

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

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

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

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

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

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Fertigpen enthält 10 mg Benzylalkohol pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen (Injektion).

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Titrationphase

Die Dosis wird individuell gesteigert, wobei die empfohlene Anfangsdosis 100 Mikrogramm (bzw. 50 Mikrogramm bei Patienten unter einer anderen zytoreduktiven Therapie) beträgt. Die Dosis sollte schrittweise alle zwei Wochen um 50 Mikrogramm erhöht werden (parallel sollte, soweit möglich, die schrittweise Reduktion der anderen zytoreduktiven Therapie erfolgen), bis

eine Stabilisierung der hämatologischen Parameter erzielt wird (Hämatokrit < 45 %, Thrombozyten < 400 × 10⁹/l und Leukozyten < 10 × 10⁹/l). Die maximale empfohlene Einzeldosis beträgt 500 Mikrogramm alle zwei Wochen. Eine Phlebotomie kann als Notfallmaßnahme zur Normalisierung der erhöhten Blutviskosität erforderlich werden.

Erhaltungphase

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

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

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

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

Niereninsuffizienz

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

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

< 15 ml/min) ist Roppeginterferon alfa-2b kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

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

Adipöse oder untergewichtige Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Dosistitutionsphase

Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung von Ropeginterferon alfa-2b in der Titrationsphase (siehe Abschnitt 4.2) ist die Dauer bis zum Erreichen der individuellen Optimaldosis länger als bei Hydroxycarbamid. In einer klinischen Studie zur Polycythaemia vera war das Ende der individuellen Titrationsphase mit Ropeginterferon alfa-2b nach einer etwa 3,7-monatigen Behandlung erreicht, mit Hydroxycarbamid dagegen bereits nach einer etwa 2,6-monatigen Behandlung. Bei Patienten, deren erhöhte Blutzellzahl zur Vermeidung von Thrombosen oder Blutungen rasch gesenkt werden muss, sind daher möglicherweise andere Arzneimittel (z. B. Hydroxycarbamid) vorzuziehen.

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

Endokrines System

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

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

Zentrales Nervensystem (ZNS)

Bei einigen Patienten wurden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms während der Behandlung mit Ropeginterferon

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

Kardiovaskuläres System

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

Respiratorisches System

Atemwegserkrankungen wie Lungeninfiltration, Pneumonitis, Pneumonie oder pulmonal-arterielle Hypertonie wurden in seltenen Fällen bei Patienten unter Therapie mit Interferon alfa festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen respiratorische Symptome auftreten, sollten engmaschig überwacht werden und die Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b muss, falls erforderlich, abgebrochen werden.

Visuelles System

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

Akute Hypersensitivität

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

Leberfunktion

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

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

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

Nierenfunktion

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

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, wurden bei anderen Arzneimitteln mit Interferon alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich könnte Mundtrockenheit während einer Langzeitbehandlung mit Ropeginterferon alfa-2b eine schädigende Wirkung auf Zähne und Mundschleimhaut haben. Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßig zu zahnärztlichen Untersuchungen gehen.

Hauterkrankungen

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

Sonstige Bestandteile

Besremi enthält Benzylalkohol.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeptiva bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Besremi hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Be-

diene von Maschinen. Patienten, bei denen während der Therapie mit Besremi Schwindel, Somnolenz oder Halluzinationen (siehe Abschnitt 4.8) auftreten, dürfen nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien zu Ropeginterferon alfa-2b mit 178 erwachsenen Patienten mit Polycythaemia vera berichtet. Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$) oder unbekannte Häufigkeit (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Häufigste Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen (einschließlich Fallzahl, Inzidenzrate, Schweregrad, Notwendigkeit für Dosisanpassung und Ausgang), die im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms zu Ropeginterferon alfa-2b berichtet wurden, sind in Tabelle 1 auf Seite 5 zusammengefasst.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

