

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 50 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (един флакон) съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*). Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоеиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на метаанализа на данните за обща преживяемост, точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечно-съдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 25°C еднократно, за период от 7 дни. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло от I хидролитичен клас) със сива ламинирана запушалка (от бромобутилова гума) и отчупващо се капаче (от алуминий и полипропиленова пластмаса). Видове опаковки: по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стерилният флакон не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция.

Трябва да се прилага само една доза от флакон. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране флаконът да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 100 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (един флакон) съдържа 100 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*). Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предидшна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предидшна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници. Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%. Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 25°C еднократно, за период от 7 дни. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло от I хидролитичен клас) със сива ламинирана запушалка (от бромобутилова гума) и отчупващо се капаче (от алуминий и полипропиленова пластмаса). Видове опаковки: по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стерилният флакон не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция.

Трябва да се прилага само една доза от флакон. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране флаконът да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 200 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (един флакон) съдържа 200 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*). Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата(CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетиннови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетиннови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 25°C еднократно, за период от 7 дни. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло от I хидролитичен клас) със сива ламинирана запушалка (от бромобутилова гума) и отчупващо се капаче (от алуминий и полипропиленова пластмаса). Видове опаковки: по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стерилният флакон не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция.

Трябва да се прилага само една доза от флакон. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране флаконът да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 300 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (един флакон) съдържа 300 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*). Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата(CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестващата седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 25°C еднократно, за период от 7 дни. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло от I хидролитичен клас) със сива ламинирана запушалка (от бромобутилова гума) и отчупващо се капаче (от алуминий и полипропиленова пластмаса). Видове опаковки: по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стерилният флакон не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция.

Трябва да се прилага само една доза от флакон. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране флаконът да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 400 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (един флакон) съдържа 400 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*). Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижаване на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за общаа преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 25°C еднократно, за период от 7 дни. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло от I хидролитичен клас) със сива ламинирана запушалка (от бромобутилова гума) и отчупващо се капаче (от алуминий и полипропиленова пластмаса). Видове опаковки: по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стерилният флакон не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция.

Трябва да се прилага само една доза от флакон. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране флаконът да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 600 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (един флакон) съдържа 600 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*). Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични з или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоезния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижаване на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоезинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоезинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 25°C еднократно, за период от 7 дни. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло от I хидролитичен клас) със сива ламинирана запушалка (от бромобутилова гума) и отчупващо се капаче (от алуминий и полипропиленова пластмаса). Видове опаковки: по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стерилният флакон не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция.

Трябва да се прилага само една доза от флакон. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране флаконът да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 1000 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml (един флакон) съдържа 1000 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*). Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 25°C еднократно, за период от 7 дни. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Флакон (стъкло от I хидролитичен клас) със сива ламинирана запушалка (от бромобутилова гума) и отчупващо се капаче (от алуминий и полипропиленова пластмаса). Видове опаковки: по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Стерилният флакон не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция.

Трябва да се прилага само една доза от флакон. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране флаконът да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 50 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 167 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):

Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с

приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин B12 намалява ефективността на CCE и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетини антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго CCE.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониториране на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечносъдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или

да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници. Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 предварително напълнена спринцовка и групова опаковка, която съдържа 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки, опаковани поотделно. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/008
EU/1/07/400/023

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 75 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 75 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 250 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптирана дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоеиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 предварително напълнена спринцовка и групова опаковка, която съдържа 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки, опаковани поотделно. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/009
EU/1/07/400/024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 100 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 100 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 333 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата(CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетини антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетини антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/010

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 150 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 150 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 500 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 200 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 200 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 667 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетини антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетини антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоеиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 250 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 250 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 833 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 400 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 400 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 667 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодически след това.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин

над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):

Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин B12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониториране на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или

да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 600 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 600 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), концентрация от 1 000 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (СЕЕ):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със ССЕ:

Пациенти, които в момента се лекуват със ССЕ, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета А през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/015

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 800 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 800 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета * (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 1 333 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониториране на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 30 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 30 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета* (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 100 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

*Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предидшна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предидшна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 предварително напълнена спринцовка и групова опаковка, която съдържа 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки, опаковани поотделно.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/017
EU/1/07/400/022

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на веб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 40 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 40 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета* (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 133 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

* Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризираща се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набрани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с

рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато.

Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited

6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 60 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 60 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета* (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 200 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

* Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетиннови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетиннови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свърхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 120 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 120 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета* (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 400 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

* Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници. Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2 g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 360 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 360 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета* (*methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*), в концентрация от 600 микрограма/ml. Цифрата показва количеството на протеиновата част на молекулата на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, без да се има предвид гликолизирането.

* Протеин, произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО) и ковалентно конюгиран с линеен метоксиполиетилен гликол (ПЕГ).

Активността на метоксиполиетилен гликол-епоетин бета не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група. За повече информация, вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).
Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не се установени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване
Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с бъбречно увреждане.

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,45 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

MIRCERA може да се инжектира подкожно в коремната стена, ръката или бедрото. Всичките три места на инжектиране са еднакво подходящи.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на ниво на хемоглобин над 12 g/dl (7,45 mmol/l). Указания за съответно адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,45 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно адаптиране на дозата според указанията.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза MIRCERA за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Препоръчва се хемоглобинът да се мониторира на всеки две седмици до стабилизирането му и периодично след това.

Пациенти, които не се лекуват в момента със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE):
Препоръчваната начална доза е 0,6 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж на всеки две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция, за увеличаване нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l).

Дозата може да се увеличи приблизително с 25% спрямо предишната доза, ако покачването на хемоглобина е по-малко от 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) за един месец. Допълнително увеличаване с приблизително 25% може да се прави през месец до достигане на индивидуално желаното ниво на хемоглобин.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Ако при отделния пациент се достигне концентрация на хемоглобин над 10 g/dl (6,21 mmol/l), MIRCERA може да се прилага веднъж месечно, като се използва доза, равна на две дози от прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици.

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE:

Пациенти, които в момента се лекуват със CCE, може да преминат на MIRCERA, прилаган веднъж месечно като еднократна интравенозна или подкожна инжекция. Началната доза на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоетин алфа или епоетин по времето на замяната, както е описано в Таблица 1. Първата инжекция трябва да се направи, когато е време за следващата планирана доза на дарбепоетин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоетин алфа (микрограми/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограми/веднъж месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е необходимо коригиране на дозата за поддържане на таргетната концентрация на хемоглобина над 10 g/dl (6,21 mmol/l), месечната доза може да се увеличи с приблизително 25%.

Ако покачването на хемоглобина е над 2 g/dl (1,24 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се увеличава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се увеличава, лечението трябва

да се прекъсне, докато нивото на хемоглобина започне да намалява, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително с 25% по-ниска от предишната прилагана доза. След прекъсване на дозата, се очаква намаление на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Тъй като опитът от лечението е ограничен при пациенти на перитонеална диализа, при тези болни се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за дозиране.

