

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 50 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 50 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 167 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotliwością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetynie, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak

w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwonych krwinek (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Opakowanie zawiera 3 ampułkostrzykawki zapakowane pojedynczo (3 x 1) i umieszczone w opakowaniu zbiorczym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia.

Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/008

EU/1/07/400/023

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 75 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 75 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 250 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

*kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbopoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotliwością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂ zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzany jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetynie, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak

w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA, w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Opakowanie zawiera 3 ampułkostrzykawki zapakowane pojedynczo (3 x 1) i umieszczone w opakowaniu zbiorczym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia.

Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/009

EU/1/07/400/024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 100 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 100 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 333 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

*kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotścią.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetine, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetine zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetine, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetine w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebytym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą

stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA, w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia.

Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 150 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 150 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 500 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/d (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbopoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotścią.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórczą aplazję układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetynie, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą

stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetine wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia.

Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 200 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka) zawiera 200 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 667 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotliwością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięcia są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetine, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetine zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetine, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetine w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą

stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA, w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia. Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 250 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 833 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotścią.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetynie, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebytym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą

stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA, w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia. Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/013

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 30 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 30 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 100 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbopoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotliwością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetine, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetine zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetine, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetine w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak

w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Opakowanie zawiera 3 ampułkostrzykawki zapakowane pojedynczo (3 x 1) i umieszczone w opakowaniu zbiorczym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia.

Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/017

EU/1/07/400/022

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 40 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 40 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 133 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1)..

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbopoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbopoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotścią.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetine, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetine zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetine, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetine w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak

w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy. Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4)..

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia. Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 60 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 60 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 200 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1)..

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotścią.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetynie, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak

w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia. Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 120 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 120 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 400 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

*kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotliwością.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetynie, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebytych niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak

w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy. Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA, w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,3 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia. Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/020

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 360 mikrogramów/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 360 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 600 mikrogramów/ml. Moc wskazuje na ilość czystego białka w cząsteczce glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta bez uwzględnienia glikozylacji.

* kowalencyjny koniugat białka wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajowych chomika chińskiego. Białko to jest sprzężone z liniowym metoksypolietylenoglikolem (PEG).

Nie należy porównywać siły działania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami należącymi do tej samej grupy terapeutycznej. W celu uzyskania dalszych informacji patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (roztwór do wstrzykiwań).
Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy rozpoczynać pod kontrolą lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dawkowanie

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą; niezbędne jest dokonanie przez lekarza oceny indywidualnego przebiegu klinicznego choroby oraz stanu danego pacjenta. Preparat MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do stężenia nieprzekraczającego 12 g/dl (7,45 mmol/l). Podawanie podskórne jest preferowane u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy, w celu uniknięcia nakłuwania żył obwodowych.

Ze względu na zmienność międzyosobniczą, u poszczególnych pacjentów sporadycznie można obserwować wyniki oznaczenia wartości hemoglobiny powyżej lub poniżej stężenia docelowego. Wahaniom wartości hemoglobiny należy przeciwdziałać przez korygowanie dawek, z uwzględnieniem docelowych stężeń hemoglobiny od 10 g/dl (6,21 mmol/l) do 12 g/dl (7,45 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,45 mmol/l); wskazówki dotyczące odpowiedniego korygowania dawek w przypadku zaobserwowania wartości stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,45 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,24 mmol/l) w okresie czterech tygodni. W razie wystąpienia takiego wzrostu należy odpowiednio skorygować dawkę zgodnie z przedstawionymi poniżej wskazówkami.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu upewnienia się, że stosowana jest najniższa dawka produktu MIRCERA zapewniająca odpowiednią kontrolę objawów niedokrwistości.

Zaleca się kontrolowanie stężenia hemoglobiny, co dwa tygodnie, aż do uzyskania stabilnego stężenia, a następnie kontrolowanie okresowe.

Pacjenci nieleczeni środkiem stymulującym erytropoezę (ESA):

W celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l) zalecana dawka początkowa u pacjentów niepoddawanych dializie wynosi 1,2 mikrograma/kg masy ciała, podawana raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego.

Alternatywnie, u pacjentów poddawanych lub niepoddawanych dializie można stosować dawkę początkową wynoszącą 0,6 mikrograma/kg masy ciała w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego.

Dawkę można zwiększyć o około 25% wcześniej stosowanej dawki, jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny w ciągu miesiąca jest mniejsze niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). Kolejne zwiększenia dawki o około 25% mogą być dokonywane w odstępach miesięcznych, aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta.

Jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest większy niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal wzrasta, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

Pacjenci leczeni w odstępach dwutygodniowych, u których stężenie hemoglobiny jest większe niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), mogą otrzymać produkt leczniczy MIRCERA podawany raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom podawanym wcześniej w odstępach dwutygodniowych.

Pacjenci otrzymujący środki stymulujące erytropoezę (ESA):

Pacjenci otrzymujący środek stymulujący erytropoezę mogą być przestawieni na leczenie produktem leczniczym MIRCERA podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawka początkowa produktu leczniczego MIRCERA powinna być obliczona na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku, zgodnie z opisem w Tabeli 1. Pierwsze wstrzyknięcie powinno być wykonane zgodnie z terminem kolejnej zaplanowanej wcześniej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny.