ZNS

Im klinischen Entwicklungsprogramm von Ropeginterferon alfa-2b traten zwei Fälle schwerer Depression auf (1,1%; Inzidenzrate: 0,4 Ereignisse/100 Patienten pro Jahr). Nach dauerhaftem Absetzen des Arzneimittels sind die Patienten vollständig genesen. Ein Patient, bei dem eine schwerwiegende, akute Belastungsstörung mit mode-

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>häufig</i>	Atemwegsinfektion, Grippe, Rhinitis, Pilzinfektion der Haut
	<i>gelegentlich</i>	Oraler Herpes, Herpes Zoster, orale Candidiasis, Sinusitis, ösophageale Candidiasis, vulvovaginale Mykose, Hordeolum, Onychomykose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>sehr häufig</i>	Leukopenie, Thrombozytopenie
	<i>häufig</i>	Panzytopenie, Neutropenie, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>gelegentlich</i>	Sarkoidose [#]
	<i>sehr selten</i>	idiopathische oder thrombotische thrombozytopenische Purpura [#]
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Vogt-Koyanagi-Harada-Erkrankung [#] , akute Überempfindlichkeitsreaktionen ^{***}
Endokrine Erkrankungen	<i>häufig</i>	Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyroiditis
	<i>gelegentlich</i>	Morbus Basedow, Diabetes mellitus [#]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>häufig</i>	Hypertriglyzeridämie, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	<i>häufig</i>	Depression, Aggression [#] , Insomnie, Angststörung, veränderte Stimmung, Stimmungsschwankungen, Gemütskrankungen
	<i>gelegentlich</i>	Suizidversuch [#] , Suizidgedanken [#] , Zustand der Verwirrtheit [#] , akute Belastungsstörung, Halluzinationen, emotionale Belastung, Nervosität, Alpträume, Reizbarkeit
	<i>selten</i>	bipolare Störung [#] , Manie [#]
Erkrankungen des Nervensystems	<i>häufig</i>	Kopfschmerzen, Schwindel, Hypästhesie, Somnolenz, Parästhesie
	<i>gelegentlich</i>	Polyneuropathie, periphere motorische Neuropathie, Radikulopathie, Migräne, Veränderung des geistigen Zustands, Tremor, Aura
Augenerkrankungen	<i>häufig</i>	trockenes Auge
	<i>gelegentlich</i>	retinale Blutungen [#] , retinale Exsudate [#] , Sehstörungen, reduzierte Sehkraft, verschwommenes Sehen, Augenbeschwerden, Ekzem am Augenlid
	<i>selten</i>	Retinopathie [#] , Optikusneuropathie [#] , arterieller retinaler Gefäßverschluss [#] , venöser retinaler Gefäßverschluss [#]
	<i>sehr selten</i>	Erbblindung [#]
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Retinaablösung [#]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>gelegentlich</i>	Taubheit, Tinnitus, Vertigo
Herzkrankungen	<i>häufig</i>	Vorhofflimmern
	<i>gelegentlich</i>	Myokardinfarkt [#] , atrioventrikulärer Block, intrakardialer Thrombus, Aortenklappeninsuffizienz, kardiovaskuläre Störung
	<i>selten</i>	Kardiomyopathie [#] , Angina pectoris [#]
	<i>sehr selten</i>	myokardiale Ischämie [#]
Gefäßerkrankungen	<i>häufig</i>	Mikroangiopathie
	<i>gelegentlich</i>	Raynaud-Phänomen, Hypertonie, Hämatom, Wärmegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>häufig</i>	Dyspnoe
	<i>gelegentlich</i>	Pneumonitis, Husten, Epistaxis, Reizung im Hals
	<i>sehr selten</i>	Lungeninfiltration [#]
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Lungenfibrose [#] , Pneumonie [#] , pulmonal-arterielle Hypertonie ^{**}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>häufig</i>	Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Obstipation, abdominale Distension, Mundtrockenheit
	<i>gelegentlich</i>	Gastritis, Erkrankung der Abdominalwand, Flatulenz, häufige Darmentleerungen, Odynophagie, Zahnfleischbluten
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Zahnerkrankung [#] , Zahnfleischerkrankung [#]
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>sehr häufig</i>	erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
	<i>häufig</i>	Lebererkrankung, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase im Blut erhöht
	<i>gelegentlich</i>	Hepatotoxizität, toxische Hepatitis, Hepatomegalie, nicht akute Porphyrurie
	<i>selten</i>	Leberinsuffizienz [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>häufig</i>	Pruritus, Alopezie, Hautausschlag, Erythem, Psoriasis, Xerodermie, akneiforme Dermatitis, Hyperkeratose, Hyperhidrose, trockene Haut
	<i>gelegentlich</i>	Photosensibilisierungsreaktion, Exfoliation der Haut, Nagel-Dystrophie
	<i>unbekannte Häufigkeit</i>	Depigmentierung der Haut [#]