Прекъсване на лечението

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То обаче може да се прекъсне по всяко време, ако това е необходимо.

Пропуснатата доза

Ако се пропусне една доза MIRCERA, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро и приложението на MIRCERA трябва да се възобнови с предписаната честота на приложение.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата на MIRCERA при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Пациенти в старческа възраст

По време на клиничните изпитвания 24% от пациентите, лекувани с MIRCERA, са били на възраст от 65 до 74 години, а 20% са били на 75 години и по-възрастни. Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се изисква адаптиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Допълнителна терапия с желязо се препоръчва при всички пациенти със серумни стойности на феритин под 100 микрограма/l или със сатурация на трансферин под 20%. За да се осигури ефективна еритропоеза, при всички пациенти трябва да се направи оценка на статуса на желязото преди и по време на лечението.

При неуспешен отговор към лечението с MIRCERA причините трябва да се потърсят незабавно. Недостигът на желязо, фолиева киселина или витамин В12 намалява ефективността на ССЕ и поради това трябва да се коригира. Интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултна загуба на кръв, хемолиза, тежка интоксикация с алуминий, съпътстващи хематологични заболявания или фиброза на костния мозък може също да компрометират еритропоетичния отговор. Броят на ретикулоцитите трябва да се счита като част от оценката. Ако се изключат всички споменати състояния и пациентът получи внезапно понижение на хемоглобина, свързано с ретикулоцитопения и антиеритропоетинови антитела, трябва да се има предвид изследване на костния мозък за наличие на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК). В случай че бъде диагностицирана ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да се лекуват с друго ССЕ.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки, предизвикана от антиеритропоетинови антитела, се съобщава във връзка с приложение на ССЕ. Доказано е, че тези антитела имат кръстосана

реакция с всички ССЕ и пациентите с подозирано или потвърдено наличие на антитела към еритропоедин не трябва да преминават към лечение с MIRCERA.

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития, когато средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Мониторинг на артериалното налягане: Както при другите ССЕ, артериалното налягане може да се повиши по време на лечение с MIRCERA. Артериалното налягане трябва да се контролира адекватно при всички пациенти преди, при започване и по време на лечение с MIRCERA. Ако високото артериалното налягане се контролира трудно с медикаментозно лечение или диетични мерки, дозата трябва да се намали или приложението да се преустанови (вж. точка 4.2).

Ефект върху туморния растеж: MIRCERA, както и другите ССЕ, е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоеиновите рецептори може да са експресирани на повърхността на различни видове туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишение на смъртността. Приложението на MIRCERA не е прието за лечение на анемия при пациенти с рак.

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA не са установени при пациенти с хемоглобинопатии, гърчове, кървене или анамнеза за скорошно кървене, наложило кръвопреливане, или ниво на тромбоцитите над $500 \times 10^9/l$. Поради това при тези пациенти е необходимо да се подходи с повишено внимание.

Злоупотребата с MIRCERA от здрави хора може да доведе до прекомерно покачване на хемоглобина. Това може да е свързано с животозастрашаващи сърдечно-съдови усложнения.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията. Няма данни, че MIRCERA променя метаболизма на други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма данни за употреба на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие, но показват характерно за този клас обратимо понижаване на феталното тегло (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

Кърмене:

Не е известно дали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета се екскретира в кърмата. Едно изпитване при животни е показало екскретиране на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се реши дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението на жената с MIRCERA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 2 737 пациенти с ХБЗ, включващи 1 789 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 948 с друго ССЕ. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипертония (честа).

Честотата на нежеланите реакции се дефинира както следва:
много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$)

Таблица 2: Нежелани реакции, които се отдават на лечението с MIRCERA, по време на контролирани клинични проучвания при пациенти с ХБЗ

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Главоболие
Нарушения на нервната система	Редки	Хипертонична енцефалопатия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Обрив, макуло-папуларен
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Тромбоза на съдовия достъп
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Съдови нарушения	Редки	Горещи вълни
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност

Всички други събития, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са били леки до умерени по тежест. Тези събития са били съвместими със съпътстващи заболявания, известни в популацията.

По време на лечение с MIRCERA, при клиничните проучвания е наблюдавано леко понижение на броя на тромбоцитите, оставащи в нормалните граници.

Брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ е наблюдаван при 7% от пациентите, лекувани с MIRCERA, и при 4% от пациентите, лекувани с други ССЕ.

4.9 Предозиране

Терапевтичната ширина на MIRCERA е голяма. Когато се започва лечението, трябва да се има предвид индивидуалният отговор. Предозирането може да доведе до прекомерна проява на фармакодинамичния ефект, напр. прекомерна еритропоеза. В случай на прекомерно високи нива на хемоглобина, лечението с MIRCERA трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.2). При наличие на клинични показания може да се направи флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антианемични средства, АТС код: B03XA03

Метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, активното вещество на MIRCERA, е продължителен активатор на еритропоетиновите рецептори, който, за разлика от еритропоетина, показва различна активност на рецепторно ниво, характеризира се с по-бавна асоциация и с по-бърза дисоциация от рецептора, намалена специфична активност *in vitro* с повишена активност *in vivo*, както и удължен полуживот. Средната молекулна маса е приблизително 60 kDa, от която протеиновата част плюс въглехидратната част съставлява приблизително 30 kDa.

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. Като първичен растежен фактор за развитието на еритроидния ред, естественият хормон еритропоетин се продуцира в бъбреците и се освобождава в кръвотока в отговор на хипоксия. В отговор на хипоксията естественият хормон еритропоетин взаимодейства с прогениторните клетки за еритроидния ред, като увеличава продукцията на червени кръвни клетки.

Данните от корекционните изпитвания показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е била висока (съответно 93,3% и 97,5% при изпитванията при пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа) и са сравними със сравнителната група (съответно 91,3% и 96,3%). Медианата на времето за отговор е била 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина в първите 6 седмици съответно с 0,2g/dl седмично и 0,3 g/dl седмично.

Четири рандомизирани контролирани изпитвания са извършени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоетин алфа или епоетин към момента на включването им в изпитването. Пациентите са рандомизирани да продължат провежданото към момента на включването им в изпитването лечение или да преминат към лечение с MIRCERA с цел поддържане на стабилни нива на хемоглобина. По време на периода на оценка (седмица 29-36), средното ниво на хемоглобина и медианата на нивото на хемоглобина при пациентите, лекувани с MIRCERA, е било практически идентично с тяхното изходно ниво на хемоглобин.