Tabela 1: Dawki początkowe produktu leczniczego MIRCERA

Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa darbepoetyny alfa (mikrogramów/tydzień)	Dotychczasowa dożylna lub podskórna dawka tygodniowa epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka leku MIRCERA podawana raz w miesiącu (mikrogramów/raz w miesiącu)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki w celu utrzymania docelowego stężenia hemoglobiny większego niż 10 g/dl (6,21 mmol/l), dawka miesięczna może być zwiększona o około 25%.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,24 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki. Po przerwaniu leczenia można oczekiwać zmniejszenia stężenia hemoglobiny z szybkością 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) na tydzień. Korygowanie dawki nie powinno się odbywać częściej niż raz w miesiącu.

U pacjentów dializowanych otrzewnowo należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny i ściśle przestrzegać schematu dawkowania, gdyż doświadczenia kliniczne w tej grupie pacjentów są ograniczone.

Przerwanie stosowania leku

Leczenie produktem leczniczym MIRCERA jest na ogół leczeniem długotrwałym. W razie konieczności można je jednak przerwać w każdej chwili.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia jednej dawki produktu MIRCERA pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Podawanie kolejnych dawek MIRCERA powinno być od tego momentu wznowione z ustaloną częstotścią.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej ani zasad modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

W czasie badań klinicznych 24% pacjentów leczonych produktem leczniczym MIRCERA było w wieku od 65 do 74 lat, a 20% było w wieku 75 lat i powyżej. U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu MIRCERA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy MIRCERA należy podawać podskórnie lub dożylnie. Można go wstrzykiwać podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Wszystkie trzy miejsca wstrzyknięć są równie odpowiednie. Instrukcje dotyczące podawania tego produktu leczniczego zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niekontrolowane nadciśnienie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Suplementacja żelaza jest zalecana u wszystkich pacjentów ze stężeniem ferrytyny w surowicy poniżej 100 mikrogramów/l lub saturacją transferyny poniżej 20%. W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, należy kontrolować gospodarkę żelaza u wszystkich pacjentów przed leczeniem i w trakcie jego trwania.

W przypadku braku reakcji na leczenie produktem leczniczym MIRCERA należy poszukiwać przyczyn tego zjawiska. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, w przypadku jego wystąpienia, należy go skorygować. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Należy wziąć pod uwagę badanie liczby retikulocytów jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli wszystkie powyższe przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia zostały wykluczone i u pacjenta stwierdzony jest gwałtowny spadek stężenia hemoglobiny związany z retikulocytopenią oraz obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (Pure Red Cell Aplasia - PRCA). W przypadku rozpoznania PRCA terapia produktem leczniczym MIRCERA musi zostać przerwana i nie powinno się podawać innych środków stymulujących erytropoezę.

Wybiórczą aplazję układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie zgłaszano w związku z leczeniem wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA), w tym produktem MIRCERA. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi czynnikami stymulującymi erytropoezę. Pacjenci, u których podejrzewa się lub u których potwierdzono występowanie przeciwciał przeciwko erytropoetynie, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego MIRCERA (patrz punkt 4.8).

Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego szpiku kostnego (PRCA) u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C: w razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z niską liczbą retikulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi: Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, w trakcie terapii produktem leczniczym MIRCERA może dojść do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować u wszystkich pacjentów przed leczeniem, po rozpoczęciu oraz w trakcie leczenia produktem MIRCERA. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia tętniczego krwi, mimo stosowania terapii farmakologicznej lub diety, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie (patrz punkt 4.2).

Stężenie hemoglobiny: U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stężenie hemoglobiny podczas leczenia podtrzymującego nie powinno być większe niż górna granica docelowego zakresu stężeń hemoglobiny zalecanego w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, gdy leczenie z zastosowaniem leków stymulujących erytropoezę (ESA) prowadziło do wzrostu stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 4.8). Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, jakie można byłoby przypisać podawaniu epoetyn, gdy stężenie hemoglobiny wzrastało ponad wartość niezbędną do kontrolowania objawów niedokrwistości i pozwalającą na uniknięcie przetoczeń krwi.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami, drgawkami, krwawieniem lub przebyłym niedawno krwawieniem wymagającym transfuzji, czy też z liczbą płytek krwi powyżej $500 \times 10^9/l$. Z tego powodu, u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Wpływ na wzrost guza: Lek MIRCERA, podobnie jak inne środki stymulujące erytropoezę, jest czynnikiem wzrostu stymulującym przede wszystkim wytwarzanie erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że środki stymulujące erytropoezę mogą

stymulować wzrost różnych typów guzów nowotworowych. Dwa kontrolowane badania kliniczne, w których epoetyny były podawane pacjentom z różnymi rodzajami raka, w tym rakami głowy i szyi oraz z rakiem piersi, wykazały niewyjaśniony wzrost śmiertelności.

