponering for koffein (CYP1A2-substrat) og desipramin (CYP2D6-substrat).

Der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af ropeginterferon alfa-2b og CYP1A2-substrater, især dem, som har en snæver terapeutisk margin, såsom theophyllin eller metadon. Der skal ligeledes udvises forsigtighed med CYP2D6-substrater (f.eks. vortioxetin, risperidon) i kombination med ropeginterferon alfa-2b. Ropeginterferon alfa-2b kan hæmme CYP1A2's og CYP2D6's aktivitet og kan således øge koncentration af disse lægemidler i blodet.

Det bør ikke være nødvendigt at foretage dosisjusteringer af ropeginterferon alfa-2b ved samtidig administration med lægemidler, som metaboliseres af CYP2C9/19, CYP3A4 eller N-acetyltransferase.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af ropeginterferon alfa-2b med andre potentielt myelosuppressive/kemoterapeutiske midler.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af narkotika, hypnotika eller sedativa med ropeginterferon alfa-2b.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception til kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med ropeginterferon alfa-2b, medmindre andet er diskuteret med lægen.

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af interferon alfa til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Da ropeginterferon alfa-2b kan have samme virkning, bør Besremi ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

##### Amning

Det er ukendt, om ropeginterferon alfa-2b udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning skal ophøre, eller behandling med Besremi seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkning af behandling med ropeginterferon alfa-2b på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Besremi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever svimmelhed, somnolens eller hallucinationer under behandling med Besremi, bør undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er leukopeni (20,2 %) trombocytopeni (18,5 %), artralgi (13,5 %), træthed (12,4 %), forhøjet gamma-glutamyltransferase (11,2 %), influenzalignende sygdom (11,2 %), myalgi (10,7 %), anæmi (9,6 %) forhøjet alaninaminotransferase (8,4 %), neutropeni (7,9 %), pyrexia (7,9 %), forhøjet aspartataminotransferase (7,3 %), pruritus (6,8 %), smerter i ekstremitet (6,7 %), alopeci (6,7 %), hovedpine (6,2 %), diarré (5,7 %), reaktion på injektionsstedet (5,6 %), kuldegysninger (5,1%) og svimmelhed (5,1%).

Alvorlige bivirkninger er depression (1,1 %), atrieflimren (1,1 %) og akut stresstilstand (0,6 %).

##### Bivirkningstabel

Der er blevet indberettet følgende behandlingsrelaterede bivirkninger med ropeginterferon alfa-2b i kliniske studier med 178 voksne patienter med polycytemia vera. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighedskategori (meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>almindelig</i>	Luftvejsinfektion, influenza, rhinitis, svampeinfektion i huden
	<i>ikke almindelig</i>	Oral herpes, herpes zoster, oral candidiasis, bihulebetændelse, øsofageal candidiasis, vulvovaginal mykotisk infektion, bygmør, onykomykose
Blod og lymfesystem	<i>meget almindelig</i>	Leukopeni, trombocytopeni
	<i>almindelig</i>	Pancytopeni, neutropeni, anæmi
Immunsystemet	<i>ikke almindelig</i>	Sarkoidose
	<i>meget sjælden</i>	Idiopatisk eller trombotisk trombocytopenisk purpura <sup>#</sup>
	<i>ikke kendt</i>	Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom <sup>#</sup> , akutte overfølsomhedsreaktioner <sup>***</sup>
Det endokrine system	<i>almindelig</i>	Hypothyroidisme, hyperthyroidisme, thyroiditis
	<i>ikke almindelig</i>	Basedows sygdom, Diabetes mellitus <sup>#</sup>
Metabolisme og ernæring	<i>almindelig</i>	Hypertriglyceridæmi, nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	<i>almindelig</i>	Depression, aggression <sup>#</sup> , søvnløshed, angst, humørændring, humørforstyrrelser, humørlidelser
	<i>ikke almindelig</i>	Selvmodforsøg <sup>#</sup> , selvmordstanker <sup>#</sup> , forvirring <sup>#</sup> , akut stresstilstand, hallucinationer, følelsesmæssige forstyrrelser, nervøsitet, mareridt, irritabilitet
	<i>sjælden</i>	Bipolar lidelse <sup>#</sup> , mani <sup>#</sup>
Nervesystemet	<i>almindelig</i>	Hovedpine, svimmelhed, hypæstesi, somnolens, paræstesi
	<i>ikke almindelig</i>	Polyneuropati, perifer motorisk neuropati, radikulopati, migræne, mental svækkelse, tremor, aura
Øjne	<i>almindelig</i>	Øjentørhed



	<i>ikke almindelig</i>	Nethindehæmorage <sup>#</sup> , nethindeekssudater <sup>#</sup> , synssvækkelse, nedsat synsskarphe, uklart syn, ubehag i øjnene, eksem på øjenlåg
	<i>sjælden</i>	Retinopati <sup>#</sup> , opticusneuropati <sup>#</sup> , nethindearterieokklusion <sup>#</sup> , nethindeveneokklusion <sup>#</sup>
	<i>meget sjælden</i>	Blindhed <sup>#</sup>
	<i>ikke kendt</i>	Nethindeløsning <sup>#</sup>
Øre og labyrint	<i>ikke almindelig</i>	Døvhed, tinnitus, svimmelhed
Hjerte	<i>almindelig</i>	Atrieflimren
	<i>ikke almindelig</i>	Myokardieinfarkt <sup>#</sup> , atrioventrikulært blok, intrakardiel trombe, aortaklapinsufficiens, kardiovaskulær lidelse
	<i>sjælden</i>	Kardiomyopati <sup>#</sup> , angina pectoris <sup>#</sup>
	<i>meget sjælden</i>	Myokardieiskæmi <sup>#</sup>
Vaskulære sygdomme	<i>almindelig</i>	Mikroangiopati
	<i>ikke almindelig</i>	Raynauds fænomen, hypertension, hæmatom, rødme
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>almindelig</i>	Dyspnø
	<i>ikke almindelig</i>	Pneumonitis, hoste, næseblødning, halsirritation
	<i>meget sjælden</i>	Lungeinfiltration <sup>#</sup>
	<i>ikke kendt</i>	Lungefibrose <sup>#</sup> , pneumoni <sup>#</sup> , pulmonal arteriel hypertension <sup>**</sup>
Mave-tarm-kanalen	<i>almindelig</i>	Diarré, kvalme, mavesmerter, forstoppelse, abdominal distension, mundtørhed
	<i>ikke almindelig</i>	Gastritis, sygdom i abdominalvæggen, flatulens, hyppig afføring, odynofagi, gingival blødning
	<i>ikke kendt</i>	Tandsygdomme <sup>#</sup> , periodontal sygdom <sup>#</sup>
Lever og galdeveje	<i>meget almindelig</i>	Forhøjet gamma-glutamyltransferase
	<i>almindelig</i>	Lever sygdom, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet
	<i>ikke almindelig</i>	Hepatotoksicitet, toksisk hepatitis, hepatomegali, ikke akut porfyri
	<i>sjælden</i>	Lever svigt <sup>#</sup>
Hud og subkutane væv	<i>almindelig</i>	Kløe, alopeci, udslæt, erytem, psoriasis, xeroderma, akneform dermatitis, hyperkeratose, hyperhidrose, tør hud
	<i>ikke almindelig</i>	Lysfølsomhedsreaktion, hudafskalning, negledystrofi
	<i>ikke kendt</i>	Depigmentering af huden <sup>#</sup>
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>meget almindelig</i>	Artralgi, myalgi
	<i>almindelig</i>	Sjögrens syndrom, arthritis, smerte i ekstremitet, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter, muskelspasmer
	<i>ikke almindelig</i>	Muskelsvækkelse, nakkesmerter, lyskesmerter
Nyrer og urinveje	<i>ikke almindelig</i>	Hæmorrhagisk cystitis, dysuri, imperiøs vandladningstrang, urinretention
Det reproduktive system og mammae	<i>ikke almindelig</i>	Erektile dysfunktion, hæmospermi
	<i>meget almindelig</i>	Influenzalignende sygdom, træthed

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>almindelig</i>	Pyreksi, reaktion på injektionsstedet, asteni, kuldegysninger, generel forringelse af fysisk helbred, erytem på injektionsstedet
	<i>ikke almindelig</i>	Smerte på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, følsomhed over for vejrforandringer
	<i>ikke kendt</i>	Hyperpigmentering af tungen <sup>#</sup>
Undersøgelser	<i>almindelig</i>	Positiv antithyroideaantistof, forhøjet niveau af thyreoideastimulerende hormon i blodet, forhøjet legemstemperatur, positiv antinukleært antistof, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, vægttab
	<i>ikke almindelig</i>	Forhøjet trombocytal, forhøjet urinsyre i blodet, positiv Coombs test

<sup>#</sup>Rapporteret som bivirkninger under behandling med andre interferon alfa-lægemidler.

\*Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor.

\*\*F.eks. urticaria, angioødem, bronkokonstriktion eller anafylaksi.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Mest almindelige bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger (herunder antal patienter, incidensrate, sværhedsgrad, nødvendigheden af dosisjustering og resultat), som blev rapporteret under det kliniske udviklingsprogram for ropeginterferon alfa-2b, er opsummeret i tabel 1.

**Tabel 1. De mest almindelige bivirkninger under behandling med ropeginterferon alfa-2b.**

ADR > 10 % PT	N (%) N = 178	IR	CTACE intensitets-klasse ≥ 3 N (%)	Dosis reduceret N (%)	Lægemiddel afbrudt N (%)	Lægemiddel seponeret N (%)	Bedring N (%)
NLeukopeni	36 (20,2)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n.r.	18 (22,2)
Trombo-cytopeni	33 (18,5)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n.r.	6 (18,2)
Artralgi	24 (13,5)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Træthed	22 (12,4)	6,6	n.r.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	20 (11,2)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n.r.	n.r.	4 (20,0)
Influenza-lignende sygdom	20 (11,2)	4,9	n.r.	4 (20,0)	2 (10,0)	n.r.	10 (50,0)
Myalgi	19 (10,7)	3,5	n.r.	2 (10,5)	1 (5,3)	n.r.	9 (47,4)

Der er ikke rapporteret nogen bivirkninger af CTCAE grad 5 (dødsfald) for disse foretrukne termer; 1 AE grad 4 (livstruende eller invaliderende) rapporteret for forhøjet gamma-glutamyltransferase. Forkortelser: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (generel terminologi vedrørende bivirkninger), n.r., not reported (ikke rapporteret); ADR, adverse drug reaction (bivirkning), PT, preferred term (foretrukket term); IR, Incidence rate (incidensrate) for gennemsnitlige bivirkninger pr. 100 patienter om året; N, antal patienter. N (%) antal og procentdel af patienter med givne utilsigtede hændelser

#### Mave-tarm-kanalen

Der er rapporteret om gastrointestinale sygdomme ved behandling med andre interferon alfa-lægemidler samt hos 15,7 % af patienterne i behandling med ropeginterferon alfa-2b. De mest almindelige gastrointestinale sygdomme, der blev rapporteret i disse studier, var diarré (5,1 %, incidensrate: 2,8 [hændelser/100 patienter per år]) og kvalme (4,5 %, incidensrate: 1,2 [hændelser/100 patienter per år]).

## CNS

I det kliniske udviklingsprogram med ropeginterferon alfa-2b forekom der to tilfælde af alvorlig depression (1,1 %, incidensrate: 0,4 hændelser/100 patienter per år). Patienterne opnåede fuld bedring efter permanent seponering af lægemidlet. En patient, som fik en alvorlig akut stresslidelse (0,6 %, incidensrate: 0,2 hændelser/100 patienter per år) med moderat intensitet, opnåede fuld bedring efter dosisreduktion af ropeginterferon alfa-2b. Der er rapporteret om CNS-virkninger, herunder selvmordsforsøg, selvmordstanker, aggression, bipolar lidelse, mani og forvirring i forbindelse med behandling med interferon alfa (se pkt. 4.4).