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значима свръхсмъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Извършен е също и системен преглед, включващ над 9 000 пациенти с рак, участващи в 57 клинични изпитвания. В резултат на мета-анализа на данните за обща преживяемост точката на коефициент на риск е оценена на 1,08 в полза на контролите (95% ДИ: 0,99; 1,18; 42 клинични изпитвания и 8 167 пациенти). Повишен относителен риск от тромбоемболични събития (RR 1,67, 95% ДИ: 1,35; 2,06, 35 клинични изпитвания и 6 769 пациенти) се наблюдава при пациенти, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Поради това има логични данни да се допуска, че може да има значителна вреда за пациенти с рак, които се лекуват с рекомбинантен човешки еритропоетин. Не е ясно в каква степен тези резултати може да се отнесат за приложение на рекомбинантен човешки еритропоетин при пациенти с рак, лекувани с химиотерапия, за постигане на концентрации на хемоглобин под 13 g/dl, тъй като малко пациенти с тези характеристики са били включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е изследвана при здрави доброволци и анемични пациенти с ХБЗ, включително пациенти на диализа и такива, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ, които не са на диализа, максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 95 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 54%. Наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 142 часа при пациенти с ХБЗ, които не са на диализа.

След подкожно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа максималните серумни концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета са наблюдавани 72 часа (стойност на медианата) след приложението. Абсолютната бионаличност на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета след подкожно приложение е 62%, а наблюдаваният терминален елиминационен полуживот е 139 часа при пациенти с ХБЗ на диализа.

След интравенозно приложение на пациенти с ХБЗ на диализа тоталният системен клирънс е 0,494 ml/h на kg. Елиминационният полуживот след интравенозно приложение на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е 134 часа.

Сравнението на серумните концентрации на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета, измерени преди и след хемодиализа при 41 пациенти с ХБЗ, показва, че хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на този лекарствен продукт.

Анализът на 126 пациенти с ХБЗ не показва разлика във фармакокинетиката между пациенти на диализа и пациенти, които не са на диализа.

В едно изпитване с еднократна доза, след интравенозно приложение, фармакокинетиката на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане в сравнение със здрави лица (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни изследвания върху животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично изследване при плъхове не са наблюдавани туморогенни или неочаквани митогенни отговори на нехематологични тъкани. Освен това, при използване на набор от човешки тъкани, е наблюдавано *in vitro* свързване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета само с таргетните клетки (прогениторните клетки на костния мозък).

Не е наблюдавано значимо преминаване на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета през плацентата при плъхове и експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Отбелязано е обаче характерното за този клас обратимо намаление на феталното тегло и забавяне на постнаталното наддаване на тегло на потомството при дози, предизвикващи прекомерни фармакодинамични ефекти при майките. Физическото, когнитивното или сексуалното развитие на потомството на майки, получавали метоксиполиетилен гликол – епоетин бета по време на гестацията и лактацията, не е засегнато. Когато метоксиполиетилен гликол – епоетин бета е прилаган подкожно на мъжки и женски плъхове преди и по време на чифтосване, репродуктивният акт, фертилитетът и показателите за оценка на спермата не са засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев сулфат
Манитол (E421)
Метионин
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Крайният потребител може да извади лекарствения продукт от хладилника за съхранение при стайна температура не по-висока от 30°C еднократно, за период от 1 месец. След като веднъж е изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Данни за опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло от I хидролитичен клас) с ламинирано бутало (от бромобутилова гума) и капачка на върха (от бромобутилова гума), и игла 27G1/2. Видове опаковки: по 1 спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Трябва да се прилага само една доза от спринцовка. Трябва да се инжектират само разтвори, които са бистри, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Да не се разклаща.

Преди инжектиране предварително напълнената спринцовка да се остави да достигне стайна температура.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20 юли 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

Roche Diagnostics GmbH
Werk Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите на флаконите

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите на предварително напълнените спринцовки

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

• **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

1. Преди пускането на пазара, притежателят на разрешението за употреба трябва, съгласувано с Националните компетентни органи, да предостави на лекарите обучителен материал, който да включва следната информация:
 - Необходимост и клинично значение на съобщаването на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) по принцип.
 - Основни данни относно еритропоедин-антитяло медираната чиста аплазия на червените кръвни клетки (АЕАТ-медирана ЧАЧКК), свързана с лечение със средства, стимулиращи еритропоезата (ССЕ).
 - Списък на диагностите или термините за нежеланите събития (НС), които налагат съобщаване на НЛР при MIRCERA.
 - Въпросник за събиране на подробна документация относно съобщените НЛР.
 - Предложение на притежателя на разрешението за употреба за изследване или повторно изследване на статуса на антителата (АТ) в референтна лаборатория.
 - Литература с информация относно загубата на ефект и характерните причини за това, определение на АЕАТ-медирана ЧАЧКК, диагностицирането на потенциална АЕАТ-медирана ЧАЧКК, необходимостта от преустановяване на лечението със ССЕ поради кръстосана реактивност към други ССЕ при диагностициране на АЕАТ-медирана ЧАЧКК.

2. При поискване, притежателят на разрешението за употреба ще предостави на лекарите безплатно тестове за антиеритропоетин антитела.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да осигури наличието на система за лекарствена безопасност, описана във версия 1.0 на Модул 1.8.1 от Заявлението за разрешение за употреба, която да функционира преди появата на продукта на пазара и докато той е на пазара.

План за управление на риска

Притежателят на разрешението за употреба се задължава да проведе проучвания и допълнителни дейности по отношение на лекарствената безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност, в съответствие с версия 4.0 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2 на Заявлението за разрешение за употреба, както и във всички последващи актуализации на ПУР в съответствие с искванията на Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба.

Съгласно Указанията на Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба по отношение на системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба (Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use), актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно с периодичния доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, трябва да бъде подаден актуализиран ПУР

- Когато се получи нова информация, която може да повлияе текущата Спецификация на безопасността, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за намаляване на риска.
- В рамките на 60 дни след постигане на важно събитие (по отношение на лекарствена безопасност или намаляване на риска).
- При поискване от страна на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 50 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 50 микрограма/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа 1 флакон от 1 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 50 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 50 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 50 mcg/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА –100 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 100 микрограма/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 100 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа 1 флакон от 1 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 100 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 100 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 100 mcg/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА –200 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 200 микрограма/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 200 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа 1 флакон от 1 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 200 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 200 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 200 mcg/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА –300 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 300 микрограма/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 300 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа 1 флакон от 1 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 300 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 300 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 300 mcg/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА –400 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 400 микрограма/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 400 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа 1 флакон от 1 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 400 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 400 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 400 mcg/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА –600 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 600 микрограма/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 600 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа 1 флакон от 1 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 600 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 600 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 600 mcg/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА –1000 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 1000 микрограма/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 флакон съдържа 1000 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа 1 флакон от 1 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 1 000 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 1000 микрограма ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 1000 mcg/ml инжекционен разтвор
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 50 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 50 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от 0,3 ml и 1 игла.

Групова опаковка с 3 (3 опаковки с 1) предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба от 0,3 ml и 3 игли.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/008
EU/1/07/400/023

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 50 mcg

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 50 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Групова опаковка с 3 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка) – без син квадрат

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 50 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Част от групова опаковка, която включва 3 отделни опаковки, всяка една от които съдържа 1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и 1 игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/023

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 50 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 50 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 50 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 75 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 75 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 75 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от 0,3 ml и 1 игла.