Niewłaściwe użycie produktu leczniczego MIRCERA przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia stężenia hemoglobiny. Może to wiązać się z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Możliwość identyfikacji produktu leczniczego MIRCERA: W celu ułatwienia odszukania czynników stymulujących erytropoezę (ESA), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać (lub określić) nazwę handlową podawanego czynnika stymulującego erytropoezę.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, tzn. uznaje się go za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji leków. Nie ma dowodów, by produkt leczniczy MIRCERA wpływał na metabolizm innych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego MIRCERA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka, ale wskazują charakterystyczne dla klasy leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy MIRCERA przenika do mleka kobiet. W jednym badaniu na zwierzętach wykazano wydzielanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia produktem MIRCERA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu MIRCERA dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3.) . Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

MIRCERA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych z udziałem 3 042 pacjentów z CKD, w tym 1 939 pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA oraz 1 103 pacjentów otrzymujących lek z grupy ESA. U około 6% pacjentów otrzymujących produkt MIRCERA spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (częstość występowania: często).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstości MedDRA. Kategorie częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane stosowaniu produktu leczniczego MIRCERA w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z CKD

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

Wszystkie pozostałe działania niepożądane przypisywane produktowi MIRCERA występowały rzadko i w większości przypadków ich przebieg był łagodny do umiarkowanego. Powyższe zdarzenia niepożądane odpowiadały znanym chorobom współistniejącym w populacji.

Podczas leczenia produktem leczniczym MIRCERA w badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano u 7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy czynników stymulujących erytropoezę (ESA).

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana.

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Spontanicznie zgłaszano przypadki małopłytkowości, częstość nieznana.

Zgłaszano zależną od obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko erytropoetynie wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego (PRCA), częstość nieznana. W przypadku rozpoznania PRCA należy przerwać leczenie produktem MIRCERA, a u pacjenta nie należy stosować żadnej rekombinowanej erytropoetyny (patrz punkt 4.4.).

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny leku MIRCERA jest szeroki. Na początku leczenia, należy uwzględnić indywidualną reakcję na lek. Przedawkowanie może objawiać się nasilonym działaniem farmakodynamicznym, np. nadmierną erytropoezą. W razie zbyt dużego stężenia hemoglobiny należy

przejściowo przerwać stosowanie leku MIRCERA (patrz punkt 4.2). W razie klinicznej konieczności można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA03

Mechanizm działania

MIRCERA stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, substancja czynna produktu MIRCERA, w odróżnieniu od epoetyny, jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym odmienne działanie na poziomie receptora. Działanie to charakteryzuje się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro* ze zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Przeciętna masa cząsteczkowa wynosi 60 kDa, z czego część białkowa i wodorowęglanowa stanowi około 30 kDa.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z badań dotyczących okresu korekty, prowadzonych u pacjentów leczonych w odstępach dwutygodniowych i czterotygodniowych wykazały, że w grupie leczonej produktem MIRCERA reakcja na leczenie, wyrażona zwiększeniem wartości hemoglobiny mierzonym na końcu okresu korekty, była duża i porównywalna z wynikami osiąganymi w grupie porównawczej. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 43 dni w grupie otrzymującej lek MIRCERA oraz 29 dni w grupie porównawczej. Wzrosty stężenia hemoglobiny w ciągu pierwszych 6 tygodni wynosiły odpowiednio 0,2 g/dl/tydzień i 0,3 g/dl/tydzień.

Przeprowadzono cztery kontrolowane, randomizowane badania kliniczne z udziałem pacjentów poddawanych dializie, przyjmujących darbepoetyny alfa lub epoetynę w momencie włączenia do badania. Pacjentów randomizowano do grup kontynuujących dotychczasowe leczenie oraz do grupy przełączanej na leczenie lekiem MIRCERA, w celu osiągnięcia stabilnego stężenia hemoglobiny. W okresie dokonywania oceny leczenia (tydzień 29-36) średnia i mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów przyjmujących lek MIRCERA były niemal identyczne z wyjściowym stężeniem hemoglobiny.

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje produkcję krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą ulegać ekspresji na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepienie i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związana z chorobą nowotworową i otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4). Powyższe analizy nie uwzględniały pacjentów leczonych produktem MIRCERA.

MIRCERA nie jest zarejestrowana do leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami leczonych chemioterapią (patrz punkt 4.1 i 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta badano u zdrowych ochotników oraz u dializowanych i niedializowanych pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek (CKD).

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego niedializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy obserwowano 95 godzin (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 54%. Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u niedializowanych pacjentów z CKD wynosił 142 godziny.

Po podskórnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD maksymalne stężenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w osoczu obserwowano 72 godziny (mediana) po podaniu. Całkowita biodostępność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu podskórnym wynosiła 62%, zaś okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u pacjentów z CKD leczonych dializami wynosił 139 godzin.

Po dożylnym podaniu produktu leczniczego dializowanym pacjentom z CKD całkowity klirens układowy wynosił 0,494 ml/h/kg. Okres półtrwania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta po podaniu dożylnym wynosił 134 godziny.

Porównanie stężeń glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w surowicy przed i po hemodializie u 41 pacjentów z CKD wykazało, że hemodializa nie ma wpływu na farmakokinetykę leku.

Analiza danych zebranych od 126 pacjentów z CKD nie wykazała żadnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami dializowanymi i niedializowanymi.

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki, po podaniu dożylnym, właściwości farmakokinetyczne glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta były podobne u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych osób (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dla układu sercowo-naczyniowego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie oceniano działania karcynogennego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w długoterminowych badaniach na zwierzętach. Lek nie powodował proliferacji *in vitro* w liniach komórkowych nowotworu niehematologicznego. W 6-miesięcznym badaniu toksyczności na szczurach nie zaobserwowano rozwoju nowotworów ani nieoczekiwanych podziałów mitotycznych w tkankach niehematologicznych. Ponadto w badaniach z użyciem zestawu tkanek ludzkich obserwowano tylko wiązanie *in vitro* glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w komórkach docelowych (komórkach macierzystych szpiku kostnego).