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>sehr häufig</i>	Arthralgie, Myalgie
	<i>häufig</i>	Sjögren-Syndrom, Arthritis, Schmerzen in Extremitäten, Muskel-Skelett-Schmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen
	<i>gelegentlich</i>	Muskelschwäche, Nackenschmerzen, Schmerzen in der Leistengegend
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>gelegentlich</i>	hämorrhagische Zystitis, Dysurie, imperativer Harndrang, Harnverhalt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<i>gelegentlich</i>	erektile Dysfunktion, Hämatospermie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>sehr häufig</i>	grippale Erkrankung, Fatigue
	<i>häufig</i>	Pyrexie, Reaktion an der Injektionsstelle, Asthenie, Schüttelfrost, Verschlechterung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands, Erythem an der Injektionsstelle
	<i>gelegentlich</i>	Schmerzen an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Wetterfühligkeit
	<i>unbekannte Häufigkeit:</i>	Hyperpigmentierung der Zunge [#]
Untersuchungen	<i>häufig</i>	Schilddrüsen-Antikörper positiv, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) im Blut erhöht, erhöhte Körpertemperatur, antinukleäre Antikörper positiv, Lactatdehydrogenase im Blut erhöht, Gewichtsverlust
	<i>gelegentlich</i>	Thrombozytenzahl erhöht, Harnsäure im Blut erhöht, positiver Coombs-Test

[#] Berichtet als Nebenwirkung während der Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Interferon alfa enthalten.
^{*} Pflichtangabe für alle Arzneimittel, die Interferon enthalten, siehe pulmonal-arterielle Hypertonie unten.
^{**} z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion oder Anaphylaxie.

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

UAW > 10% PT	N (%) N = 178	IR	CTCAE-Schweregrad ≥ 3* N (%)	Dosis reduziert N (%)	Arzneimittel ausgesetzt N (%)	Arzneimittel abgesetzt N (%)	Abgeklungen N (%)
Leukopenie	364 (20,2 %)	21,2	3 (8,3)	5 (13,9)	4 (11,1)	n. b.	8 (22,2)
Thrombozytopenie	33 (18,5 %)	11,2	4 (12,1)	3 (9,1)	2 (6,1)	n. b.	6 (18,2)
Arthralgie	24 (13,5 %)	5,2	1 (4,2)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	15 (62,5)
Fatigue	22 (12,4 %)	6,6	n. b.	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	11 (50,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	20 (11,2 %)	7,9	7 (35,0)	3 (15,0)	n. b.	n. b.	4 (20,0)
Grippale Erkrankung	20 (11,2 %)	4,9	n. b.	4 (20,0)	2 (10,0)	n. b.	10 (50,0)
Myalgie	19 (10,7 %)	3,5	n. b.	2 (10,5)	1 (5,3)	n. b.	9 (47,4)