Групова опаковка с 3 (3 опаковки с 1) предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба от 0,3 ml и 3 игли.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/009
EU/1/07/400/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 75 mcg

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 75 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Групова опаковка с 3 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка) – без син квадрат

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 75 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 75 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Част от групова опаковка, която включва 3 отделни опаковки, всяка една от които съдържа 1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и 1 игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 75 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 75 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 75 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 100 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 100 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 100 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 100 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 100 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 100 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 150 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 150 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 150 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 150 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 150 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 150 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 200 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 200 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 200 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 200 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 200 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 200 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 250 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 250 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 250 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 250 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 250 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 250 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 400 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 400 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 400 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 400 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 400 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 400 mcg/0,6 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 600 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 600 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 600 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 600 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 600 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 600 mcg/0,6 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 800 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 800 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 800 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 800 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 800 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 800 mcg/0,6 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 30 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 30 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и; натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инъекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от 0,3 ml и 1 игла.

Групова опаковка с 3 (3 опаковки с 1) предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба от 0,3 ml и 3 игли.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/017
EU/1/07/400/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 30 mcg

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 30 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Групова опаковка с 3 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка) – без син квадрат

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 30 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Част от групова опаковка, която включва 3 отделни опаковки, всяка една от които съдържа 1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и 1 игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 30 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 30 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 30 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 40 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 40 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 40 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 40 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 40 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 40 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 60 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 60 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 60 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/019

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 60 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 60 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 60 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 120 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 120 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 120 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 120 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 120 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 120 mcg/0,3 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 360 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MIRCERA 360 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 360 микрограма метоксиполиетилен гликол-епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml и игла.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/021

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mircera 360 mcg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ на 360 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

MIRCERA 360 mcg/0,6 ml инжекция
метоксиполиетилен гликол – епоетин бета
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

MIRCERA

50 микрограма/ml инжекционен разтвор
100 микрограма/ml инжекционен разтвор
200 микрограма/ml инжекционен разтвор
300 микрограма/ml инжекционен разтвор
400 микрограма/ml инжекционен разтвор
600 микрограма/ml инжекционен разтвор
1 000 микрограма/ml инжекционен разтвор

метоксиполиетилен гликол – епоетин бета (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява MIRCERA и за какво се използва
2. Преди да използвате MIRCERA
3. Как да използвате MIRCERA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MIRCERA
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА MIRCERA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Това лекарство Ви е предписано, защото имате анемия, причинена от хроничното Ви бъбречно заболяване и е свързана с характерни симптоми като умора, слабост и задух. Това означава, че имате твърде малко червени кръвни клетки и нивото на хемоглобина Ви е твърде ниско (тъканите в организма Ви може да не получават достатъчно кислород).

MIRCERA се използва за лечение само на симптоматична анемия, причинена от хроничното Ви бъбречно заболяване. Не е доказано, че MIRCERA може да се използва за лечение на анемия, предизвикана от други заболявания.

MIRCERA е лекарство, което е произведено чрез генна технология. Както естествения хормон еритропоетин, MIRCERA увеличава броя на червените кръвни клетки и нивото на хемоглобина в кръвта Ви.

В сравнение с други лекарства от същата група, наречени средства, стимулиращи еритропоезата (или CCE), MIRCERA може да остане в организма Ви по-дълго време, поради което за Вашето лечение са нужни по-малко инжекции.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ MIRCERA

Не използвайте MIRCERA

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към метоксиполиетилен гликол – епоетин бета или към някоя от останалите съставки на MIRCERA (вижте точка 6);

- ако имате високо кръвно налягане, което не може да се контролира.

Обърнете специално внимание при употребата на MIRCERA

MIRCERA се използва за лечение само на симптоматична анемия, причинена от хронично бъбречно заболяване. Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не е установена.

Преди лечение с MIRCERA

- При някои пациенти, лекувани с други ССЕ, е наблюдавано състояние, наречено чиста аплазия на червените кръвни клетки (прекратено или намалено производството на червени кръвни клетки), дължащо се на антиеритропоетинови антитела.
 - Ако Вашият лекар подозира или докаже, че имате тези антитела в кръвта си, Вие не трябва да се лекувате с MIRCERA.
- Ако имате рак, трябва да знаете, че MIRCERA, подобно на други ССЕ, може да действа като растежен фактор. Моля, обсъдете това с лекуващия си лекар.
- Не е известно дали MIRCERA има различен ефект при пациенти с хемоглобинопатии (заболявания, свързани с нарушения на хемоглобина), кървене в миналото или в момента, гърчове или с висок брой на тромбоцити в кръвта. Ако имате някое от тези състояния, лекуващият Ви лекар ще обсъди това с Вас и трябва да Ви лекува с повишено внимание.
- MIRCERA не трябва да се използва от здрави хора. Употребата му може да доведе до прекалено повишаване на нивата на хемоглобина и да предизвика проблеми със сърцето или кръвоносните съдове, които може да са животозастрашаващи.

По време на лечение с MIRCERA

- Вашият лекар може да започне лечение с MIRCERA, ако нивото на хемоглобина Ви е 10 g/dl (6,21 mmol/l) или по-ниско. След започване на лечението, Вашият лекар ще се стреми да поддържа нивото на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl (7,45 mmol/l).
 - Вашият лекар ще провери количеството на желязо в кръвта Ви преди и по време на лечението с MIRCERA. Ако количеството е много ниско, лекуващият лекар може да Ви предпише допълнително лечение с желязо.
- Вашият лекар ще проверява кръвното Ви налягане преди и по време на лечението с MIRCERA. Ако кръвното Ви налягане е високо и не може да се контролира с подходящи лекарства или със специална диета, лекарят ще прекъсне лечението Ви с MIRCERA или ще намали дозата.
- Вашият лекар ще проверява дали хемоглобинът Ви не надхвърля определено ниво, тъй като високият хемоглобин може да Ви изложи на риск от проблеми със сърцето или кръвоносните съдове и може да повиши риска от смърт.
- Свържете се с лекуващия си лекар, ако се чувствате уморени, слаби или имате задух, тъй като това може да означава, че Вашето лечение с MIRCERA не е ефективно. Лекуващият лекар ще провери дали нямате други причини за анемията и може да извърши изследвания на кръвта или на костния Ви мозък. Ако сте развили чиста аплазия на червените кръвни клетки, лечението Ви с MIRCERA ще бъде преустановено. Вие няма да получавате друго ССЕ и лекуващият лекар ще Ви лекува за това състояние.

Деца и юноши

Лечението с MIRCERA не се препоръчва при деца и юноши, тъй като той не е изследван при тези пациенти.

Употреба на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Не са провеждани изследвания за взаимодействия. Няма данни, че MIRCERA взаимодейства с други лекарства.

Употреба на MIRCERA с храни и напитки

Храната и напитките не повлияват MIRCERA.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство.

Не са провеждани изследвания на MIRCERA при бременни или кърмещи жени.

Уведомете лекуващия си лекар, ако сте бременна, ако предполагате, че сте бременна или възнамерявате да забременеете. Лекуващият Ви лекар ще прецени какво е най-доброто лечение за Вас по време на бременността.