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta przenikał przez łożysko w niewielkim stopniu u szczurów i w badaniach na zwierzętach nie wykazywał szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny/płodowy, przebieg porodu ani rozwój noworodka. Jednak obserwowano związane z klasą leku odwracalne zmniejszenie masy ciała płodu oraz zmniejszenie przyrostu masy ciała u potomstwa urodzonego przez matki przyjmujące lek w dawkach powodujących nadmierne działanie farmakodynamiczne. Rozwój psychiczny, poznawczy ani płciowy u potomstwa matek przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta w okresie ciąży i karmienia piersią pozostawał niezaburzony. Po podskórnym podaniu produktu leczniczego MIRCERA samicom i samcom szczurów przed oraz w okresie godowym nie obserwowano pogorszenia zdolności reprodukcyjnych, płodności ani parametrów oceny nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu siarczan
Mannitol (E421)
Metionina
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Amułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Użytkownik może wyjąć jednorazowo produkt leczniczy z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C, przez 1 miesiąc. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy należy zużyć w ciągu powyższego okresu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2 zawierająca 0,6 ml roztworu. Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka jest gotowa do użycia. Jałowa ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia. Ampułkostrzykawka może być wykorzystana do podania tylko jednej dawki leku. Jedynie przezroczysty roztwór, koloru bezbarwnego do lekko żółtawego, bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń może zostać użyty do wstrzyknięcia.

Nie wstrząsać.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka ogrzeje się do temperatury pokojowej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Roche Diagnostics GmbH
Werk Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii ampułkostrzykawek

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampulkostrzykawka 50 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 50 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulkostrzykawka zawiera 50 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampulkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampulkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/008

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 50 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 50 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 50 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampulkostrzykawka 75 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 75 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulkostrzykawka zawiera 75 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampulkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampulkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/009

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 75 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 75 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 75 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 100 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 100 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 100 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/010

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 100 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 100 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 100 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 150 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 150 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 150 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/011

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 150 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 150 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 150 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 200 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 200 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 200 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/012

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 200 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 200 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 200 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 250 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 250 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/013

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 250 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPULKOSTRZYKAWKA 250 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 250 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 30 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 30 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 30 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/017

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 30 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 30 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 30 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampulkostrzykawka 40 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 40 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampulkostrzykawka zawiera 40 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampulkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampulkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/018

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 40 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPULKOSTRZYKAWKA 40 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 40 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

40 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 60 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 60 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 60 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/019

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 60 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 60 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 60 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 120 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 120 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 120 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,3 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/020

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 120 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 120 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 120 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

120 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – ampułkostrzykawka 360 mikrogramów****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 360 mikrogramów/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 360 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Każde opakowanie zawiera ampułkostrzykawkę 0,6 ml i igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/021

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 360 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA – AMPUŁKOSTRZYKAWKA 360 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 360 µg/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

360 µg/0,6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO – 50 mikrogramów – opakowanie zbiorcze (3×1)- z blue box****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 50 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 50 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze zawiera 3 jednostkowe opakowania. Każde jednostkowe opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę po 0,3 ml do jednorazowego użytku, i 1 igłę.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/023

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 50 mcg

WEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO – AMPUŁKOSTRZYKAWKA 50 mikrogramów

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania jednostkowe złożone z 1 ampułkostrzykawki– bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 50 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 50 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka 0,3 ml i 1 igła. Część opakowania zbiorczego składającego się z trzech opakowań jednostkowych; nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/023

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mircera 50 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 50 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 50 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO 75 mikrogramów opakowanie zbiorcze (3×1) – z blue box****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 75 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 75 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze zawiera 3 jednostkowe opakowania. Każde jednostkowe opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę po 0,3 ml do jednorazowego użytku, i 1 igłę.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/024

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 75 mcg

WEWNĘTRZNE TEKSTUROWE PUDEŁKO – AMPUŁKOSTRZYKAWKA 75 mikrogramów

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania jednostkowe złożone z 1 ampułkostrzykawki– bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 75 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 75 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka 0,3 ml i 1 igła. Część opakowania zbiorczego składającego się z trzech opakowań jednostkowych; nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/024

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mircera 75 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 75 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 75 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

75 µg/0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO 30 mikrogramów opakowanie zbiorcze (3×1) – z blue box****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

MIRCERA 30 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 30 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze zawiera 3 jednostkowe opakowania. Każde jednostkowe opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę po 0,3 ml do jednorazowego użytku, i 1 igłę.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/022

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

mircera 30 mcg

WEWNĘTRZNE TEKSTUROWE PUDEŁKO – AMPUŁKOSTRZYKAWKA 30 mikrogramów

Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania jednostkowe złożone z 1 ampułkostrzykawki– bez blue box

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 30 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 30 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metioninę, poloksamer 188, wodę do wstrzykiwań. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka 0,3 ml i 1 igła. Część opakowania zbiorczego składającego się z trzech opakowań jednostkowych; nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/400/022

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

mircera 30 mcg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA - AMPUŁKOSTRZYKAWKA 30 mikrogramów

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

MIRCERA 30 µg/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań
glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 µg/0,3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

MIRCERA

30 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
40 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
50 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
60 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
75 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
100 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
120 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
150 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
200 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
250 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach
360 mikrogramów/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawkach

glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek MIRCERA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MIRCERA
3. Jak stosować lek MIRCERA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek MIRCERA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek MIRCERA i w jakim celu się go stosuje

Ten lek został przepisany w celu leczenia niedokrwistości spowodowanej przewlekłą chorobą nerek i powodującej typowe objawy, takie jak: zmęczenie, osłabienie i duszność. Niedokrwistość występuje wówczas, gdy krew zawiera zbyt małą ilość krwinek czerwonych i stężenie hemoglobiny jest za małe (tkanki mogą otrzymywać niewystarczającą ilość tlenu).

Lek MIRCERA jest wskazany wyłącznie w leczeniu objawowej niedokrwistości spowodowanej przewlekłą chorobą nerek. Jego zastosowanie ogranicza się do dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej).

MIRCERA jest lekiem produkowanym metodami inżynierii genetycznej. Podobnie jak naturalny hormon erytropoetyna, lek MIRCERA zwiększa liczbę krwinek czerwonych i stężenie hemoglobiny we krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku MIRCERA

Kiedy nie stosować leku MIRCERA

- jeśli pacjent ma uczulenie na glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli występują trudności z utrzymaniem prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku MIRCERA w innych wskazaniach, w tym niedokrwistości u pacjentów z nowotworami.

Przed rozpoczęciem stosowania leku MIRCERA

- U niektórych pacjentów otrzymujących środki stymulujące erytropoezę (ESAs- erythropoiesis stimulating agents), w tym lek MIRCERA obserwowano chorobę zwaną wybiórczą aplazją układu czerwonokrwinkowego (PRCA-Pure Red Cell Aplasia, zatrzymanie lub zmniejszenie wytwarzania czerwonych krwinek), spowodowaną przez przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynie.
- Jeśli lekarz podejrzewa lub potwierdził obecność tych przeciwciał we krwi, nie można przyjmować leku MIRCERA.
- Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczeni interferonem i rybawiryną powinni omówić to z lekarzem, ponieważ stosowanie środków stymulujących erytropoezę łącznie z interferonem i rybawiryną prowadziło, w rzadkich przypadkach, do utraty skuteczności środków stymulujących erytropoezę i do rozwoju ciężkiej niedokrwistości, zwanej wybiórczą aplazją czerwonokrwinkową (PRCA). Środki stymulujące erytropoezę nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.
- Pacjenci z niedokrwistością nerkopochodną leczoną środkami stymulującymi erytropoezę i chorobą nowotworową powinni być świadomi, że środki stymulujące erytropoezę mogą mieć negatywny wpływ na ich stan zdrowia. W takim przypadku należy zapytać lekarza o możliwości leczenia niedokrwistości nerkopochodnej.
- Nie wiadomo, jakie jest działanie leku MIRCERA u pacjentów z hemoglobinopatiami (choroby spowodowane nieprawidłową budową hemoglobiny), ciężką niewydolnością wątroby, krwawieniami występującymi obecnie lub w przeszłości, drgawkami lub z dużą liczbą płytek krwi. W przypadku występowania któregośkolwiek z powyższych schorzeń, lekarz omówi leczenie i zachowa szczególną ostrożność podczas leczenia.
- Lek MIRCERA nie powinien być przyjmowany przez osoby zdrowe. Stosowanie leku przez osoby zdrowe może prowadzić do powstania zbyt dużych stężeń hemoglobiny i powodować zagrażające życiu problemy z układem krążenia.

Podczas stosowania leku MIRCERA

- Lekarz może rozpocząć leczenie lekiem MIRCERA, jeśli wartość stężenia hemoglobiny u pacjenta wynosi 10 g/dl (6,21 mmol/l) lub mniej. Po rozpoczęciu leczenia lekarz będzie utrzymywał wartość stężenia hemoglobiny pomiędzy 10 a 12 g/dl (7,45 mmol/l).
- Przed rozpoczęciem stosowania leku MIRCERA oraz w jego trakcie lekarz będzie kontrolował stężenie żelaza we krwi. Jeśli stężenie to jest za małe, lekarz może zdecydować o podawaniu żelaza w celu uzupełnienia niedoboru.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku MIRCERA oraz w jego trakcie lekarz będzie kontrolował ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku zbyt dużego ciśnienia tętniczego krwi, niepoddającego się właściwemu leczeniu farmakologicznemu lub dietą, lekarz zdecyduje o przerwaniu stosowania leku MIRCERA lub o zmniejszeniu dawki leku.
- Lekarz sprawdzi czy stężenie hemoglobiny nie przekracza wartości, która mogłaby zwiększyć ryzyko wystąpienia chorób serca i naczyń oraz mogłaby zwiększyć ryzyko zakrzepicy, w tym zatorowości płucnej, zawału serca, udaru i zgonu.

- W przypadku uczucia zmęczenia, osłabienia lub duszności należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to oznaczać, że leczenie lekiem MIRCERA jest nieskuteczne. Lekarz potwierdzi, czy nie występują inne przyczyny niedokrwistości i przeprowadzi badanie krwi lub zbada szpik kostny. W przypadku wystąpienia wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (Pure Red Cell Aplasia) należy przerwać stosowanie leku MIRCERA. W takiej sytuacji lek nie zostanie zastąpiony innym środkiem stymulującym erytropoezę, natomiast zostanie wdrożone leczenie tej choroby.