## Det kardiovaskulære system

Under behandling med ropeginterferon alfa-2b forekom der tre tilfælde af atrieflimren (1,1 %, incidensrate: 0,3 hændelser/100 patienter per år) med intensitetsgrad 1-3 hos to patienter. Behandlingen med ropeginterferon alfa-2b blev fortsat, og patienterne blev behandlet med passende lægemidler for denne hændelse. Patienterne opnåede fuld bedring i to af tilfældene; én hændelse var stadig igangværende på vurderingstidspunktet.

## Åndedrætssystemet

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portal hypertension, hiv-infektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

## Øjne

Der er rapporteret om alvorlige oftalmologiske lidelser under behandling med interferon alfa, såsom retinopati, nethindehæmoragi, retinalt ekssudat, nethindeløsning og arterie- eller veneokklusion i nethinden (se pkt. 4.4).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der er rapporteret om ét tilfælde af uforsætlig overdosering med ropeginterferon alfa-2b under det kliniske studieprogram. Patienten modtog en startdosis, som var 10 gange højere end anbefalet og udviklede influenzalignende symptomer i tre dage, som blev vurderet som ikke-alvorlige. Patienten opnåede fuld bedring efter administration af paracetamol og midlertidig seponering af behandling med ropeginterferon alfa-2b.

Der findes ingen antidot til dette lægemiddel. I tilfælde af overdosering anbefales derfor tæt monitorering af patienten og, om nødvendigt, symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, interferoner, ATC-kode: L03AB15

Rpeginterferon alfa-2b er et rekombinant interferon alfa-2b konjugeret med to-armet mPEG med en substitutionsgrad på 1 mol polymer/mol protein. Den gennemsnitlige molekylvægt er omkring 60 kDa, hvoraf PEG-delen udgør cirka 40 kDa.

### Virkningsmekanisme

Interferon alfa tilhører gruppen af type I interferoner, som udøver deres cellulære virkninger ved at binde sig til en transmembranreceptor betegnet interferon alfa receptor (IFNAR). Bindingen til IFNAR

udløser en signal transduktion med intracellulære virkninger gennem aktivering af kinaser, især Janus kinase 1 (JAK1) og tyrosinkinase 2 (TYK2) samt signaltransducer og transkriptionsaktivator (STAT)-proteiner. Translokation af STAT-proteiner til cellekernen styrer forskellige genekspressionsprogrammer og har forskellige cellulære virkninger. Interferon alfa har vist sig at have en hæmmende virkning på proliferationen af hæmatopoietiske og knoglemarvsfibroblast-progenitorceller og modvirkede effekt af vækstfaktorer og andre cytokiner, som spiller en rolle i udviklingen af myelofibrose. Disse virkninger er muligvis involveret i interferon alfas terapeutiske virkninger på polycytæmia vera.

Det blev endvidere påvist, at interferon alfa er i stand til at reducere den muterede *JAK2V617F* allelbyrde hos patienter med polycytæmia vera (en V617F-punktmutation i JAK2-kinasen er et kendetegn på polycytæmia vera og er til stede hos ca. 95 % af patienterne).

### Klinisk virkning og sikkerhed

Et åbent, randomiseret fase III-studie (PROUD-PV) evaluerede virkningen og sikkerheden af ropeginterferon alfa-2b sammenlignet med hydroxycarbamid hos 254 voksne patienter med polycytæmia vera (randomisering 1:1). Patienterne blev stratificeret iht. tidligere eksponering for hydroxycarbamid, alder ved screening ( $\leq 60$  eller  $> 60$  år) og tilstedeværelse af tidligere tromboemboliske hændelser. Forsøgspopulationens karakteristika er angivet i tabel 2.

**Tabel 2. Patientkarakteristika ved screening i PROUD-PV-studiet.**

	<b>Ropeginterferon alfa-2b-behandlingsarmen (n = 127)</b>	<b>Kontrolbehandlingsarmen (n = 127)</b>
<b>Alder</b> År*	58,5 $\pm$ 10,81	57,9 $\pm$ 13,10
<b>Køn</b> Kvinde n (%) Mand n (%)	68 (53,5) 59 (46,5)	67 (52,8) 60 (47,2)
<b>Race</b> Hvid n (%)	127 (100,0)	127 (100,0)
<b>PV-varighed (måneder)*</b>	12,6 $\pm$ 24,70	15,7 $\pm$ 25,65
<b>JAK2V617F allelbyrde (%)*</b>	41,9 $\pm$ 23,49	42,8 $\pm$ 24,14
<b>Hæmatologiske parametre</b> Hæmatokrit (%)* Trombocytter ( $10^9/l$ )* Leukocytter ( $10^9/l$ )*	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
<b>Tilstedeværelse af splenomegali</b> Nej n (%) Ja n (%)	115 (90,6) 12 (9,4)	112 (88,2) 15 (11,8)

\*værdier er gennemsnitlige  $\pm$  SD.

Hydroxycarbamidbehandlingsnaive (n = 160) eller hydroxycarbamidbehandlede patienter (n = 94) blev randomiseret til at få enten ropeginterferon alfa-2b eller hydroxycarbamid. Dosen blev gradvist øget afhængigt af sygdomsrespons og tolerabilitet (fra 50 til 500 mikrogram subkutan hver anden uge for ropeginterferon alfa-2b). Den gennemsnitlige dosis efter 12 måneders behandling var 382 ( $\pm$  141) mikrogram for ropeginterferon alfa-2b.

Sygdomsresponsen (defineret som hæmatokrit  $< 45$  % uden flebotomi [mindst 3 måneder siden sidste flebotomi], trombocytter  $< 400 \times 10^9/l$  og leukocytter  $< 10 \times 10^9/l$  efter 12 måneders behandling) var på 43,1 % [53/123 af patienterne] i ropeginterferon alfa-2b-armen efter 12 måneders behandling.

I et åbent, fase IIIb forlængelsesstudie (CONTINUATION-PV) blev der inkluderet 169 voksne patienter med polycytæmia vera, som tidligere havde gennemført PROUD-PV-studiet, for at evaluere virkningen og sikkerheden af langvarig behandling med ropeginterferon alfa-2b. 95 patienter fortsatte med at modtage ropeginterferon alfa-2b (fra 50 til 500 mikrogram subkutan hver anden, tredje eller

fjerde uge). De gennemsnitlige doser efter 36 og 72 måneders behandling (12 måneders behandling i PROUD-PV-studiet og 24 og 60 måneders behandling i forlængelsesstudiet) var henholdsvis 363 ( $\pm$  149) mikrogram og 356 ( $\pm$  144) for ropeginterferon alfa-2b.

Behandlingsresponsen for ropeginterferon alfa-2b er angivet i tabel 3 og tabel 4. Efter 72 måneders behandling var, sygdomsrespons defineret som kun fuldstændig hæmatologisk respons, 54,5 % og 39,8 % af patienterne som havde opnået et fuldstændigt hæmatologisk respons med en forbedring af sygdomsbyrde. Patienterne opnåede en statistisk signifikant forskel i *JAK2V617F*-allelbyrden (16,6 %) og en *JAK2V617F*-allelændring fra baseline (-25,4 %).

**Tabel 3. Sygdomsrespons efter 12 til 72 måneders behandling med ropeginterferon alfa-2b.**

Sygdomsrespons	Patienter med ropeginterferon alfa-2b behandling			
	Respondent N (%)			
	12 måneder	24 måneder <sup>1</sup>	36 måneder <sup>2</sup>	72 måneder <sup>3</sup>
Fuldstændig hæmatologisk respons <sup>a</sup>	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Fuldstændigt hæmatologisk respons <sup>a</sup> og forbedring i sygdomsbyrde <sup>b</sup>	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

<sup>a</sup> defineret som hæmatokrit < 45 % uden flebotomi (mindst 3 måneder siden sidste flebotomi), trombocytter < 400 x 10<sup>9</sup>/l og leukocytter < 10 x 10<sup>9</sup>/l.

<sup>b</sup> defineret som en forbedring af de sygdomsrelaterede tegn (klinisk signifikant splenomegali) og sygdomsrelaterede symptomer (mikrovaskulære forstyrrelser, pruritus, hovedpine).

<sup>1</sup> 12 måneders behandling i PROUD-PV-studiet og 12 måneders behandling i forlængelsesstudiet.

<sup>2</sup> 12 måneders behandling i PROUD-PV-studiet og 24 måneders behandling i forlængelsesstudiet.

<sup>3</sup> 12 måneders behandling i PROUD-PV-studiet og 60 måneders behandling i forlængelsesstudiet

Den gennemsnitlige *JAK2V617F*-allelbyrden faldt kontinuerligt gennem den 6-årige ropeginterferon alfa-2b-behandling fra 42,8 % ved baseline (før behandling i PROUD-PV) til 15,5 % ved 72 måneder.

**Tabel 4. *JAK2V617F*-allelbyrden [%] absolutte værdier og ændringer fra baseline i CONTINUATION-PV forlængelsesstudiet.**

Studiemåned	n	Gennemsnit ( $\pm$ SD)	Ændring fra baseline
Baseline	94	42,8 ( $\pm$ 23,40)	-
M12	92	30,1 ( $\pm$ 23,03)	-12,13 ( $\pm$ 17,04)
M24 <sup>1</sup>	73	18,5 ( $\pm$ 17,09)	-24,59 ( $\pm$ 22,07)
M36 <sup>2</sup>	71	16,6 ( $\pm$ 18,22)	-25,43 ( $\pm$ 24,39)
M72 <sup>3</sup>	51	15,5 ( $\pm$ 20,38)	-25,97 ( $\pm$ 27,29)

<sup>1</sup> 12 måneders behandling i PROUD-PV-studiet og 12 måneders behandling i forlængelsesstudiet

<sup>2</sup> 12 måneders behandling i PROUD-PV-studiet og 24 måneders behandling i forlængelsesstudiet

<sup>3</sup> 12 måneders behandling i PROUD-PV-studiet og 60 måneders behandling i forlængelsesstudiet

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Besremi i alle undergrupper af den pædiatriske population i behandlingen af polycytæmia vera (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Absorptionen af ropeginterferon alfa-2b opretholdes hos patienter med maksimal serumkoncentration efter 3 til 6 dage.

Den absolutte biotilgængelighed af subkutan administreret ropeginterferon alfa-2b blev ikke undersøgt hos mennesker. Der kunne således ikke foretages et gyldigt skøn af den absolutte biotilgængelighed. Baseret på data fra aber er den på ca. 80 %, hvilket svarer til det, der ses for pegyleret interferon alfa-2a.

### Fordeling

Rpeginterferon alfa-2b findes fortrinsvis i blodet og ekstracellulærvæsken, som det fremgår af distributionsvolumenet ved steady-state ( $V_d$ ) på 6,6 til 17 liter hos patienter efter subkutan administration (dosisområde 50-450 mikrogram). Efter subkutan administration af flere doser til patienterne varierede den gennemsnitlige  $C_{max}$  fra 2,4 ng/ml (ved en dosis på 50-80 mikrogram) til 49 ng/ml (ved en dosis på 450 mikrogram) og  $AUC_{0-t}$  varierede fra 28,5 ng\*t/ml (ved en dosis på 50-80 mikrogram) til 552,6 ng\*t/ml (ved en dosis på 450 mikrogram). Variabilitet mellem forsøgspersoner blev observeret med henholdsvis 25% og 35% for AUC og  $C_{max}$  hos raske frivillige.