Кажете на лекуващия си лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лекуващият Ви лекар ще Ви посъветва, ако трябва да преустановите или да продължите кърменето и да спрете или да продължите лечението си.

Шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на MIRCERA

Това лекарство съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на милилитър, т.е. практически не съдържа натрий.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ MIRCERA

Винаги използвайте MIRCERA точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на медицински специалист. Следващите инжекции може да се направят от медицински специалист или, след като сте обучени, Вие може сами да си инжектирате MIRCERA (вижте указанията в края на тази листовка).

MIRCERA може да се инжектира под кожата на корема, ръката или бедрото, или във вена. Лекуващият Ви лекар ще реши кое е най-добре за Вас.

Лекуващият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта Ви, за да проследи чрез измерване на нивото на хемоглобина Ви как анемията отговаря на лечението.

- Ако в момента не се лекувате със ССЕ

Препоръчаната начална доза на MIRCERA е 0,6 микрограма за всеки килограм от телесното Ви тегло. Дозата трябва да се прилага веднъж на всеки 2 седмици като еднократна инжекция. Лекуващият Ви лекар може да увеличи или да намали дозата или временно да спре лечението, за да коригира нивото на хемоглобина, както е подходящо за Вас. Промени на дозата няма да се извършват по-често от веднъж месечно.

След като веднъж анемията е коригирана, Вашият лекуващ лекар може да промени приложението на веднъж месечно.

- Ако в момента се лекувате с други ССЕ

Лекуващият Ви лекар може да замени Вашето настоящо лекарство с MIRCERA. Лекарят ще реши да Ви лекува с MIRCERA, приложен като еднократна инжекция веднъж месечно.

Лекуващият Ви лекар ще изчисли началната доза MIRCERA въз основа на последната доза от предишното Ви лекарство. Първата доза MIRCERA ще се приложи в деня, планиран за инжектиране на предишното Ви лекарство.

Лекуващият Ви лекар може да увеличи или да намали дозата или временно да спре лечението, за да коригира нивото на хемоглобина, както е подходящо за Вас. Промени на дозата няма да се извършват по-често от веднъж месечно.

Ако сте приложили повече от необходимата доза MIRCERA

Моля, свържете се с лекуващия си лекар или с фармацевт, ако сте използвали прекалено голяма доза MIRCERA, тъй като може да се наложи да се извършат някои изследвания на кръвта и да се прекъсне лечението Ви.

Ако сте пропуснали да приложите MIRCERA

Ако сте пропуснали една доза MIRCERA, приложете пропуснатата доза възможно най-скоро и говорете с лекуващия си лекар относно времето на приложение на следващите дози.

Ако сте спрели употребата на MIRCERA

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То може обаче да се прекъсне по всяко време по съвет на лекуващия Ви лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, MIRCERA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, се определя според следната конвенция: много чести (засягат повече от 1 потребител на 10); чести (засягат 1 до 10 потребители на 100); нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000); редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000); много редки (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

Честа нежелана реакция е хипертония (високо кръвно налягане).

Нечести нежелани реакции са:

- главоболие
- тромбоза на съдовия достъп (кръвни съсиреци на входа на диализния Ви апарат).

Редки нежелани реакции са:

- хипертонична енцефалопатия (много високо кръвно налягане, което може да предизвика главоболие, особено внезапно, пробождащо мигреноподобно главоболие, объркване, нарушение на говора, припадъци или гърчове). Ако имате тези симптоми, моля, свържете се незабавно с лекуващия си лекар, за да получите лечение.
- макуло-папуларен обрив (реакция с почервявяване на кожата, която може да включва пъпки или петна);
- горещи вълни;
- свръхчувствителност (алергична реакция, която може да предизвика необичайни хрипове или затруднение в дишането, подуване на езика, на лицето или гърлото, или подуване около мястото на инжектиране, или да Ви накара да се почувствате замаяни, да Ви прималее или да колабирате). Ако имате тези симптоми, моля, свържете се незабавно с лекуващия си лекар, за да получите лечение.

По време на клиничните изпитвания пациентите са получавали леко намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта. При някои пациенти броят на тромбоцитите е бил под нормалната граница.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ MIRCERA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте MIRCERA след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Вие може да извадите MIRCERA от хладилника и да го съхранявате на стайна температура не по-висока от 25°C, за период от 7 дни. По време на този период, когато сте съхранявали MIRCERA на стайна температура, не по-висока от 25 °C, не трябва да връщате MIRCERA обратно в хладилника преди употребата му. След като веднъж сте извадили лекарството от хладилника, трябва да го използвате в рамките на този периодот 7 дни.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа MIRCERA

- Активното вещество е: метоксиполиетилен гликол – епоетин бета. 1 ml съдържа 50, 100, 200, 300, 400, 600, 1 000 микрограма метоксиполиетилен гликол – епоетин бета.
- Другите съставки са: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

Как изглежда MIRCERA и какво съдържа опаковката

MIRCERA е инжекционен разтвор във флакон.

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и не съдържа видими частици.

MIRCERA се продава в стъклен флакон със сива ламинирана гумена запушалка и отчупваща се капачка, направена от алуминий и пластмаса. Всеки флакон съдържа 1 ml разтвор. Една опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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 46 40 50 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

Malta

(See United Kingdom)

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

Дата на последно одобрение на листовката {MM /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ MIRCERA САМИ

Винаги използвайте MIRCERA точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинската сестра.

Вие може да си инжектирате MIRCERA сами или под кожата, или, ако сте на хемодиализа, през линията за хемодиализа според съвета на лекуващия Ви лекар.

Във флакона не се съдържат консерванти и той трябва да се използва само за една инжекция. Не трябва да се прилага повече от една доза от флакон.

Не смесвайте разтвора с други лекарства за инжектиране. Съхранявайте флакона в картонената опаковка.

Съвети за безопасност

- Извадете флакона с MIRCERA от хладилника и го оставете във външната картонена опаковка да достигне стайна температура. Това ще отнеме около 30 минути, след като опаковката е била извадена от хладилника.
- Уверете се, че флаконът не е бил изваждан от хладилника повече от един път или за по-дълго от 7 дена.
- Не използвайте флакон, който е бил замразен, и не го оставяйте на температура над 25°C.
- Не използвайте флакон след срока на годност, отбелязан върху етикета.
- Използвайте флакона само ако разтворът е бистър, безцветен (бледожълт на цвят е приемлив) и не съдържа видими частици.
- Не разклащайте флакона.
- Когато работите със спринцовките, не докосвайте иглите.
- Съхранявайте иглите в опаковката им, докато не сте готови за приготвяне на дозата.

Как да започнете

Съберете всички материали, които ще са Ви необходими за инжекцията, върху чиста повърхност:

Включени в опаковката:

- Един флакон MIRCERA

Невключени в опаковката:

- Спринцовка;
- Една дълга игла за изтегляне на MIRCERA от флакона;
- Една къса игла за инжектиране;
- Тампони със спирт за почистване;
- Стерилна марля;
- Контейнер за отпадъците.