Dzieci i młodzież

Lek MIRCERA nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego stosowanie leku nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Zachować szczególną ostrożność stosując inne leki, które pobudzają wytwarzanie czerwonych krwinek: MIRCERA należy do grupy leków, które pobudzają wytwarzanie czerwonych krwinek, tak jak działa ludzkie białko erytropoetyna. Lekarz zawsze zapisze, jaki dokładnie lek stosowany jest u pacjenta.

Inne leki i MIRCERA

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie prowadzono badań interakcji pomiędzy lekami. Brak dowodów na interakcje leku MIRCERA z innymi produktami leczniczymi.

MIRCERA z jedzeniem i piciem

Jedzenie ani picie nie mają wpływu na lek MIRCERA.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Lek MIRCERA nie był badany u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Należy poinformować lekarza o ciąży, o podejrzeniu ciąży lub planowanym zajściu w ciążę. Lekarz rozważy, jakie leczenie będzie najbardziej odpowiednie w okresie ciąży.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Lekarza zaleci, czy należy przerwać lub kontynuować karmienie piersią oraz czy należy przerwać lub kontynuować leczenie.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu leku MIRCERA na upośledzenie płodności (patrz punkt 5.3.). Nie jest znane możliwe ryzyko dla ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek MIRCERA nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku MIRCERA

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w mililitrze tzn. jest zasadniczo wolny od sodu.

3. Jak stosować lek MIRCERA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie lekiem MIRCERA musi być rozpoczęte pod nadzorem lekarza.

Kolejne wstrzyknięcia mogą być wykonywane przez personel medyczny lub, po odpowiednim przeszkoleniu, lek MIRCERA może być samodzielnie wstrzykiwany przez pacjenta (patrz instrukcja na końcu niniejszej ulotki).

Lek MIRCERA może być wstrzykiwany podskórnie w brzuch, ramię lub udo, lub może być podawany dożylnie. Lekarz zdecyduje o najlepszym dla pacjenta sposobie podawania.

Lekarz prowadzący będzie przeprowadzał regularne badania krwi, w celu kontrolowania wpływu leczenia na niedokrwistość, poprzez pomiar stężenia hemoglobiny.

- **Pacjenci niestosujący środków stymulujących erytropoezę**

- Jeśli pacjent nie jest poddawany dializie, zalecana dawka początkowa leku MIRCERA wynosi 1,2 mikrograma/kilogram masy ciała, podawana pod skórę raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia. Alternatywnie, lekarz może zalecić stosowanie dawki początkowej leku MIRCERA wynoszącej 0,6 mikrograma/kilogram masy ciała. Dawka powinna być podawana w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia pod skórę lub do żyły. Po osiągnięciu poprawy niedokrwistości lekarz może zmienić częstość podawania leku na jeden raz w miesiącu.
- Jeśli pacjent jest poddawany dializie, zalecana dawka początkowa wynosi 0,6 mikrograma/kilogram masy ciała. Dawka powinna być podawana w odstępach dwutygodniowych w postaci pojedynczego wstrzyknięcia pod skórę lub do żyły. Po osiągnięciu poprawy niedokrwistości lekarz może zmienić częstość podawania leku na jeden raz w miesiącu.

Lekarz może zdecydować o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki, lub o czasowym przerwaniu stosowania leku w celu ustalenia stężenia hemoglobiny na odpowiednim dla pacjenta poziomie. Zmiany dawki będą przeprowadzane nie częściej niż raz w miesiącu.

- **Pacjenci stosujący inne środki stymulujące erytropoezę**

Lekarz może zdecydować o zmianie aktualnie stosowanego leku na lek MIRCERA. Lekarz zdecyduje o częstości podawania leku MIRCERA jako jednego wstrzyknięcia raz w miesiącu. Lekarz obliczy dawkę początkową leku MIRCERA na podstawie ostatniej dawki wcześniej przyjmowanego leku. Pierwsza dawka leku MIRCERA zostanie podana w dniu, na który przypada dawka wcześniej stosowanego leku.

Lekarz może zdecydować o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki, lub o czasowym przerwaniu stosowania leku w celu ustalenia stężenia hemoglobiny na odpowiednim dla pacjenta poziomie. Zmiany dawki będą przeprowadzane nie częściej niż raz w miesiącu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku MIRCERA

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku MIRCERA należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, ponieważ konieczne może być przeprowadzenie badań krwi i przerwanie leczenia.

Pominięcie dawki leku MIRCERA

W przypadku pominięcia dawki leku MIRCERA należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę i skonsultować się z lekarzem w sprawie czasu przyjęcia kolejnych dawek.

Przerwanie stosowania leku MIRCERA

Leczenie lekiem MIRCERA jest na ogół długotrwałe. Może być jednak przerywane w każdej chwili za wiedzą lekarza prowadzącego.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania możliwych działań niepożądanych wymieniono poniżej:

Często występującym działaniem niepożądanym (może dotyczyć do 1 pacjenta na 10), jest wysokie ciśnienie tętnicze krwi.