Hos patienter, der fik ropeginterferon alfa-2b med 2 ugers interval (400-500 mikrogram, PK gruppe 1) eller med 4 ugers interval (100-500 [gennemsnitlig 350] mikrogram, PK gruppe 2) ved steady-state, var den gennemsnitlige  $V_{d,ss}$  10,7 l i PK gruppe 1 og 18,3 l i PK gruppe 2. I PK gruppe 1 var gennemsnits  $C_{max,ss}$  28,26 ng/ml,  $AUC_{tau,ss}$  var 7504,0 ng\*h/ml og  $C_{min}$  var 14,52 ng/ml. I PK gruppe 2 var gennemsnittet for  $C_{max,ss}$  18,82 ng/ml,  $AUC_{tau,ss}$  var 6021,3 ng\*h/ml og  $C_{min}$  var 2,10 ng/ml.

I henhold til studier på rotter af massebalance, vævsdistribution og helkropsautoradioluminografi fordeltes et tilsvarende interferon alfa-lægemiddel (pegyleret interferon alfa-2a) til lever, nyrer og knoglemarv, udover at blive stærkt koncentreret i blodet.

### Biotransformation

Metaboliseringen af ropeginterferon alfa-2b er ikke fuldt klarlagt. Bindningen af interferon alfa-2b til en forgrenet polyethylenglykoldel med høj molekylvægt (40 kDa) betragtes som hovedårsagen til forskellene i eliminationen sammenlignet med upegylerede interferoner. Studier hos rotter med et tilsvarende interferon alfa-lægemiddel (pegyleret interferon alfa-2a) viste en primær elimination via hepatisk metabolisme. Rpeginterferon alfa-2b menes at have samme eliminationsvej.

Farmakokinetiske interaktionsstudier hos mennesker med pegyleret interferon alfa-2a indikerede en moderat hæmmende virkning på substrater metaboliseret af CYP1A2 og CYP2D6 (se pkt. 4.5).

### Elimination

Eliminationen af ropeginterferon alfa-2b er ikke fuldt klarlagt. Studier med et tilsvarende interferon alfa-lægemiddel (pegyleret interferon alfa-2a) indikerede, at nyrerne spiller en væsentlig rolle i udskillelse af radioaktivt mærkede metaboliske produkter (studier hos rotter), og at den systemiske clearance af pegyleret interferon alfa-2a hos mennesker er ca. 100 gange lavere sammenlignet med nativ, upegyleret interferon alfa-2a.

Efter subkutan administration af flere doser (fra 50-500 mikrogram) er den terminale halveringstid for ropeginterferon alfa-2b hos patienter ca. 6 til 10 dage, og clearance af ropeginterferon alfa-2b er 0,023 til 0,066 l/time.

Involveringen af transportproteiner i absorptionen, fordelingen og eliminationen af ropeginterferon alfa-2b er ikke kendt.

### Linearitet/non-linearitet

I et farmakokinetisk studie med raske forsøgspersoner øgedes  $C_{\max}$  for ropeginterferon alfa-2b proportionalt med dosis indenfor et dosisområde på 24 til 270 mikrogram. Der blev observeret en mere end proportional stigning i eksponeringen. Variabiliteten mellem forsøgspersonerne for ropeginterferon alfa-2b var 35 % ( $C_{\max}$ ) og 25 % (AUC).

#### Nedsat leverfunktion

Der blev rapporteret om en sammenlignelig eksponering og farmakokinetisk profil for et andet interferon alfa-lægemiddel (pegylet interferon alfa-2a) hos cirrotiske (Child-Pugh A) og non-cirrotiske patienter. Farmakokinetikken blev ikke evalueret hos patienter med øget sværhedsgrad af nedsat leverfunktion.

#### Nedsat nyrefunktion

Den farmakokinetiske profil hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion og hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) er kun blevet vurderet for andre pegylerede interferon alfa-lægemidler.

Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, som fik 180 mikrogram pegylet interferon alfa-2a én gang om ugen, havde en sammenlignelig eller 60 % højere lægemiddeleksponering i plasma, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion.

Hos 13 patienter med ESRD, som krævede kronisk hæmodialyse, resulterede administration af 135 mikrogram pegylet interferon alfa-2a én gang om ugen i en 34 % lavere lægemiddeleksponering end hos patienter med normal nyrefunktion.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som fik en enkelt dosis på 1,0 mikrogram/kg pegylet interferon alfa-2b, steg  $C_{\max}$ , AUC og halveringstiden i forhold til graden af nedsat nyrefunktion. Efter gentagne doser af pegylet interferon alfa-2b (1,0 mikrogram/kg indgivet subkutant hver uge i fire uger) reduceredes clearance af pegylet interferon alfa-2b med gennemsnitlig 17 % og 44 % hos patienter med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Baseret på resultater med enkeltdosis var clearance den samme hos patienter med svært nedsat nyrefunktion uden dialyse som hos patienter, som fik hæmodialyse.

#### Ældre

Der findes kun begrænsede farmakokinetiske data om anvendelse af ropeginterferon alfa-2b hos ældre. Baseret på resultaterne fra PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studierne vedrørende lægemiddeleksponering, farmakodynamisk respons og tolerabilitet, anses dosisjustering af ropeginterferon alfa-2b hos ældre ikke for at være nødvendig.

#### Overvægtige eller undervægtige patienter

Rpeginterferon alfa-2b's farmakokinetiske profil er ikke blevet fastlagt hos overvægtige og undervægtige patienter.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingsstudier med ropeginterferon alfa-2b. Interferon alfa har vist sig at have en abortfremkaldende virkning hos aber, og ropeginterferon alfa-2b forventes at have en lignende virkning. Virkninger på fertiliteten blev ikke undersøgt.

Det er uvist, om lægemidlets aktive stof udskilles i mælken hos forsøgsdyr eller mennesker (se pkt. 4.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

## 6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid  
Natriumacetat, vandfrit  
Iseddikesyre  
Benzylalkohol  
Polysorbat 80  
Vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

## 6.3 Opbevaringstid

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
3 år.

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
3 år.

### Efter første brug

Den fyldte pen kan opbevares i maks. 30 dage i køleskabet (2 °C - 8 °C), når den opbevares med påsat penhætte og opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys. Den fyldte pen kan bruges op til to gange i løbet af disse 30 dage. Tiloversblevet lægemiddel i den fyldte pen efter 2. brug og/eller efter 30 dage skal kasseres.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Den fyldte pen er fremstillet af hvid polypropylen med en grå trykknop og styrken "250 mikrog/0,5 ml" fremhævet med grå skrift på etiketten. Den leverer doser på 50 mikrogram til 250 mikrogram. Hvert klik og hver prik i dosisvinduet udgør 5 mikrogram. Hvert andet klik og prik er yderligere mærket med antallet af mikrogram (dvs. i trin af 10 mikrogram).

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen fås i 2 pakningsstørrelser:

- Pakninger med 1 fyldt pen og 2 injektionskanyler
- Pakninger med 3 fyldte penne og 6 injektionskanyler

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Den fyldte pen er fremstillet af hvid polypropylen med en blå trykknop og styrken "500 mikrog/0,5 ml" fremhævet med blå skrift på etiketten. Den leverer doser på 50 mikrogram, 100 mikrogram, 150 mikrogram, 200 mikrogram, 250 mikrogram, 300 mikrogram, 350 mikrogram, 400 mikrogram, 450 mikrogram og 500 mikrogram.

Hver pakning med Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen indeholder:

- 1 fyldt pen og 2 injektionskanyler.



Hver fyldt pen indeholder en cylinderampul (type 1 farveløst glas) med et gråt stempel (brombutylgummi) og en ombøjet hætte (aluminium) med en prop (brombutylgummi). Cylinderampullen er forseglet i en injektionspen. Hver cylinderampul indeholder 0,5 ml opløsning.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Den fyldte pen skal bringes til stuetemperatur (15 °C - 25 °C) i op til 15 minutter før brug. Eftersom Besremi er en opløsning, kræves der ikke resuspension før anvendelse. Kontrollér opløsningen før anvendelse. Opløsningen må kun anvendes, hvis opløsningen er klar, farveløs til lysegul og uden synlige partikler.

Etiketten på den fyldte pen skal altid kontrolleres før hver injektion for at undgå medicineringsfejl mellem Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning og Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning. Den fyldte pen med 250 mikrogram/0,5 ml har en grå trykknop. Den fyldte pen med 500 mikrogram/0,5 ml har en blå trykknop.

Den fyldte pen leveres sammen med en ny steril kanylen, som skal fastgøres omhyggeligt på den fyldte pen før hver injektion. Kanylen skal kasseres umiddelbart efter anvendelse.

Når den fyldte pen anvendes for første gang, skal den klargøres til injektion ved at dreje dosisknappen, indtil ikonet med "dråben" vises i dosisvinduet. Hold den fyldte pen med kanylen pegende opad, og bank forsigtigt på den fyldte pen med fingeren, så alle luftbobler stiger mod kanylen. Tryk derefter på trykknappen, indtil dosisvinduet viser "0". Dette kan gentages op til seks gange. Når der ses en væskedråbe på kanylespiden, fungerer den fyldte pen og kanylen korrekt.

Dosen kan vælges ved at dreje dosisknappen. Hvis det ikke er muligt at indstille en bestemt dosis, vil der muligvis efterlades en utilstrækkelig mængde lægemiddel i pennen, og en ny pen skal derfor anvendes.

Kanylen skal indføres i huden. Trykknappen skal trykkes helt ind og holdes nede i mindst 10 sekunder, før kanylen fjernes.

Besremi fyldt pen må kun anvendes til én enkelt patient for at forhindre evt. overførsel af sygdom eller enhver form for kontaminering, selv med udskiftning af kanylen. Den fyldte pen må ikke anvendes mere end to gange og skal kasseres 30 dage efter første anvendelse, uanset om der findes tiloversblevet lægemiddel i den fyldte pen.

Tomme penne må aldrig genbruges og skal kasseres på korrekt vis.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. februar 2019

Dato for seneste fornyelse: 7. december 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE  
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
ropeginterferon alfa-2b

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt pen med 0,5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram ropeginterferon alfa-2b målt på proteinbasis, svarende til 500 mikrogram/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, vandfrit natriumacetat, iseddikesyre, vand til injektionsvæsker og benzylalkohol.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1 fyldt pen + 2 injektionskanyler

3 fyldte penne + 6 injektionskanyler

0,5 ml opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Opbevaringstid efter første brug: Kan opbevares i maks. 30 dage i køleskabet (2 °C - 8 °C), når den opbevares med påsat penhætte og opbevares i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Anbrudsdato:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH

Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Wien

Østrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/18/1352/001

EU/1/18/1352/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Besremi 250 mikrogram/0,5 ml

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****PENETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Besremi 250 mikrog/0,5 ml injektion  
ropeginterferon alfa-2b  
Subkutan anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

0,5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
ropeginterferon alfa-2b

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt pen med 0,5 ml opløsning indeholder 500 mikrogram ropeginterferon alfa-2b målt på proteinbasis, svarende til 1.000 mikrogram/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også natriumchlorid, polysorbat 80, vandfrit natriumacetat, iseddikesyre, vand til injektionsvæsker og benzylalkohol.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen  
1 fyldt pen + 2 injektionskanyler  
0,5 ml opløsning

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Opbevaringstid efter første brug: Kan opbevares i maks. 30 dage i køleskabet (2 °C - 8 °C), når den opbevares med påsat penhætte og opbevares i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Anbrudsdato:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
------------------------------------------------------------------------

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
-----------------------------------------------------

EU/1/18/1352/002

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--------------------------------------------------

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
-------------------------------------------------

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
----------------------------------------

Besremi 500 mikrogram/0,5 ml

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
-------------------------------------------------

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--------------------------------------------------------------

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****PENETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Besremi 500 mikrog/0,5 ml injektion  
ropeginterferon alfa-2b  
Subkutan anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

0,5 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Besremi 250 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen ropeginterferon alfa-2b**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Besremi
3. Sådan skal du bruge Besremi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Besremi indeholder det aktive stof ropeginterferon alfa-2b, som tilhører gruppen af lægemidler kaldet interferoner. Interferoner produceres af dit immunsystem for at blokere kræftcellernes vækst.