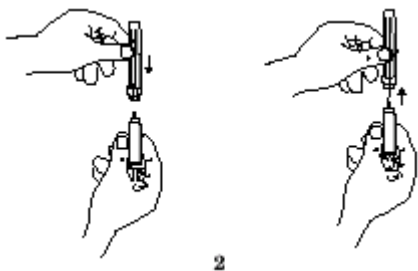
Следните указания обясняват как да използвате флаконите с MIRCERA, за да си направите инжекцията сами. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Преди да започнете, измийте добре ръцете си.

Приготвяне на дозата MIRCERA

- Махнете защитната капачка от флакона (1).
- Почистете гумената запушалка на флакона с тампона за почистване, напоен със спирт.

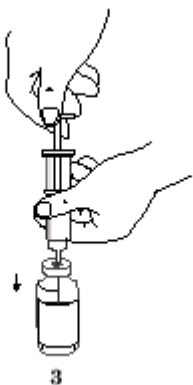


- Извадете спринцовката от обвивката ѝ. Не докосвайте върха на спринцовката.
- Вземете дългата игла с предпазителя и го прикрепете здраво към върха на спринцовката (2).



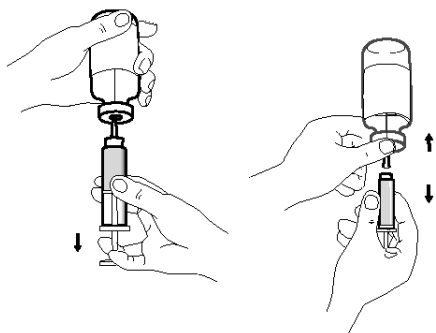
2

- Махнете предпазителя от иглата без да докосвате иглата и задръжте спринцовката с иглата в ръка.
- Вкарайте иглата през гумената запушалка във флакона (3).



3

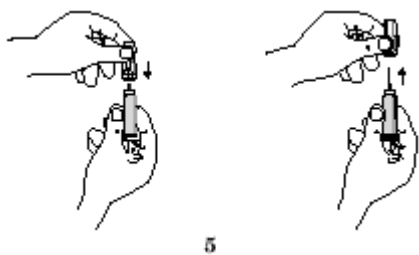
- Дръжте флакона здраво в едната си ръка, а спринцовката в другата и ги обърнете обратно (4).



4

- Като държите флакона с дъното нагоре, бавно изтеглете буталото, за да напълните спринцовката с разтвора до линията, която показва дозата, предписана от лекуващия Ви лекар.
- Като държите флакона с дъното нагоре и иглата във флакона, проверете дали има мехурчета въздух в спринцовката. За да отстраните въздушните мехурчета, леко почукайте с пръстите си спринцовката, докато въздушните мехурчета се издигнат до върха на спринцовката. След това бавно натиснете буталото нагоре, за да изтласкате разтвора и въздушните мехурчета от спринцовката.
- Дръжте върха на иглата в течността и още веднъж изтеглете назад буталото до линията върху спринцовката, която отговаря на Вашата доза.
- Махнете спринцовката от дългата игла, като оставите иглата във флакона. Избягвайте да докосвате върха на спринцовката.

- Вземете късата инжекционна игла с предпазителя и я прикрепете здраво към върха на спринцовката (5).

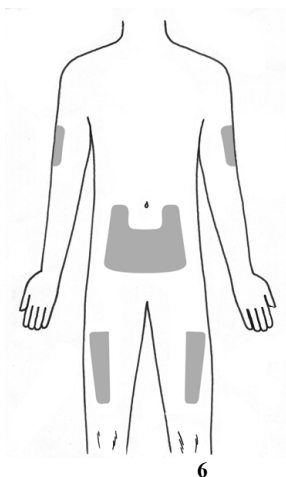


Инжектиране на разтвора

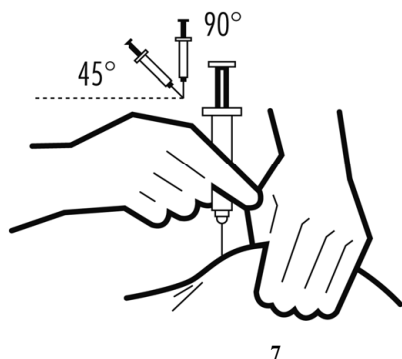
Ако лекарят Ви е посъветвал да инжектирате MIRCERA през линията за хемодиализа във вена, моля, инжектирайте дозата си както Ви е показано от медицинския специалист.

Ако са Ви посъветвали да инжектирате MIRCERA под кожата, моля, инжектирайте дозата си както е показано по-долу.

- Изберете място за инжектиране на корема, бедрото или ръката (без пъпа или областта на талията) (6).



- Почистете кожата, където трябва да се направи инжекцията, с тампон, напоен със спирт.
- Изчакайте участъкът да изсъхне.
- Махнете предпазителя на иглата.
- С едната ръка хванете гънка от свободна кожа. Вкарайте късата инжекционна игла в кожата, която сте хванали, като държите спринцовката като молив, направете бързо движение “както се хвърлят стрелички”, за да вкарате инжекционната игла в кожата перпендикулярно (под ъгъл от 90 градуса) или под лек наклон (под ъгъл от 45 градуса), както Ви е показано от медицинския специалист (7).



- Инжектирайте разтвора, като внимателно натиснете буталото надолу докрай.

- Изтеглете инжекционната игла от кожата.
- Притиснете за няколко секунди малка превръзка или стерилна марля към мястото на инжектиране.
- Не масажирате мястото на инжектиране. Ако кърви, може да се покрие със залепваща се превръзка.

Изхвърляне

Спринцовката, иглите и всички материали за инжекцията са предназначени за еднократна употреба и трябва да се изхвърлят след инжектирането. Изхвърлете спринцовката и иглите по безопасен начин в затворен контейнер.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

MIRCERA

30 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
40 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
50 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
60 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
75 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
100 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
120 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
150 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
200 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
250 микрограма/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
360 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
400 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
600 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
800 микрограма/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

метоксиполиетилен гликол – епоетин бета (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява MIRCERA и за какво се използва
2. Преди да използвате MIRCERA
3. Как да използвате MIRCERA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MIRCERA
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА MIRCERA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Това лекарство Ви е предписано, защото имате анемия, причинена от хроничното Ви бъбречно заболяване и е свързана с характерни симптоми като умора, слабост и задух. Това означава, че имате твърде малко червени кръвни клетки и нивото на хемоглобин Ви е твърде ниско (тъканите в организма Ви може да не получават достатъчно кислород).

MIRCERA се използва за лечение само на симптоматична анемия, причинена от хроничното Ви бъбречно заболяване. Не е доказано, че MIRCERA може да се използва за лечение на анемия, предизвикана от други заболявания.

MIRCERA е лекарство, което е произведено чрез генна технология. Както естествения хормон еритропоетин, MIRCERA увеличава броя на червените кръвни клетки и нивото на хемоглобин в кръвта Ви.

В сравнение с други лекарства от същата група, наречени средства, стимулиращи еритропоезата (или CSE), MIRCERA може да остане в организма Ви по-дълго време, поради което за Вашето лечение са нужни по-малко инжекции.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ MIRCERA

Не използвайте MIRCERA

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към метоксиполиетилен гликол – епоетин бета или към някоя от останалите съставки на MIRCERA (вижте точка б);
- ако имате високо кръвно налягане, което не може да се контролира.

Обърнете специално внимание при употребата на MIRCERA

MIRCERA се използва за лечение само на симптоматична анемия, причинена от хронично бъбречно заболяване. Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания не е установена.

Преди лечение с MIRCERA

- При някои пациенти, лекувани с други ССЕ, е наблюдавано състояние, наречено чиста аплазия на червените кръвни клетки (прекратено или намалено производството на червени кръвни клетки), дължащо се на антиеритропоетинови антитела.
- Ако Вашият лекар подозира или докаже, че имате тези антитела в кръвта си, Вие не трябва да се лекувате с MIRCERA.
- Ако имате рак, трябва да знаете, че MIRCERA, подобно на други ССЕ, може да действа като растежен фактор. Моля, обсъдете това с лекуващия си лекар.
- Не е известно дали MIRCERA има различен ефект при пациенти с хемоглобинопатии (заболявания, свързани с нарушения на хемоглобина), кървене в миналото или в момента, гърчове или с висок брой на тромбоцити в кръвта. Ако имате някое от тези състояния, лекуващият Ви лекар ще обсъди това с Вас и трябва да Ви лекува с повишено внимание.
- MIRCERA не трябва да се използва от здрави хора. Употребата му може да доведе до прекалено повишаване на нивата на хемоглобина и да предизвика проблеми със сърцето или кръвоносните съдове, които може да са животозастрашаващи.

По време на лечение с MIRCERA

- Вашият лекар може да започне лечение с MIRCERA, ако нивото на хемоглобина Ви е 10 g/dl (6,21 mmol/l) или по-ниско. След започване на лечението, Вашият лекар ще се стреми да поддържа нивото на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl (7,45 mmol/l).
- Вашият лекар ще провери количеството на желязо в кръвта Ви преди и по време на лечението с MIRCERA. Ако количеството е много ниско, лекуващият лекар може да Ви предпише допълнително лечение с желязо.
- Вашият лекар ще проверява кръвното Ви налягане преди и по време на лечението с MIRCERA. Ако кръвното Ви налягане е високо и не може да се контролира с подходящи лекарства или със специална диета, лекарят ще прекъсне лечението Ви с MIRCERA или ще намали дозата.
- Вашият лекар ще проверява дали хемоглобинът Ви не надхвърля определено ниво, тъй като високият хемоглобин може да Ви изложи на риск от проблеми със сърцето или кръвоносните съдове и може да повиши риска от смърт.
- Свържете се с лекуващия си лекар, ако се чувствате уморени, слаби или имате задух, тъй като това може да означава, че Вашето лечение с MIRCERA не е ефективно. Лекуващият лекар ще провери дали нямате други причини за анемията и може да извърши изследвания на кръвта или на костния Ви мозък. Ако сте развили чиста аплазия на червените кръвни клетки, лечението Ви с MIRCERA ще бъде преустановено. Вие няма да получавате друго ССЕ и лекуващият лекар ще Ви лекува за това състояние.

Деца и юноши

Лечението с MIRCERA не се препоръчва при деца и юноши, тъй като той не е изследван при тези пациенти.

Употреба на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Не са провеждани изследвания за взаимодействия. Няма данни, че MIRCERA взаимодейства с други лекарства.

Употреба на MIRCERA с храни и напитки

Храната и напитките не повлияват MIRCERA.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди употребата на което и да е лекарство.

Не са провеждани изследвания на MIRCERA при бременни или кърмещи жени.

Уведомете лекуващия си лекар, ако сте бременна, ако предполагате, че сте бременна или възнамерявате да забременеете. Лекуващият Ви лекар ще прецени какво е най-доброто лечение за Вас по време на бременността.

Кажете на лекуващия си лекар, ако кърмите или възнамерявате да кърмите. Лекуващият Ви лекар ще Ви посъветва, ако трябва да преустановите или да продължите кърменето и да спрете или да продължите лечението си.

Шофиране и работа с машини

MIRCERA не повлиява способността Ви за шофиране и работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на MIRCERA

Това лекарство съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на милилитър, т.е. практически не съдържа натрий.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ MIRCERA

Винаги използвайте MIRCERA точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението с MIRCERA трябва да започне под наблюдението на медицински специалист. Следващите инжекции може да се направят от медицински специалист или, след като сте обучени, Вие може сами да си инжектирате MIRCERA (вижте указанията в края на тази листовка).

MIRCERA може да се инжектира под кожата на корема, ръката или бедрото, или във вена. Лекуващият Ви лекар ще реши кое е най-добре за Вас.

Лекуващият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта Ви, за да проследи чрез измерване на нивото на хемоглобина Ви как анемията отговаря на лечението.

- Ако в момента не се лекувате със ССЕ

Препоръчаната начална доза на MIRCERA е 0,6 микрограма за всеки килограм от телесното Ви тегло. Дозата трябва да се прилага веднъж на всеки 2 седмици като еднократна инжекция. Лекуващият Ви лекар може да увеличи или да намали дозата или временно да спре лечението, за да коригира нивото на хемоглобина, както е подходящо за Вас. Промени на дозата няма да се извършват по-често от веднъж месечно.

След като веднъж анемията е коригирана, Вашият лекуващ лекар може да промени приложението на веднъж месечно.

- Ако в момента се лекувате с други ССЕ

Лекуващият Ви лекар може да замени Вашето настоящо лекарство с MIRCERA. Лекарят ще реши да Ви лекува с MIRCERA, приложен като еднократна инжекция веднъж месечно. Лекуващият Ви лекар ще изчисли началната доза MIRCERA въз основа на последната доза от предишното Ви лекарство. Първата доза MIRCERA ще се приложи в деня, планиран за инжектиране на предишното Ви лекарство.

Лекуващият Ви лекар може да увеличи или да намали дозата или временно да спре лечението, за да коригира нивото на хемоглобина, както е подходящо за Вас. Промени на дозата няма да се извършват по-често от веднъж месечно.

Ако сте приложили повече от необходимата доза MIRCERA

Моля, свържете се с лекуващия си лекар или с фармацевт, ако сте използвали прекалено голяма доза MIRCERA, тъй като може да се наложи да се извършат някои изследвания на кръвта и да се прекъсне лечението Ви.

Ако сте пропуснали да приложите MIRCERA

Ако сте пропуснали една доза MIRCERA, приложете пропуснатата доза възможно най-скоро и говорете с лекуващия си лекар относно времето на приложение на следващите дози.