Niezbyt często występującymi działaniami niepożądanymi (mogą dotyczyć do 1 pacjenta na 100), są:

- ból głowy
- zakrzepica dostępu naczyniowego (skrzepy krwi w miejscu dostępu do dializy).

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 pacjenta na 1000):

- encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo wysokie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować bóle głowy, szczególnie nagłe, przeszywające bóle migrenowe, splątanie, zaburzenia mowy, napady drgawkowe lub drgawki). W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu wdrożenia leczenia
- wysypka grudkowo-plamista (zaczernienie skóry, które może przyjmować postać grudek lub plam)
- uderzenia gorąca
- nadwrażliwość (reakcja alergiczna, która może powodować świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; obrzęk języka, twarzy lub gardła, lub obrzęk wokół miejsca wstrzyknięcia, zawroty głowy, omdlenia lub zapaść). W przypadku wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu wdrożenia leczenia.

W badaniach klinicznych obserwowano u pacjentów niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi. Spontanicznie zgłaszano liczbę płytek poniżej normy (małopłytkowość).

Spontanicznie zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne; częstość nieznana (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Podobnie jak w przypadku pozostałych czynników stymulujących erytropoezę, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zakrzepicy, w tym przypadki zatorowości płucnej. Częstość występowania wymienionych zdarzeń jest nieznana.

U niektórych pacjentów leczonych środkami stymulującymi erytropoezę (ESAs), w tym lekiem MIRCERA, zgłaszano wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego szpiku kostnego (PRCA, zatrzymanie lub zmniejszenie wytwarzania czerwonych krwinek) spowodowaną obecnością przeciwciał przeciwko erytropoetynie.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek MIRCERA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na etykiecie ampułkostrzykawki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek MIRCERA w ampułkostrzykawkach może zostać wyjęty z lodówki i pozostawiony w temperaturze pokojowej poniżej 30°C na czas nieprzekraczający jednego miesiąca nie więcej niż jeden raz. W tym czasie, kiedy lek MIRCERA jest przechowywany w temperaturze pokojowej nie wyższej niż 30°C, można z powrotem włożyć go do lodówki przed użyciem. W każdym przypadku, po jednorazowym wyjęciu leku z lodówki lek należy zużyć w ciągu 1 miesiąca.

Roztwór można wstrzyknąć wyłącznie gdy jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtawego oraz bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek MIRCERA

- Substancją czynną jest glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta. Jedna ampułkostrzykawka zawiera:
30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200 lub 250 mikrogramów w 0,3 ml i 360 mikrogramów w 0,6 ml.
- Pozostałe składniki to: sodu jednowodny diwodorofosforan, sodu siarczan, mannitol (E421), metionina, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek MIRCERA i co zawiera opakowanie

MIRCERA jest roztworem do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Roztwór jest przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń.

MIRCERA dostępna jest w ampułkostrzykawkach z laminowaną końcówką tłoka (guma bromobutyłowa) i kapturkiem ochronnym (guma bromobutyłowa) oraz igłą 27G1/2. Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,3 ml lub 0,6 ml roztworu. Lek Mircera jest dostępny, we wszystkich stężeniach, w opakowaniach zawierających 1 ampułkostrzykawkę, a dla stężeń 30, 50, 75 mikrogramów/ 0,3 ml, dostępne są także opakowania zbiorcze zawierające 3 x 1 ampułkostrzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(see United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

SAMODZIELNE WSTRZYKIWANIE LEKU MIRCERA

Lek MIRCERA należy przyjmować zgodnie ze wskazaniem lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Lek MIRCERA w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia i może być wstrzyknięty samodzielnie podskórnie lub, w przypadku poddawania się hemodializie, przez dostęp naczyniowy do hemodializy, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Ampułkostrzykawka nie zawiera żadnych konserwantów i musi być zużyta do wykonania wyłącznie pojedynczego wstrzyknięcia. Jedna fiolka może zostać wykorzystana do podania nie więcej niż jednej dawki.

Nie wolno mieszać roztworu leku MIRCERA z innymi lekami do wstrzykiwań. Ampułkostrzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa

- Należy upewnić się, że ampułkostrzykawka nie była wyjmowana z lodówki więcej niż raz na czas nieprzekraczający 1 miesiąca.
- Nie należy używać zawartości ampułkostrzykawki, jeśli była zamrażana i nie należy narażać ampułkostrzykawki na temperatury powyżej 30°C.
- Nie należy używać leku w ampułkostrzykawce po upływie terminu ważności podanym na oznakowaniu opakowania.
- Lek można użyć wyłącznie, jeśli roztwór w ampułkostrzykawce jest przejrzysty, bezbarwny (lekko żółty kolor jest dopuszczalny) i bez widocznych gołym okiem zanieczyszczeń.
- Nie wstrząsać ampułkostrzykawką. W przypadku jeśli wstrząśnięto ampułkostrzykawką i roztwór wydaje się pienisty, nie należy używać leku (wstrząsanie roztworu i jego ekspozycja na światło mogą uszkodzić lek Mircera).
- Podczas przygotowywania strzykawki nie należy dotykać igły.
- Nie należy używać strzykawki więcej niż jeden raz.

Przygotowanie do wstrzyknięcia leku

Należy przygotować wszystkie składniki niezbędne do wykonania wstrzyknięcia na czystej powierzchni.