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

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

ratem Schweregrad auftrat (0,6%; Inzidenzrate: 0,2 Ereignisse/100 Patienten pro Jahr), ist nach einer Dosisreduktion von Ropeginterferon alfa-2b vollständig genesen. Es wurden Wirkungen am ZNS, einschließlich Suizidversuch, Suizidgedanken, Aggression, bipolare Störung, Manie und Verwirrtheit, durch Interferon alfa berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläres System

Während der Therapie mit Ropeginterferon alfa-2b traten bei zwei Patienten drei Fälle von Vorhofflimmern mit Schweregrad 1 bis 3 auf (1,1 %; Inzidenzrate: 0,3 Ereignis-

se/100 Patienten pro Jahr). Die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b wurde fortgesetzt und die Patienten erhielten Arzneimittel zur Behandlung dieser Ereignisse. Bei zwei Ereignissen kam es zu einer vollständigen Genesung, ein Ereignis hielt zum Zeitpunkt der Beurteilung noch an.

Respiratorisches System

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

typischerweise einige Monate nach Beginn der Behandlung mit Interferon alfa.

Visuelles System

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Wirkmechanismus

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Das hämatologische Ansprechen (definiert als Hämatokrit < 45 % ohne Phlebotomie [mindestens 3 Monate seit der letzten Phlebotomie], Thrombozyten < 400 × 10⁹/l und Leukozyten < 10 × 10⁹/l) betrug nach 12-monatiger Behandlung im Ropeginterferon alfa-2b-Arm 43,1 % [53/123 der Patienten].

Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Ropeginterferon alfa-2b zu unter-

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

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Ropeginterferon alfa-2b ist in Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 7 dargestellt. Nach 72-monatiger Behandlung betrug das als vollständiges hämatologisches Ansprechen definierte Ansprechen auf die Krankheit nur 54,5 % und 39,8 % der Patienten zeigten unter Behandlung mit Ropeginterferon al-

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

* angegeben sind Mittelwert ± SD.

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

Ansprechen auf die Krankheit	Patienten, die mit Ropeginterferon alfa-2b behandelt wurden Ansprechende N (%)			
	12 Monate	24 Monate¹	36 Monate²	72 Monate³
Vollständiges hämatologisches Ansprechen ^a	59 (62,1)	67 (70,5)	67 (70,5)	48 (54,5)
Vollständiges hämatologisches Ansprechen ^a und Verbesserung der Krankheitslast ^b	44 (46,32)	48 (50,53)	51 (53,68)	35 (39,77)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

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

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

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Leberfunktionsstörung

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

Niereninsuffizienz

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

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

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

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

Ältere Patienten

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

Adipöse oder untergewichtige Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionsstudien und Entwicklungsstudien wurden mit Ropeginterferon alfa-2b nicht durchgeführt. Es zeigte sich, dass In-

terferon alfa bei Primaten eine Aborte induzierende Wirkung hatte, und Ropeginterferon alfa-2b weist voraussichtlich eine ähnliche Wirkung auf. Die Wirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Natriumchlorid
- Natriumacetat
- Essigsäure 99%
- Benzylalkohol
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

3 Jahre

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

3 Jahre

Nach der ersten Anwendung

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Umkarton im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
 Nicht einfrieren.
 Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Besremi 250 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

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

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

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

Besremi 500 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

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

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

- 1 Fertigpen und 2 Injektionsnadeln

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

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

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

Um eine mögliche Krankheitsübertragung oder sonstige Kontamination zu verhindern, darf der Besremi-Fertigpen in jedem Fall nur für einen einzigen Patienten verwendet werden, selbst wenn die Nadel ausgetauscht wird. Der Fertigpen darf nicht mehr als zwei Mal verwendet werden und muss 30 Tage nach der Erstanwendung entsorgt werden, unabhängig davon, wie viel Rest-Arzneimittel sich noch im Fertigpen befindet.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt