

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRCERA 30 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 40 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 50 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 60 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 75 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 100 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 120 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 150 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 200 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 250 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
MIRCERA 360 mikrogramów/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 30 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 100 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 40 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 133 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 50 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 167 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 60 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 200 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 75 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 250 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 100 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 333 mikrogramów/ml.

MIRCERA 120 mikrogramów/0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 120 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 400 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 150 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 500 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 200 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 667 mikrogramów/ml.

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

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mikrogramów glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta* w stężeniu 833 mikrogramów/ml.

MIRCERA 360 mikrogramów/0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

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, 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.

Należy starannie obserwować pacjentów, tak żeby ustalić możliwie najmniejszą skuteczną dawkę produktu MIRCERA, która zapewni odpowiednie opanowanie objawów niedokrwistości z równoczesnym utrzymaniem stężenia hemoglobiny poniżej lub na poziomie 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu MIRCERA u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. U pacjentów, u których wzrost stężenia hemoglobiny podczas leczenia produktem MIRCERA jest niewystarczający, należy rozważyć inne czynniki wpływające na słabą odpowiedź na leczenie (patrz punkt 4.4 i 5.1).

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 częstością.

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.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu MIRCERA u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, ponieważ skumulowane wysokie dawki epoetyny mogą mieć związek ze zwiększoną śmiertelnością, ciężkimi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi. U pacjentów, u których wzrost stężenia hemoglobiny podczas leczenia epoetynami jest niewystarczający, należy rozważyć inne czynniki wpływające na słabą odpowiedź na leczenie (patrz punkt 4.2 i 5.1).

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 (AEAB), należy rozważyć przeprowadzenie badania szpiku kostnego w kierunku rozpoznania wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego (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.

Lekarze mogą zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o badanie lub powtórne badanie próbek osocza w laboratorium referencyjnym w przypadku podejrzanej lub potwierdzonej wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego zależnej od przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie, a także w razie utraty efektu leczenia produktem MIRCERA z niewyjaśnionego powodu (np. objawiającego się klinicznie jako ciężka niedokrwistość i mała liczba retikulocytów).

Wybiórczą aplazję układu czerwokrwinkowego 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 czerwokrwinkowego 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).

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN), mogące mieć przebieg śmiertelny lub zagrażający życiu (patrz punkt 4.8). Więcej przypadków ciężkich reakcji obserwowano w związku ze stosowaniem epoetyn długo działających. W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o tych reakcjach, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego MIRCERA i rozważyć alternatywny sposób leczenia. Jeśli w wyniku stosowania produktu leczniczego MIRCERA u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja skórna, taka jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, w żadnym wypadku nie wolno wznowiać leczenia produktem leczniczym MIRCERA u tego pacjenta.

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

(a) 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).

(b) 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 u pacjentów z CKD. Działania niepożądane obserwowane tylko po wprowadzeniu produktu do obrotu są oznaczone jako (*)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Małopłytkowość*
	Nieznana	Wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego*
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Rzadko	Encefalopatia nadciśnieniowa
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie
	Rzadko	Uderzenia gorąca
	Niezbyt często	Zakrzepica*
	Rzadko	Zator tętnicy płucnej*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka grudkowo-plamista
	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczna nekroliza naskórka*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Zakrzepica dostępu naczyniowego

(c) Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki małopłytkowości. W badaniach klinicznych obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy. W badaniu bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, z długoterminowym narażeniem na leczenie - do 8,4 lat, wyjściowa liczba płytek krwi mniejsza niż $100 \times 10^9/l$ wystąpiła u 2,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 2,4% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy ESA. W trakcie badania liczbę płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ obserwowano rocznie u 1,5% do 3,0% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA oraz u 1,6% do 2,5% pacjentów otrzymujących inny lek z grupy ESA.

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako często. W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa przeprowadzonym po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykazano podobną częstość występowania udaru mózgu pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących produkt leczniczy MIRCERA (6,3%) i grupami referencyjnymi otrzymującymi inne leki z grupy ESA (epoetyna alfa, darbepoetyna alfa i epoetyna beta) (7%).

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

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.).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

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 erythropoezę, 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), zastoynowa 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).

Wykonana *post hoc* analiza danych zebranych z badań klinicznych z użyciem czynników stymulujących erythropoezę u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (poddawanych lub nie poddawanych dializie, z cukrzycą i bez cukrzycy) wykazała tendencję w kierunku wzrostu szacowanego ryzyka wystąpienia zgonu ze wszystkich przyczyn oraz występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych wraz ze wzrostem skumulowanych dawek czynników stymulujących erythropoezę, niezależnie od występowania cukrzycy lub stosowania dializ (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 zaślepione 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, chemo- 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 ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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.

Ampułkostrzykawki 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200 i 250 mg zawierają 0,3 ml roztworu. Ampułkostrzykawka 360 mg zawiera 0,6 ml roztworu.

Ampułkostrzykawki 30, 50, 75 mg są dostępne w opakowaniach zawierających 1 ampułkostrzykawkę lub 3 ampułkostrzykawki.

Ampułkostrzykawki 40, 60, 100, 120, 150, 200, 250 i 360 mg są dostępne w opakowaniach zawierających 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

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

EU/1/07/400/008
EU/1/07/400/009
EU/1/07/400/010
EU/1/07/400/011
EU/1/07/400/012
EU/1/07/400/013
EU/1/07/400/017
EU/1/07/400/018
EU/1/07/400/019
EU/1/07/400/020
EU/1/07/400/021
EU/1/07/400/022
EU/1/07/400/023
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: 15 maja 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

31 października 2019

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