W opakowaniu znajdują się:

- Ampułkostrzykawka z lekiem MIRCERA oraz oddzielna igła do wykonania wstrzyknięcia

Do opakowania nie dołączono:

- Wacików z alkoholem
- Jałowej gazy
- Pojemnika na odpadki

Poniższe instrukcje wyjaśniają, w jaki sposób używa się ampułkostrzykawk MIRCERA do samodzielnego wstrzyknięcia. Należy dokładnie zapoznać się z instrukcjami i postępować zgodnie z nimi.

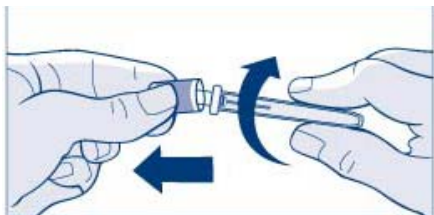
Należy wyjąć opakowanie zawierające ampułkostrzykawkę z lekiem Mircera z lodówki i pozostawić w oryginalnym opakowaniu (aby chronić lek przed działaniem światła) odczekać co najmniej 30 minut, aż roztwór leku osiągnie temperaturę pokojową.

Należy wyjąć plastikową tackę z ampułkostrzykawką Mircera z pudełka, nie odrywając folii ochronnej.

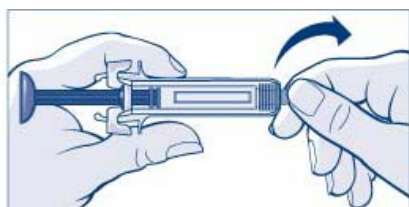
Należy dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.

- Usunąć folię ochronną z plastikowej tacki zawierającej ampułkostrzykawkę i igłę.

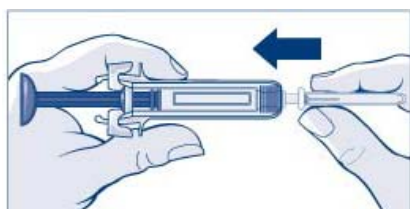
Przygotowanie leku MIRCERA w ampulkostrzykawce i igły do wstrzykiwań



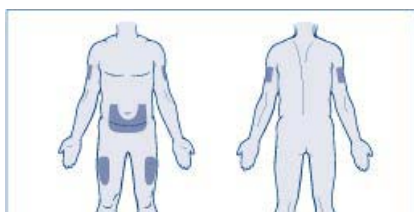
Rysunek 1. Zdecydowanie chwycić igłę obiema rękami. Odkręcić zabezpieczenie igły i usunąć plastikową nasadkę ochronną. Nie należy zdejmować zabezpieczenia z samej igły.



Rysunek 2. Zdjąć gumową osłonkę ze strzykawki (zgiąć i pociągnąć).



Rysunek 3. Nałożyć igłę na strzykawkę zdecydowanie dociskając je do siebie.



Rysunek 4. Należy wybrać jedno z zalecanych do wykonania iniekcji miejsc na ramieniu, brzuchu lub udzie (z wyłączeniem okolicy pępka i pasa). Nie należy wstrzykiwać leku Mircera w miejscach podrażnionych lub gojących się.



Rysunek 5. Zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem i odczekać aż skóra wyschnie.

Złapać strzykawkę i osłonę igły a następnie zdecydowanie pociągnąć, aby zdjąć osłonę z igły. W celu usunięcia z roztworu pęcherzyków powietrza, przytrzymać strzykawkę z igłą skierowaną ku górze. Delikatnie uderzać palcami w strzykawkę w celu spowodowania przemieszczenia się pęcherzyków powietrza do góry. Popchnąć tłok strzykawki powoli do zakresu odpowiedniej, zaleconej przez lekarza dawki.

Wstrzykiwanie roztworu

Jeśli lekarz zalecił wstrzykiwanie leku MIRCERA poprzez dostęp naczyniowy do hemodializy lub do żyły, dawkę leku należy podawać tak, jak pokazał to lekarz.

Jeśli lekarz zalecił wstrzykiwanie leku MIRCERA podskórnym, dawkę leku należy podawać zgodnie z poniższą instrukcją.

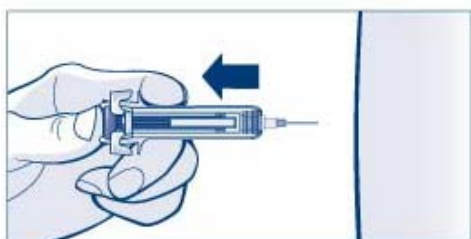


Rysunek 6. Chwycić fałd skórny w wybranej do wstrzyknięcia okolicy ciała, następnie jednym szybkim ruchem wprowadzić igłę.



Rysunek 7. Powoli wciskać tłok strzykawki aż do czasu podania całej dawki leku. Nie zwalniać nacisku na tłok strzykawki.

Usuwanie igły



Rysunek 8. Wyjąć igłę ze skóry całym czasem naciskając na tłok strzykawki.



Rysunek 9. Zwolnić nacisk na tłok strzykawki, co pozwoli na automatyczne schowanie igły w zabezpieczeniu.

Umieścić jałowy gazik w miejscu wykonanej iniekcji.

Nie masować miejsca wstrzyknięcia.

Krwawiące miejsce można przykryć opatrunkiem samoprzylepnym.

Usuwanie zużytych elementów

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku i musi zostać usunięta po użyciu.

Umieścić strzykawkę w odpornym na nakłucia pojemniku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki.

Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.