Besremi anvendes som monoterapi til behandling af polycytæmia vera hos voksne. Polycytæmia vera er en type kræft, hvor knoglemarven producerer for mange røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (celler, som hjælper blodet med at størkne).

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Besremi**

##### **Brug ikke Besremi**

- hvis du er allergisk over for ropeginterferon alfa-2b eller et af de øvrige indholdsstoffer i Besremi (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en skjoldbruskkirtelsygdom, der ikke er kontrolleret med medicin.
- hvis du har eller har haft alvorlige psykiske lidelser (såsom depression eller selvmordstanker, eller hvis du har forsøgt at begå selvmord).
- hvis du for nylig har haft alvorlige hjerteproblemer (såsom hjerteanfald eller slagtilfælde).
- hvis du har eller har haft en autoimmun sygdom (såsom leddegigt, psoriasis eller inflammatorisk tarmsygdom).
- hvis du har fået en organtransplantation, og du tager lægemidler, der undertrykker dit immunforsvar.
- hvis du tager telbivudin (et lægemiddel, der anvendes til behandling af hepatitis B infektion).
- hvis du har fremskreden, ukontrolleret leversygdom.
- hvis du har alvorlig nyresygdom (hvor din nyrefunktion er på mindre end 15 % af den normale funktionsevne).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Besremi:

- hvis du har en skjoldbruskkirtelsygdom.
- hvis du har diabetes eller højt blodtryk. Din læge kan bede dig om at få foretaget en øjenundersøgelse.
- hvis du har leverproblemer. Hvis du er i langtidsbehandling med Besremi, vil du regelmæssigt få taget blodprøver for at kontrollere, hvordan din lever fungerer.
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har psoriasis eller andre hudproblemer, fordi de kan blive værre under behandling med Besremi.

Når du er påbegyndt behandling med Besremi, skal du tale med lægen:

- hvis du udvikler symptomer på depression (såsom følelser af tristhed, modløshed og selvmordstanker).
- hvis du udvikler tegn på en alvorlig allergisk reaktion (såsom åndedrætsbesvær, hvæsen eller nældefeber), mens du bruger Besremi, skal du straks søge lægehjælp.
- hvis du udvikler symptomer på forkølelse eller anden luftvejssygdom (såsom åndedrætsbesvær, hoste, feber og brystmerter).
- hvis dit syn ændrer sig, skal du fortælle det til lægen og straks have foretaget en øjenundersøgelse. Der kan opstå alvorlige øjenproblemer under behandling med Besremi. Din læge vil normalt undersøge dit syn, før du starter behandlingen. Hvis du har helbredsproblemer, som kan medføre øjenproblemer, såsom diabetes eller forhøjet blodtryk, bør lægen ligeledes kontrollere dit syn under behandlingen. Hvis dit syn forværres, vil lægen muligvis beslutte at stoppe behandlingen.

Behandling med interferon kan medføre tand- og tandkødssygdomme, som kan medføre tab af tænder. Derudover kan mundtørhed beskadige tænderne og mundens slimhinde under langtidsbehandling med Besremi. Du bør børste tænder grundigt to gange dagligt og gå til regelmæssige tandeftersyn.

Det vil tage noget tid, før du opnår din individuelle optimale dosis Besremi. Din læge vil afgøre, om det er nødvendigt at behandle dig med et andet lægemiddel for at få en tidlig reduktion af antallet af dine blodlegemer for at forhindre blodpropper og blødning.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge, fordi der ikke findes oplysninger om brugen af Besremi til denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Besremi**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Hvis du tager telbivudin (til behandling af hepatitis B), må du ikke tage Besremi, da kombinationen af disse lægemidler øger risikoen for perifer neuropati (følelsesløshed, prikkende eller brændende fornemmelser i arme og ben). Fortæl det til lægen, hvis du bliver behandlet med telbivudin.

Fortæl det især til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- theophyllin (et lægemiddel til behandling af luftvejssygdomme såsom astma)
- metadon (et lægemiddel til behandling af smerter eller narkotikaafhængighed)
- vortioxetin eller risperidon (lægemidler til behandling af psykiske lidelser)
- lægemidler mod kræft, såsom dem, der stopper eller bremser væksten af bloddannende celler i knoglemarven (f.eks. hydroxycarbamid)
- lægemidler, der virker på centralnervesystemet for at lindre smerte, hjælpe dig med at sove eller har en beroligende virkning (f.eks. morfin, midazolam)

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### Graviditet

Besremis virkning under graviditet er ikke kendt. Brug af Besremi anbefales ikke under graviditet. Hvis du er en kvinde og kan få børn, vil lægen tale med dig om, hvorvidt du bør anvende effektiv prævention under behandlingen med Besremi.

### Amning

Det vides ikke, om Besremi udskilles i modermælk. Din læge vil beslutte, om du skal stoppe med at amme, mens du tager dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke føre motorkøretøj bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, søvnig eller forvirret, mens du tager Besremi.

### **Besremi indeholder benzylalkohol**

Dette lægemiddel indeholder 5 mg benzylalkohol for hver 0,5 ml. Benzylalkohol kan give allergiske reaktioner.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds:

- hvis du er gravid eller ammer.
- hvis du har en lever- eller nyresygdom.

Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobe sig i din krop og give bivirkninger (kaldet "metabolisk acidose").

### **Besremi indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du bruge Besremi**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosen vil blive indstillet af lægen, så den passer specielt til dig og din sygdom. Den normale startdosis af Besremi er 100 mikrogram hver anden uge. Din læge vil derefter øge dosen trinvis og vil muligvis justere dosen under behandlingen.

Din læge vil reducere startdosis til 50 mikrogram, hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Dette lægemiddel er til subkutan brug, hvilket betyder, at det skal injiceres i vævet under huden. Undgå at injicere i et område på kroppen, hvor huden er irriteret, rødlig, forslået, betændt eller arret. Hvis du selv injicerer dette lægemiddel, vil du få en grundig vejledning i, hvordan du klargør og injicerer det.

For at undgå overførsel af smitsomme sygdomme må du aldrig dele Besremi fyldt pen med nogen anden person, heller ikke selvom kanylen udskiftes.

**I brugsanvisningen finder du yderligere oplysninger om, hvordan du klargør og injicerer Besremi. Læs den, før du begynder at bruge Besremi.**

### **Hvis du har brugt for meget Besremi**

Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt.

### **Hvis du har glemt at bruge Besremi**

Du skal injicere dosen, så snart du husker det. Hvis der er gået mere end 2 dage, siden du glemte at tage dosen, skal du dog springe dosen over og injicere den næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvis du holder op med at bruge Besremi**



Du må ikke stoppe med at bruge Besremi, før du har talt med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger under behandlingen med Besremi:**

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- ændringer i dit hjerteslag (når hjertet slår meget hurtigt og ujævnt)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- selvmordsforsøg, selvmordstanker
- synstab, som kan skyldes blødning i nethinden (nethinden er det lysfølsomme lag i øjet) eller ophobning af fedt i eller under nethinden

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- synstab, som kan skyldes beskadigelse af nethinden (f.eks. blokering af blodkarrene i øjet) eller synsnerven

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- blindhed
- åndedrætsbesvær, herunder åndenød, hoste og brystmerter, som kan være forårsaget af lungeinfiltrater, pneumoni (lungebetændelse), pulmonal arteriel hypertension (højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne) og lungefibrose (en lungesygdom, hvor der dannes ar i lungevæv)

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke kendes (kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- nethindeløsning (du kan få øjenproblemer, herunder ændringer i synet)

#### **Andre bivirkninger**

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- fald i antallet af en type hvide blodlegemer (kaldet leukocytter) og i blodstørknende celler (kaldet blodplader)
- led- eller muskelsmerter
- influenzalignende symptomer, træthedsfølelse
- i blodprøver: stigning i et enzym kaldet gammaglutamyltransferase

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- infektion i luftvejene, løbende eller tilstoppet næse, svampeinfektioner, influenza
- fald i antallet eller størrelsen af røde blodlegemer
- stigning eller fald i skjoldbruskkirtlens aktivitet, stigning i thyroideastimulerende hormon, betændelse i skjoldbruskkirtlen
- stigning i triglycerider (en type fedtstof) i blodet, nedsat appetit
- aggressiv adfærd, depression, angst, problemer med at falde i søvn eller at sove, humørsvingninger, manglende fysisk energi eller motivation
- hovedpine, svimmelhed, nedsat følesans, søvnighed, snurren eller prikken og stikken i huden
- tørre øjne
- skade på kapillærene (meget små blodkar) i kroppen
- åndedrætsbesvær
- diarré, kvalme, mavesmerter eller ubehag i maven, forstoppelse, mundtørhed

- leversygdom, stigning i visse leverenzymmer (ses i blodprøver)
- kløe, hårtab, udslæt, hudrødme, psoriasis, tør og skællende hud, akne, fortykkelse af det ydre lag af huden, øget svedtendens
- en sygdom, som kaldes Sjögrens syndrom, hvor kroppens immunsystem angriber de kirtler, som producerer væske (såsom tåre- og spytkirtler), leddegigt, smerter i arme og ben, knoglesmerter, smertefuld pludselig spænding af en muskel
- feber, svaghed, kulderystelser, generelle helbredsproblemer, irritation eller rødme på injektionsstedet, vægttab
- i blodprøver: antistoffer, der produceres af kroppens immunsystem, forøgelse af et enzym kaldet laktat dehydrogenase

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- infektion og geninfektion med herpes, bakterieinfektioner
- stigning i antallet af blodplader
- autoimmun lidelse i skjoldbruskkirtlen, sarkoidose (områder med betændt væv i forskellige dele af kroppen)
- diabetes
- panikanfald, hallucinationer (ser, hører eller føler ting, der ikke er der), stress, nervøsitet, manglende interesse i aktiviteter, mareridt, irritabilitet, forvirring
- skader på nervesystemet, migræne, psykisk lidelse (helbredstilstand, som involverer ændringer i tankegang, følelser eller adfærd), visuelle eller sensoriske forstyrrelser, rystende hænder
- øjenubehag, øjenlågseksem
- høretab, ringen for ørerne (tinnitus), følelse af, at det hele drejer rundt (svimmelhed)
- hjertesygdomme såsom hjerteblok (en lidelse i hjertets elektriske aktivitet), blodpropper i hjertets blodkar, lækage fra aortaklappen
- forhøjet blodtryk, nedsat blodtilførsel til visse dele af kroppen, hæmatom (samling af blod under huden), rødmen
- betændelse i lungevæv, hoste, næseblod, ondt i halsen
- betændelse i maven, lidelse i bugvæggen, luft i tarmene, fordøjelsesbesvær, smerter ved synkning, blødende tandkød
- leverbetændelse, skader på leveren, forstørret lever
- følsomhed over for sollys, afskalning af huden, negleproblemer
- muskelsvaghed, nakkesmerter, lyskesmerter
- blærebetændelse, smertefuld vandladning, øget vandladningstrang, manglende vandladning
- seksuelle problemer
- smerte eller kløe på injektionsstedet, følsomhed over for vejrændringer
- ikke akut porfyri (en leversygdom, hvor stoffer kaldet porfyriner opbygges i huden og forårsager lokal hudskade, såsom udslæt, blærer, sår eller ubehag ved soleksponering)
- i blodprøver: forhøjet urinsyre, antistoffer som produceres af kroppens immunsystem mod røde blodlegemer

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- bipolare lidelser (humørsygdomme med episoder af tristhed og opstemthed), mani (ekstrem opstemthed eller overdreven entusiasme)
- kardiomyopati (sygdomme, som påvirker hjertemusklen), angina pectoris (alvorlige brystsmerter som følge af blokering af hjertets blodkar)
- leversvigt

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- idiopatisk eller trombotisk trombocytopenisk purpura (øget tendens til blå mærker, blødning, nedsat antal blodplader, blodmangel og ekstrem svaghed)
- myokardieiskæmi (nedsat blodgennemstrømning til hjertemusklen)

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en sjælden sygdom, der kan føre til synstab, høretab og tab af hudpigmentering), alvorlig allergisk reaktion

- misfarvning af huden
- tandkøds- og tandsygdomme, farveændring af tungen

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og den ydre æske efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Efter åbning: Den fyldte pen kan opbevares i maks. 30 dage i køleskabet (2 °C – 8 °C), når den opbevares med påsat penhætte og opbevares i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel må ikke bruges, hvis den fyldte pen ser beskadiget ud, opløsningen er grumset, indeholder partikler eller flager eller har nogen anden farve end farveløs til svagt gul.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Besremi indeholder:**

- Aktivt stof: ropeginterferon alfa-2b.  
Hver fyldt pen med 0,5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram ropeginterferon alfa-2b målt på proteinbasis, svarende til 500 mikrogram/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol, vandfrit natriumacetat, iseddikesyre og vand til injektionsvæsker. For benzylalkohol og natrium, se afsnit 2 "Besremi indeholder benzylalkohol" og "Besremi indeholder natrium".

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Besremi leveres som en injektionsvæske, opløsning (injektion) i en fyldt pen. Hver fyldt pen indeholder 0,5 ml opløsning. Det findes i pakninger, der indeholder:

- 1 fyldt pen og 2 injektionskanyler (type: mylife Clickfine 8 mm)
- 3 fyldte penne og 6 injektionskanyler (type: mylife Clickfine 8 mm)

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret .**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## Brugsanvisning

**Læs venligst denne indlægsseddel grundigt, inden du bruger Besremi 250 mikrogram fyldt pen. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.**

Lægen eller apotekspersonalet vil vise dig, hvordan du skal bruge pennen.

Besremi 250 mikrogram fyldt pen kan bruges til at injicere doser i intervallet 50 til 250 mikrogram.

Ved doser op til 100 mikrogram, kan den samme pen anvendes to gange. Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis du har brug for. Notér venligst dato og dosis for dine injektioner som anvist af din læge.

Hvis du har brug for en dosis på mere end 250 mikrogram, skal du bruge to fyldte penne med Besremi 250 mikrogram. Du skal benytte forskellige injektionssteder for hver af de to penne. Lægen eller apotekspersonalet vil forklare dig, hvordan du skal bruge de to penne.

Opbevar pennen i den ydre emballage i køleskabet.

Tag pennen ud af køleskabet 15 minutter før injektionen, så den når stuetemperatur.

Find et roligt og veloplyst område til at foretage injektionen.

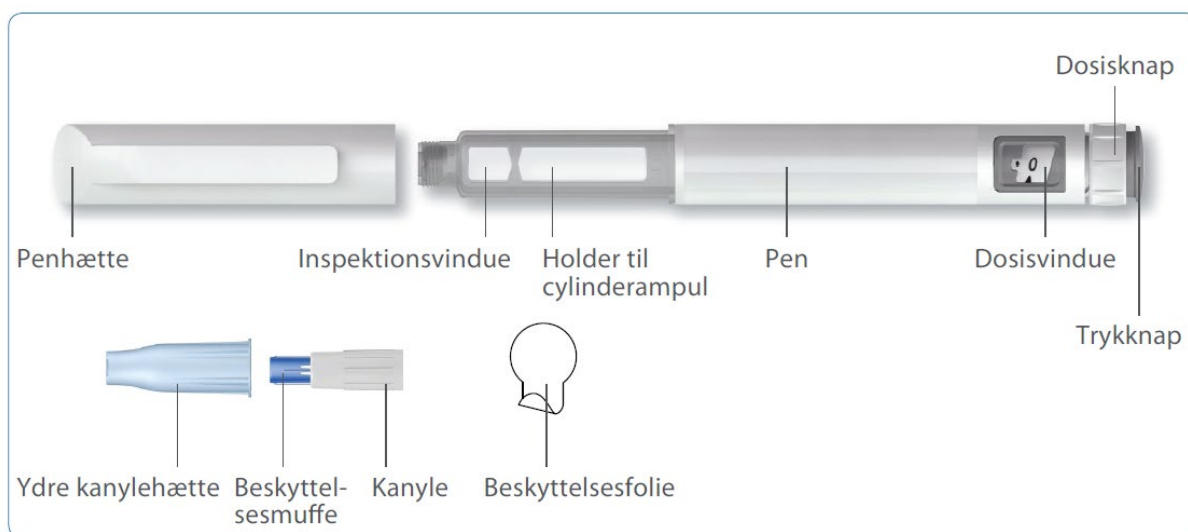
Du skal bruge følgende udstyr til injektionen:

- Besremi fyldt pen
- Kanyle (type: mylife Clickfine 8 mm)
- Alkoholserviet (medfølger ikke)
- Valgfrit: plaster (medfølger ikke)

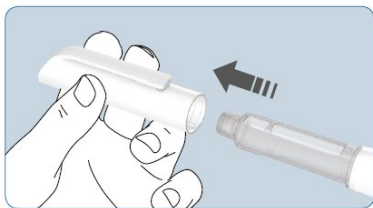
Besremi fyldt pen leveres med to eller seks kanyler (afhængigt af pakningsstørrelsen). Brug altid en ny kanyle til hver injektion.

Brug ikke pennen, hvis den er beskadiget. Hvis du på noget som helst tidspunkt under brug af pennen føler, at du muligvis har beskadiget den (f.eks. ved tab eller for voldsom håndtering), må du ikke fortsætte med at bruge pennen. Få fat i en ny pen og start forfra.

## Beskrivelse af Besremi 250 mikrogram fyldt pen

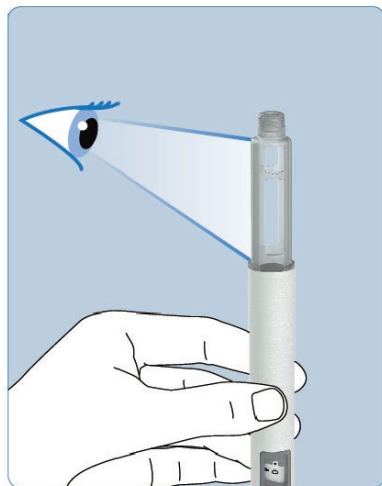


1



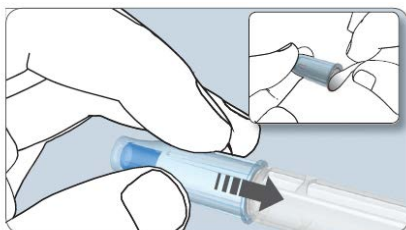
- Vask hænder, før du bruger Besremi.
- Kontrollér, at produktet ikke er udløbet.
- Tag hættten af pennen.

2



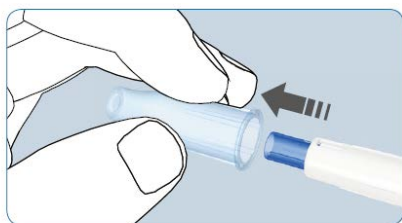
- Kontrollér opløsningen gennem inspektionsvinduerne på cylinderampulholderens sider.
- Brug ikke pennen, hvis opløsningen er grumset, indeholder partikler eller flager eller har nogen anden farve end farveløs til svagt gul.

3



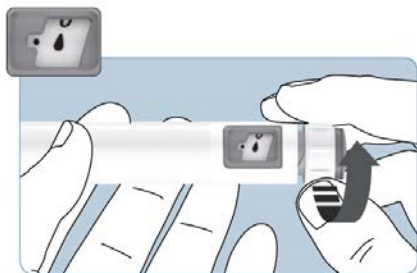
- Tag en ny kanyle, og tag beskyttelsesfolien af.
- Anbring kanylen sådan, at den ydre kanylehætte sidder lige og midt på pennen for at forhindre den i at bøje eller knække.
- Kontrollér, at den sidder godt fast.

4



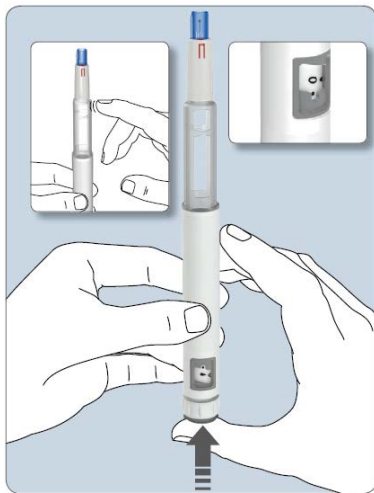
- Tag den ydre kanylehætte af kanylen.
- Undgå at sætte den ydre kanylehætte tilbage på kanylen, før du har injiceret lægemidlet. Undgå helt at berøre kanylespiden.
- Hvis du allerede har brugt din Besremi 250 mikrogram fyldt pen én gang før og bruger den igen, skal du fortsætte direkte med trin 7.
- Hvis du bruger denne pen for første gang, skal du fortsætte med klargøring af pennen i trin 5.

5



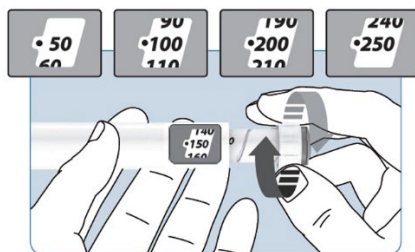
- Hvis du bruger denne pen for første gang, skal du klargøre pennen til injektion ved at dreje dosisknappen, indtil du ser ikonet med en dråbe og prikken i vinduet. Ikonet med en dråbe skal være på linje med prikken i dosisvinduet.

6



- Hold pennen med kanylen pegende opad, og sørg for, at dosisvinduet vender ind mod dig.
- Undgå at pege kanylen mod eget eller andres ansigt.
- Bank forsigtigt på pennen (cylinderampulholderen) med fingrene så alle eventuelle luftbobler stiger op mod toppen af cylinderampulholderen.
- Tryk på trykknappen med tommelfingeren, indtil markeringen "0" på linje med prikken i dosisvinduet.
- Du vil kunne se, at vinduet skifter mellem dråbeikonet og 0-mærket, og du vil høre et lille klik, når trykknappen bevæges.
- Du bør kunne se en dråbe væske komme til syne ved kanylespidsen.
- Hvis du ikke ser en dråbe ved kanylespidsen, skal du gentage trin 5 og 6 op til seks gange, indtil du ser dråben.
- Hvis du ikke ser dråben efter syvende gang, skal du bede lægen eller apotekspersonalet om hjælp.

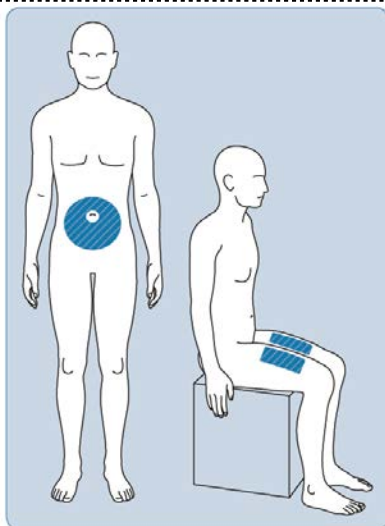
7



- Indstil den dosis, din læge har anbefalet ved at dreje dosisknappen, indtil den ordinerede dosis er synlig. Den valgte dosis skal flugte med prikken og dosisvinduet. Justér om nødvendigt dosen ved at dreje dosisknappen.
- Hvis du ikke er i stand til at indstille den ønskede dosis ved at dreje dosisknappen, er der muligvis ikke mere medicin tilbage i pennen. Undgå at anvende yderligere kraft.

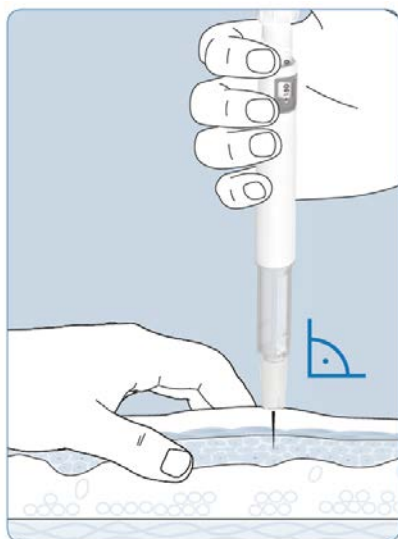
Tag i stedet en ny pen.

8



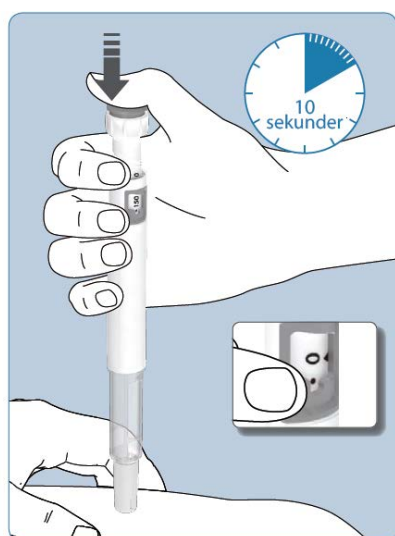
- Desinficer huden på injektionsstedet med en alkoholserviet før injektionen.
- Lad området tørre, før du injicerer lægemidlet.
- Du skal injicere lægemidlet subkutan (under huden). Din læge vil fortælle dig, hvor du skal injicere.
- Mulige injektionssteder er i maven (mere end fem centimeter fra navlen) eller i låret.
- Hvis der er behov for to penne, skal du bruge forskellige injektionssteder for hver pen (f.eks. højre og venstre side af maven eller højre og venstre lår).
- Du må ikke injicere i irriteret, rødlig, forslået, betændt eller arret hud på nogen måde.

9



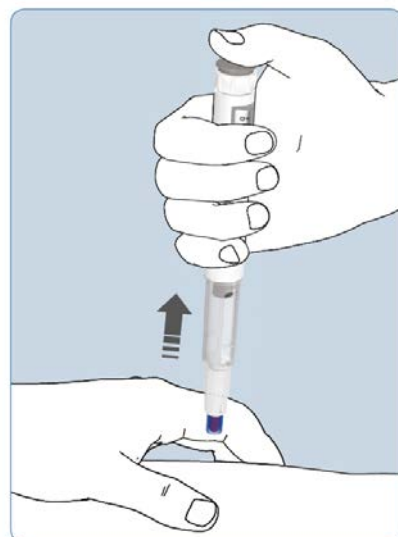
- Hold pennen således, at dosisvinduet og etiketten er synlige under injektionen.
- Brug tommelfingeren og pegefingeren til at knibe huden sammen.
- Stik kanylen ind med et blidt tryk med en vinkel på 90 grader, indtil den blå beskyttelsesmuffe på kanylen ikke længere er synlig.

10



- Pres trykknappen helt i bund, indtil markeringen "0" flugter med prikken i dosisvinduet.
- De lave kliklyde stopper, når injektionen er færdig.
- Hold trykknappen nede og vent mindst 10 sekunder, inden du fjerner kanylen. Pennen må ikke løftes eller bevæges under injektionen.

11



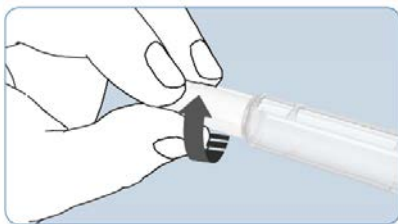
- Fjern forsigtigt kanylen fra huden.
- Hold injektionsstedet rent, indtil det lille stiksår er lukket. Sæt om nødvendigt et plaster på.

**Bemærk:**

- Den blå beskyttelsesmuffe låser automatisk, og den nu synlige røde låseindikator dækker kanylen for din egen sikkerheds skyld. Hvis det ikke er tilfældet, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet.
- Når du har fjernet kanylen kan der muligvis være en lille væskedråbe på din hud. Denne dråbe er normal og betyder ikke, at du har fået for lidt medicin.

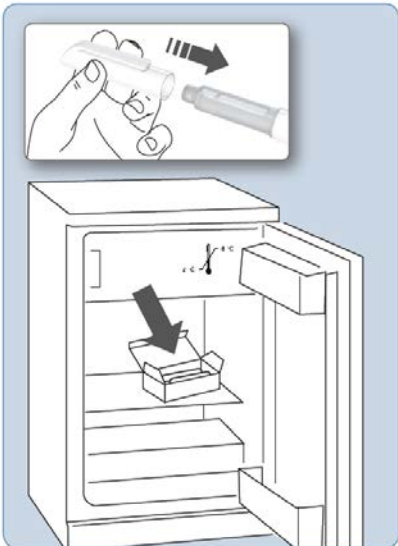


12



- Skru kanylen af og bortskaf den på korrekt vis.

13



- Sæt forsvarligt hættten tilbage på pennen.

**Genbrug af pennen:**

- Din læge vil fortælle dig, om du må bruge pennen igen til en anden injektion. Du skal i så fald komme pennen tilbage i yderemballagen og opbevare den i køleskabet indtil næste brug. Pennen må ikke bruges efter 30 dage.

**Bortskaffelse af pennen og kanylen:**

- Bortskaf pennen og kanylen efter brug i henhold til lokale retningslinjer eller som anvist af din læge eller apotekspersonalet.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Besremi 500 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen ropeginterferon alfa-2b**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidler til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Besremi
3. Sådan skal du bruge Besremi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Besremi indeholder det aktive stof ropeginterferon alfa-2b, som tilhører gruppen af lægemidler kaldet interferoner. Interferoner produceres af dit immunsystem for at blokere kræftcellernes vækst.

Besremi anvendes som monoterapi til behandling af polycytæmia vera hos voksne. Polycytæmia vera er en type kræft, hvor knoglemarven producerer for mange røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader (celler, som hjælper blodet med at størkne).

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Besremi**

##### **Brug ikke Besremi**

- hvis du er allergisk over for ropeginterferon alfa-2b eller et af de øvrige indholdsstoffer i Besremi (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en skjoldbruskkirtelsygdom, der ikke er kontrolleret med medicin.
- hvis du har eller har haft alvorlige psykiske lidelser (såsom depression eller selvmordstanker, eller hvis du har forsøgt at begå selvmord).
- hvis du for nylig har haft alvorlige hjerteproblemer (såsom hjerteanfald eller slagtilfælde).
- hvis du har eller har haft en autoimmun sygdom (såsom leddegigt, psoriasis eller inflammatorisk tarmsygdom).
- hvis du har fået en organtransplantation, og du tager lægemidler, der undertrykker dit immunforsvar.
- hvis du tager telbivudin (et lægemiddel, der anvendes til behandling af hepatitis B infektion).
- hvis du har fremskreden, ukontrolleret leversygdom.
- hvis du har alvorlig nyresygdom (hvor din nyrefunktion er på mindre end 15 % af den normale funktionsevne).

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Besremi:

- hvis du har en skjoldbruskkirtelsygdom.
- hvis du har diabetes eller højt blodtryk. Din læge kan bede dig om at få foretaget en øjenundersøgelse.
- hvis du har leverproblemer. Hvis du er i langtidsbehandling med Besremi, vil du regelmæssigt få taget blodprøver for at kontrollere, hvordan din lever fungerer.
- hvis du har nyreproblemer.
- hvis du har psoriasis eller andre hudproblemer, fordi de kan blive værre under behandling med Besremi.

Når du er påbegyndt behandling med Besremi, skal du tale med lægen:

- hvis du udvikler symptomer på depression (såsom følelser af tristhed, modløshed og selvmordstanker).
- hvis du udvikler tegn på en alvorlig allergisk reaktion (såsom åndedrætsbesvær, hvæsen eller nældefeber), mens du bruger Besremi, skal du straks søge lægehjælp.
- hvis du udvikler symptomer på forkølelse eller anden luftvejssygdom (såsom åndedrætsbesvær, hoste, feber og brystmerter).
- hvis dit syn ændrer sig, skal du fortælle det til lægen og straks have foretaget en øjenundersøgelse. Der kan opstå alvorlige øjenproblemer under behandling med Besremi. Din læge vil normalt undersøge dit syn, før du starter behandlingen. Hvis du har helbredsproblemer, som kan medføre øjenproblemer, såsom diabetes eller forhøjet blodtryk, bør lægen ligeledes kontrollere dit syn under behandlingen. Hvis dit syn forværres, vil lægen muligvis beslutte at stoppe behandlingen.

Behandling med interferon kan medføre tand- og tandkødssygdomme, som kan medføre tab af tænder. Derudover kan mundtørhed beskadige tænderne og mundens slimhinde under langtidsbehandling med Besremi. Du bør børste tænder grundigt to gange dagligt og gå til regelmæssige tandeftersyn.

Det vil tage noget tid, før du opnår din individuelle optimale dosis Besremi. Din læge vil afgøre, om det er nødvendigt at behandle dig med et andet lægemiddel for at få en tidlig reduktion af antallet af dine blodlegemer for at forhindre blodpropper og blødning.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge, fordi der ikke findes oplysninger om brugen af Besremi til denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Besremi**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre **lægemidler**, for nylig har taget andre **lægemidler** eller planlægger at tage andre **lægemidler**.

Hvis du tager telbivudin (til behandling af hepatitis B), må du ikke tage Besremi, da kombinationen af disse lægemidler øger risikoen for perifer neuropati (følelsesløshed, prikkende eller brændende fornemmelser i arme og ben). Fortæl det til lægen, hvis du bliver behandlet med telbivudin.

Fortæl det især til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- theophyllin (et lægemiddel til behandling af luftvejssygdomme såsom astma)
- metadon (et lægemiddel til behandling af smerter eller narkotikaafhængighed)
- vortioxetin eller risperidon (lægemidler til behandling af psykiske lidelser)
- lægemidler mod kræft, såsom dem, der stopper eller bremser væksten af bloddannende celler i knoglemarven (f.eks. hydroxycarbamid)
- lægemidler, der virker på centralnervesystemet for at lindre smerte, hjælpe dig med at sove eller har en beroligende virkning (f.eks. morfin, midazolam)

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

Besremis virkning under graviditet er ikke kendt. Brug af Besremi anbefales ikke under graviditet. Hvis du er en kvinde og kan få børn, vil lægen tale med dig om, hvorvidt du bør anvende effektiv prævention under behandlingen med Besremi.

#### Amning

Det vides ikke, om Besremi udskilles i modermælk. Din læge vil beslutte, om du skal stoppe med at amme, mens du tager dette lægemiddel.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du må ikke føre motorkøretøj bil eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, søvnig eller forvirret, mens du tager Besremi.

#### **Besremi indeholder benzylalkohol**

Dette lægemiddel indeholder 5 mg benzylalkohol for hver 0,5 ml. Benzylalkohol kan give allergiske reaktioner.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds:

- hvis du er gravid eller ammer.
- hvis du har en lever- eller nyresygdom.

Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobe sig i din krop og give bivirkninger (kaldet "metabolisk acidose").

#### **Besremi indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **3. Sådan skal du bruge Besremi**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosen vil blive indstillet af lægen, så den passer specielt til dig og din sygdom. Den normale startdosis af Besremi er 100 mikrogram hver anden uge. Din læge vil derefter øge dosen trinvist og vil muligvis justere dosen under behandlingen.

Din læge vil reducere startdosis til 50 mikrogram, hvis du har alvorlige nyreproblemer.

Dette lægemiddel er til subkutan brug, hvilket betyder, at det skal injiceres i vævet under huden. Undgå at injicere i et område på kroppen, hvor huden er irriteret, rødlig, forslået, betændt eller arret. Hvis du selv injicerer dette lægemiddel, vil du få en grundig vejledning i, hvordan du klargør og injicerer det.

For at undgå overførsel af smitsomme sygdomme må du aldrig dele Besremi fyldt pen med nogen anden person, heller ikke selvom kanylen udskiftes.

**I brugsanvisningen finder du yderligere oplysninger om, hvordan du klargør og injicerer Besremi. Læs den, før du begynder at bruge Besremi.**

#### **Hvis du har brugt for meget Besremi**

Fortæl det til lægen så hurtigt som muligt.

#### **Hvis du har glemt at bruge Besremi**

Du skal injicere dosen, så snart du husker det. Hvis der er gået mere end 2 dage, siden du glemte at tage dosen, skal du dog springe dosen over og injicere den næste dosis som planlagt. Du må ikke tage

en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvis du holder op med at bruge Besremi**

Du må ikke stoppe med at bruge Besremi, før du har talt med din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger under behandlingen med Besremi:**

#### Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- ændringer i dit hjerteslag (når hjertet slår meget hurtigt og ujævnt)

#### Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- selvmordsforsøg, selvmordstanker
- synstab, som kan skyldes blødning i nethinden (nethinden er det lysfølsomme lag i øjet) eller ophobning af fedt i eller under nethinden

#### Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- synstab, som kan skyldes beskadigelse af nethinden (f.eks. blokering af blodkarrene i øjet) eller synsnerven

#### Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- blindhed
- åndedrætsbesvær, herunder åndenød, hoste og brystmerter, som kan være forårsaget af lungeinfiltrater, pneumoni (lungebetændelse), pulmonal arteriel hypertension (højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne) og lungefibrose (en lungesygdom, hvor der dannes ar i lungevæv)

#### Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke kendes (kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- nethindeløsning (du kan få øjenproblemer, herunder ændringer i synet)

### **Andre bivirkninger**

#### Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- fald i antallet af en type hvide blodlegemer (kaldet leukocytter) og i blodstørknende celler (kaldet blodplader)
- led- eller muskelsmerter
- influenzalignende symptomer, træthedsfølelse
- i blodprøver: stigning i et enzym kaldet gammaglutamyltransferase

#### Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- infektion i luftvejene, løbende eller tilstoppet næse, svampeinfektioner, influenza
- fald i antallet eller størrelsen af røde blodlegemer
- stigning eller fald i skjoldbruskkirtlens aktivitet, stigning i thyroideastimulerende hormon, betændelse i skjoldbruskkirtlen
- stigning i triglycerider (en type fedtstof) i blodet, nedsat appetit
- aggressiv adfærd, depression, angst, problemer med at falde i søvn eller at sove, humørsvingninger, manglende fysisk energi eller motivation
- hovedpine, svimmelhed, nedsat følesans, søvnighed, snurren eller prikken og stikken i huden

- tørre øjne
- skade på kapillærerne (meget små blodkar) i kroppen
- åndedrætsbesvær
- diarré, kvalme, mavesmerter eller ubehag i maven, forstoppelse, mundtørhed
- leversygdom, stigning i visse leverenzymmer (ses i blodprøver)
- kløe, hårtab, udslæt, hudrødme, psoriasis, tør og skællende hud, akne, fortykkelse af det ydre lag af huden, øget svedtendens
- en sygdom, som kaldes Sjögrens syndrom, hvor kroppens immunsystem angriber de kirtler, som producerer væske (såsom tåre- og spytkirtler), leddegigt, smerter i arme og ben, knoglesmerter, smertefuld pludselig spænding af en muskel
- feber, svaghed, kulderystelser, generelle helbredsproblemer, irritation eller rødme på injektionsstedet, vægttab
- i blodprøver: antistoffer, der produceres af kroppens immunsystem, forøgelse af et enzym kaldet laktat dehydrogenase

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- infektion og geninfektion med herpes, bakterieinfektioner
- stigning i antallet af blodplader
- autoimmun lidelse i skjoldbruskkirtlen, sarkoidose (områder med betændt væv i forskellige dele af kroppen)
- diabetes
- panikanfald, hallucinationer (ser, hører eller føler ting, der ikke er der), stress, nervøsitet, manglende interesse i aktiviteter, mareridt, irritabilitet, forvirring
- skader på nervesystemet, migræne, psykisk lidelse (helbredstilstand, som involverer ændringer i tankegang, følelser eller adfærd), visuelle eller sensoriske forstyrrelser, rystende hænder
- øjenubehag, øjenlågseksem
- høretab, ringen for ørerne (tinnitus), følelse af, at det hele drejer rundt (svimmelhed)
- hjertesygdomme såsom hjerteblok (en lidelse i hjertets elektriske aktivitet), blodpropper i hjertets blodkar, lækage fra aortaklappen
- forhøjet blodtryk, nedsat blodtilførsel til visse dele af kroppen, hæmatom (samling af blod under huden), rødmen
- betændelse i lungevæv, hoste, næseblod, ondt i halsen
- betændelse i maven, lidelse i bugvæggen, luft i tarmene, fordøjelsesbesvær, smerter ved synkning, blødende tandkød
- leverbetændelse, skader på leveren, forstørret lever
- følsomhed over for sollys, afskalning af huden, negleproblemer
- muskelsvaghed, nakkesmerter, lyskesmerter
- blærebetændelse, smertefuld vandladning, øget vandladningstrang, manglende vandladning
- seksuelle problemer
- smerte eller kløe på injektionsstedet, følsomhed over for vejrændringer
- 
- ikke akut porfyri (en leversygdom, hvor stoffer kaldet porfyriner opbygges i huden og forårsager lokal hudskade, såsom udslæt, blærer, sår eller ubehag ved solesponering)
- i blodprøver: forhøjet urinsyre, antistoffer som produceres af kroppens immunsystem mod røde blodlegemer

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- bipolare lidelser (humørsygdomme med episoder af tristhed og opstemthed), mani (ekstrem opstemthed eller overdreven entusiasme)
- kardiomyopati (sygdomme, som påvirker hjertemusklen), angina pectoris (alvorlige brystsmertter som følge af blokering af hjertets blodkar)
- leversvigt

Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- idiopatisk eller trombotisk trombocytopenisk purpura (øget tendens til blå mærker, blødning, nedsat antal blodplader, blodmangel og ekstrem svaghed)

- myokardieiskæmi (nedsat blodgennemstrømning til hjertemusklen)

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt (kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data):

- Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en sjælden sygdom, der kan føre til synstab, høretab og tab af hudpigmentering), alvorlig allergisk reaktion
- misfarvning af huden
- tandkøds- og tandsygdomme, farveændring af tungen

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Efter åbning: Den fyldte pen kan opbevares i maks. 30 dage i køleskabet (2 °C – 8 °C), når den opbevares med påsat penhætte og opbevares i den ydre emballage for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel må ikke bruges, hvis den fyldte pen ser beskadiget ud, opløsningen er grumset, indeholder partikler eller flager eller har nogen anden farve end farveløs til svagt gul.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe **lægemiddelrester**. Af hensyn til miljøet må du ikke smide **lægemiddelrester** i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Besremi indeholder:**

- Aktivt stof: ropeginterferon alfa-2b.  
Hver fyldt pen med 0,5 ml opløsning indeholder 500 mikrogram ropeginterferon alfa-2b målt på proteinbasis, svarende til 1.000 mikrogram/ml.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, polysorbat 80, benzylalkohol, vandfrit natriumacetat, iseddikesyre og vand til injektionsvæsker. For benzylalkohol og natrium, se afsnit 2 "Besremi indeholder benzylalkohol" og "Besremi indeholder natrium".

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Besremi leveres som en injektionsvæske, opløsning (injektion) i en fyldt pen. Hver fyldt pen indeholder 0,5 ml opløsning. Det findes i pakninger, der indeholder:

- 1 fyldt pen og 2 injektionskanyler

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret .**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

---



## Brugsanvisning

**Læs venligst denne indlægsseddel grundigt, inden du bruger Besremi 500 mikrogram fyldt pen. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.**

Lægen eller apotekspersonalet vil vise dig, hvordan du skal bruge pennen.

Besremi 500 mikrogram fyldt pen kan bruges til at injicere doser på 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 og 500 mikrogram. Ved doser op til 250 mikrogram, kan den samme pen anvendes to gange. Din læge vil fortælle dig, hvilken dosis du har brug for. Notér venligst dato og dosis for dine injektioner som anvist af din læge.

Opbevar pennen i den ydre emballage i køleskabet.

Tag pennen ud af køleskabet 15 minutter før injektionen, så den når stuetemperatur.

Find et roligt og veloplyst område til at foretage injektionen.

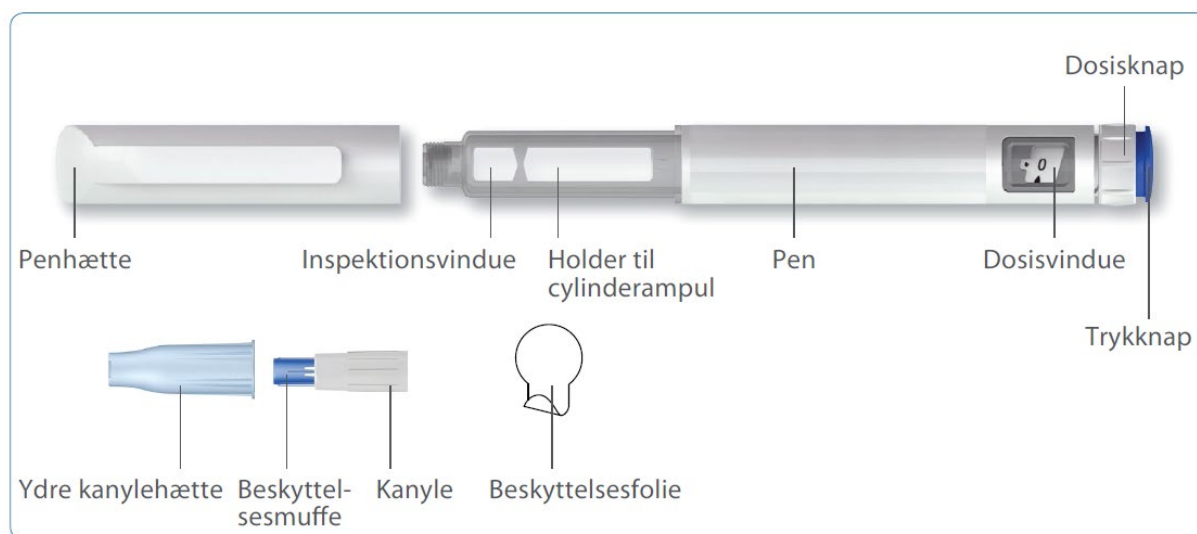
Du skal bruge følgende udstyr til injektionen:

- Besremi fyldt pen
- Kanyle (type: mylife Clickfine 8 mm)
- Alkoholserviet (medfølger ikke)
- Valgfrit: plaster (medfølger ikke)

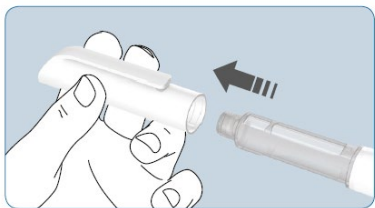
Besremi fyldt pen leveres med to kanyler. Brug altid en ny kanyle til hver injektion.

Brug ikke pennen, hvis den er beskadiget. Hvis du på noget som helst tidspunkt under brug af pennen føler, at du muligvis har beskadiget den (f.eks. ved tab eller for voldsom håndtering), må du ikke bruge pennen. Få fat i en ny pen og start forfra.

## Beskrivelse af Besremi 500 mikrogram fyldt pen

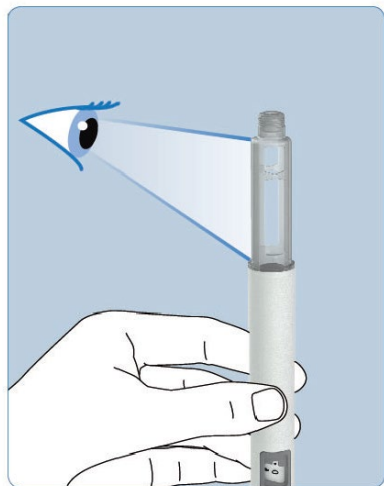


1



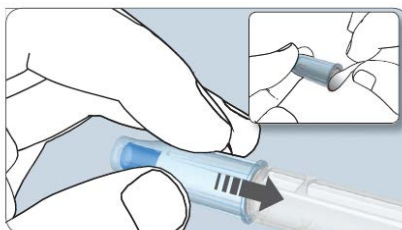
- Vask hænder, før du bruger Besremi.
- Kontrollér, at produktet ikke er udløbet.
- Tag hættten af pennen.

2



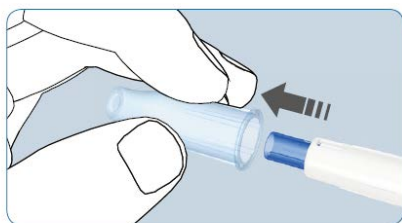
- Kontrollér opløsningen gennem inspektionsvinduerne på cylinderampulholderens sider.
- Brug ikke pennen, hvis opløsningen er grumset, indeholder partikler eller flager eller har nogen anden farve end farveløs til svagt gul.

3



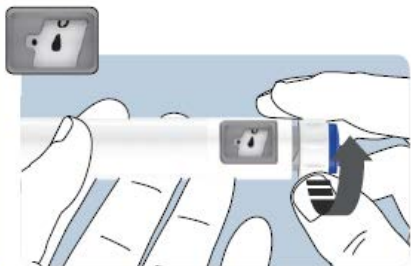
- Tag en ny kanyle, og tag beskyttelsesfolien af.
- Anbring kanylen sådan, at den ydre kanylehætte sidder lige og midt på pennen for at forhindre den i at bøje eller knække.
- Kontrollér, at den sidder godt fast.

4



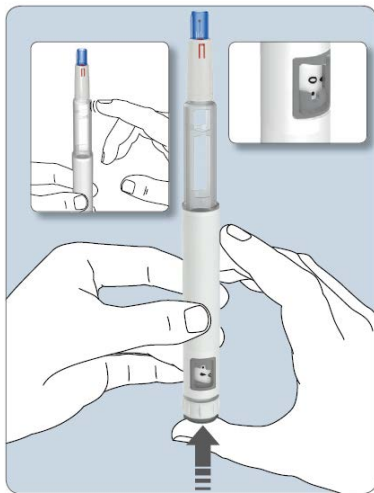
- Tag den ydre kanylehætte af kanylen.
- Undgå at sætte den ydre kanylehætte tilbage på kanylen, før du har injiceret lægemidlet.
- Undgå helt at berøre kanylespiden.
- Hvis du allerede har brugt din Besremi 500 mikrogram fyldt pen én gang før, skal du fortsætte direkte med trin 7.
- Hvis du bruger denne pen for første gang, skal du fortsætte med klargøring af pennen i trin 5.

5



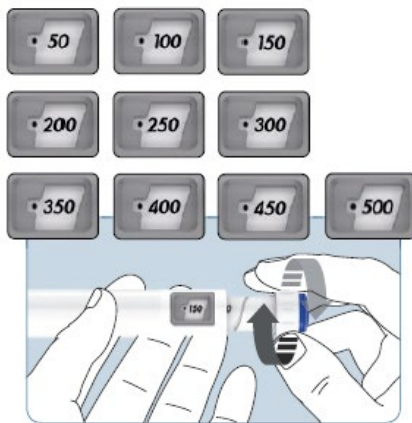
- Hvis du bruger denne pen for første gang, skal du klargøre pennen til injektion ved at dreje dosisknappen, indtil du ser ikonet med en dråbe og prikken i vinduet. Ikonet med en dråbe skal være på linje med prikken i dosisvinduet.

6



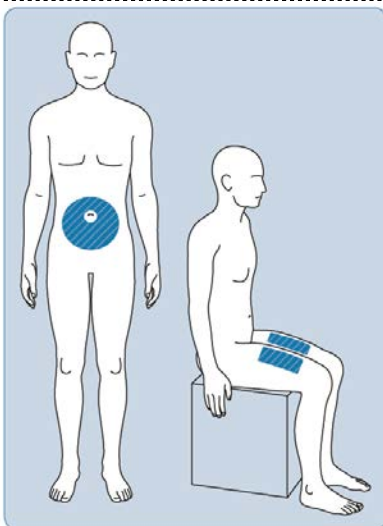
- Hold pennen med kanylen pegende opad, og sørg for at dosisvinduet vender mod dig.
- Undgå at pege kanylen mod eget eller andres ansigt.
- Bank forsigtigt på pennen (cylinderampulholderen) med fingrene så alle eventuelle luftbobler stiger op mod toppen af cylinderampulholderen.
- Tryk på trykknappen med tommelfingeren, indtil markeringen "0" på linje med prikken i dosisvinduet.
- Du vil kunne se, at vinduet skifter mellem dråbeikonet og 0-mærket, og du vil høre små klik, når trykknappen bevæges.
- Du bør kunne se en dråbe væske komme til syne ved kanylespidsen.
- Hvis du ikke ser en dråbe ved kanylespidsen, skal du gentage trin 5 og 6 op til seks gange, indtil du ser dråben.
- Hvis du ikke ser dråben efter syvende gang, skal du bede lægen eller apotekspersonalet om hjælp.

7



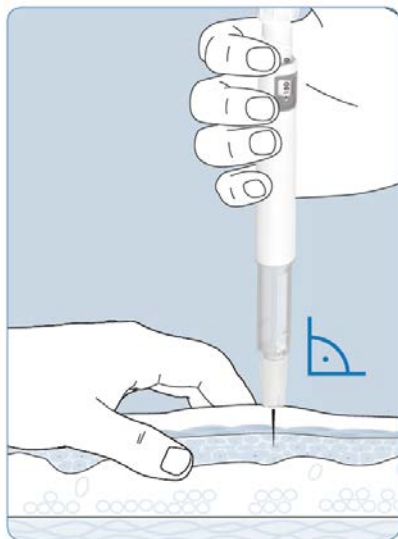
- Indstil den dosis, din læge har anbefalet ved at dreje dosisknappen, indtil den ordinerede dosis er synlig. Den valgte dosis skal flugte med prikken og dosisvinduet. Justér om nødvendigt dosen ved at dreje dosisknappen.
- Hvis du ikke er i stand til at indstille den ønskede dosis ved at dreje dosisknappen, er der muligvis ikke mere medicin tilbage i pennen. Undgå at anvende yderligere kraft. Tag i stedet en ny pen.

8



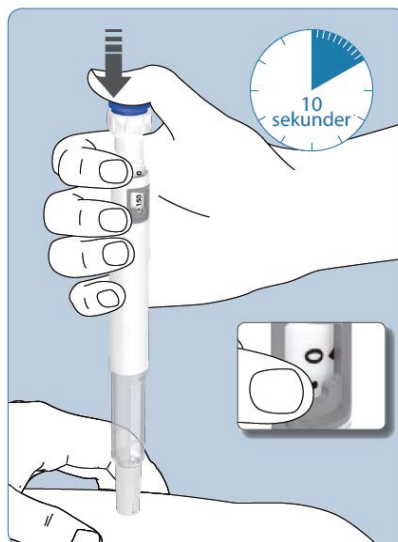
- Desinficer huden på injektionsstedet med en alkoholserviet før injektionen.
- Lad området tørre, før du injicerer lægemidlet.
- Du skal injicere lægemidlet subkutan (under huden). Din læge vil fortælle dig, hvor du skal injicere.
- Mulige injektionssteder er i maven (mere end fem centimeter fra navlen) eller i låret.
- Hvis der er behov for to penne, skal du bruge forskellige injektionssteder for hver pen (f.eks. højre og venstre side af maven eller højre og venstre lår).
- Du må ikke injicere i irriteret, rødlig, forslået, betændt eller arret hud på nogen måde.

9



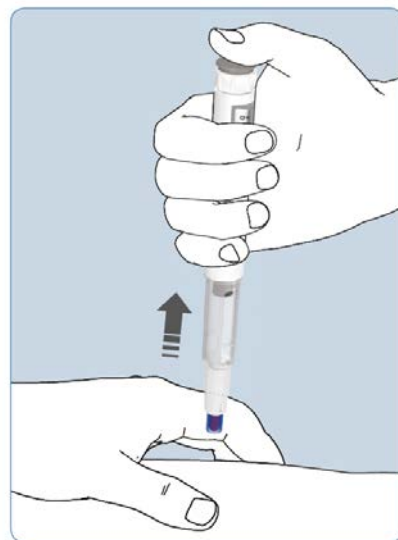
- Hold pennen således, at dosisvinduet og etiketten er synlige under injektionen.
- Brug tommelfingeren og pegefingeren til at knibe huden sammen.
- Stik kanylen ind med et blidt tryk med en vinkel på 90 grader, indtil den blå beskyttelsesmuffe på kanylen ikke længere er synlig.

10



- Pres trykknappen helt i bund, indtil markeringen "0" flugter med prikken i dosisvinduet.
- De lave kliklyde stopper, når injektionen er færdig.
- Hold trykknappen nede og vent mindst 10 sekunder, inden du fjerner kanylen. Pennen må ikke løftes eller bevæges under injektionen.

11



- Fjern forsigtigt kanylen fra huden.
- Hold injektionsstedet rent, indtil det lille stiksår er lukket. Sæt om nødvendigt et plaster på.

**Bemærk:**

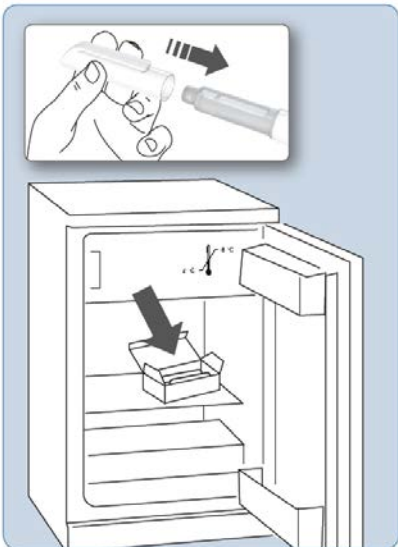
- Den blå beskyttelsesmuffe låser automatisk, og den nu synlige røde låseindikator dækker kanylen for din egen sikkerheds skyld. Hvis det ikke er tilfældet, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet.
- Når du har fjernet kanylen, kan der muligvis være en lille væskedråbe på din hud. Denne dråbe er normal og betyder ikke, at du har fået for lidt medicin.

12



- Skru kanylen af og bortskaf den på korrekt vis.

13



- Sæt forsvarligt hættten tilbage på pennen.

**Genbrug af pennen:**

- Din læge vil fortælle dig, om du må bruge pennen igen til en anden injektion. Du skal i så fald sætte pennen tilbage i yderemballagen og opbevare den i køleskabet indtil næste brug. Pennen må ikke bruges efter 30 dage.

**Bortskaffelse af pennen og kanylen:**

- Bortskaf pennen og kanylen efter brug i henhold til lokale retningslinjer eller som anvist af din læge eller apotekspersonalet.