Ако сте спрели употребата на MIRCERA

Обикновено лечението с MIRCERA е продължително. То може обаче да се прекъсне по всяко време по съвет на лекуващия Ви лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, MIRCERA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, се определя според следната конвенция: много чести (засягат повече от 1 потребител на 10); чести (засягат 1 до 10 потребители на 100); нечести (засягат 1 до 10 потребители на 1 000); редки (засягат 1 до 10 потребители на 10 000); много редки (засягат по-малко от 1 потребител на 10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата).

Честа нежелана реакция е хипертония (високо кръвно налягане).

Нечести нежелани реакции са:

- главоболие;
- тромбоза на съдовия достъп (кръвни съсиреци на входа на диализния Ви апарат).

Редки нежелани реакции са:

- хипертонична енцефалопатия (много високо кръвно налягане, което може да предизвика главоболие, особено внезапно, пробождащо мигреноподобно главоболие, объркване, нарушение на говора, припадъци или гърчове). Ако имате тези симптоми, моля, свържете се незабавно с лекуващия си лекар, за да получите лечение.
- макуло-папуларен обрив (реакция с почервявяване на кожата, която може да включва пъпки или петна);
- горещи вълни;
- свръхчувствителност (алергична реакция, която може да предизвика необичайни хрипове или затруднение в дишането, подуване на езика, на лицето или гърлото, или подуване около мястото на инжектиране, или да Ви накара да се почувствате замаяни, да Ви прималее или да колабирате). Ако имате тези симптоми, моля, свържете се незабавно с лекуващия си лекар, за да получите лечение.

По време на клиничните изпитвания пациентите са получавали леко намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта. При някои пациенти броят на тромбоцитите е бил под нормалната граница.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ MIRCERA

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте MIRCERA след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на предварително напълнената спринцовка след "Годен до". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Вие може да извадите своята предварително напълнена спринцовка с MIRCERA от хладилника и да я съхранявате на стайна температура не по-висока от 30°C, еднократно за период от 1 месец. По време на този период, когато сте съхранявали MIRCERA на стайна температура, не по-висока от 30 °C, не трябва да връщате MIRCERA обратно в хладилника преди употребата му. След като веднъж сте извадили лекарството от хладилника, трябва да го използвате в рамките на този едномесечен период.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа MIRCERA

- Активното вещество е: метоксиполиетилен гликол – епоетин бета. Една предварително напълнена спринцовка с 0,3 или 0,6 ml съдържа 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200, 250 микрограма или 360, 400, 600, 800 микрограма.
- Другите съставки са: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полксамер 188 и вода за инжекции.

Как изглежда MIRCERA и какво съдържа опаковката

MIRCERA 0,3 ml или 0,6 ml е инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и не съдържа видими частици.

MIRCERA се продава в предварително напълнени спринцовки с ламинирано бутало и капачка на върха с една игла 27G1/2. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,3 ml или 0,6 ml разтвор. Всички концентрации на Mircera се предлагат в опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка, а концентрациите от 30, 50, 75 микрограма/ 0.3 ml – и в групова опаковка с 3 (3 x 1) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединеното кралство

Производител
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Дата на последно одобрение на листовката {мм /гггг}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ MIRCERA САМИ

Винаги използвайте MIRCERA точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или медицинската сестра.

MIRCERA предварително напълнена спринцовка е готова за употреба и Вие може да си я инжектирате сами или под кожата, или, ако сте на хемодиализа, през линията за хемодиализа според съвета на лекуващия Ви лекар. Предварително напълнената спринцовка не съдържа консерванти и трябва да се използва само за една инжекция. Не трябва да се прилага повече от една доза от спринцовка.

Не смесвайте разтвора с други лекарства за инжектиране. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка.

Съвети за безопасност

- Уверете се, че предварително напълнената спринцовка не е била изваждана от хладилника за повече от един период от 1 месец.
- Не използвайте предварително напълнена спринцовка, която е била замразена, и не я оставяйте на температура над 30°C.
- Не използвайте предварително напълнена спринцовка след срока на годност, отбелязан върху етикета.
- Използвайте предварително напълнената спринцовка само ако разтворът е бистър, безцветен (бледожълт на цвят е приемлив) и не съдържа видими частици.
- Не разклащайте предварително напълнената спринцовка, ако разтворът е бил разклатен и е разпенен, не го използвайте (разклащането на MIRCERA или излагането му на светлина може да увреди лекарството).
- Когато работите със спринцовката, не докосвайте иглата.
- Не използвайте една спринцовка повече от един път.

Приготвяне за инжекцията

Съберете всички материали, които ще са Ви необходими за инжекцията, върху чиста повърхност:

Включени в опаковката:

- Една предварително напълнена спринцовка MIRCERA и отделна инжекционна игла.

Невключени в опаковката:

- Тампони със спирт за почистване;
- Стерилна марля;
- Контейнер за отпадъците.

Следните указания обясняват как да използвате предварително напълнените спринцовки с MIRCERA, за да си направите инжекцията сами. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка.

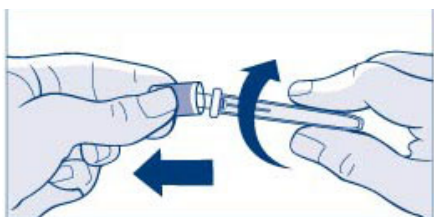
Извадете кутията с MIRCERA от хладилника. Съхранявайте лекарството в кутията, за да го предпазите от светлина и го оставете да достигне стайна температура най-малко за 30 минути.

Извадете пластмасовия контейнер с MIRCERA от кутията, без да махате защитната лента.

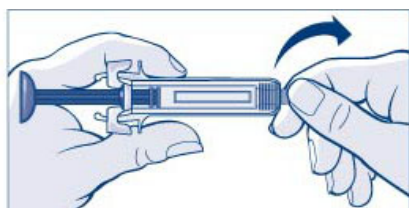
Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

- Махнете пластмасовото фолио на пластмасовия контейнер и извадете спринцовката и иглата.

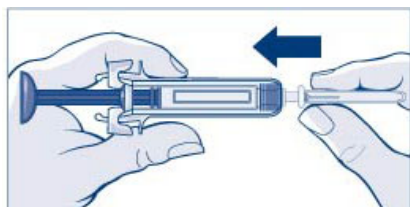
Приготвяне на MIRCERA предварително напълнена спринцовка и на иглата за инжектиране



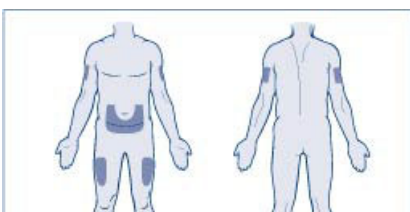
Фигура 1. Хванете здраво иглата с две ръце. Счупете пломбата на иглата с въртеливо движение и махнете капачката. Не махайте предпазителя на иглата.



Фигура 2. Махнете гумената капачка от върха на спринцовката (завъртете и издърпайте).



Фигура 3. Прикрепете иглата към спринцовката, като натиснете силно едната към другата.



Фигура 4. Изберете едно от препоръчаните места за инжектиране, ръка, корем или бедро (без пъпа или областта на талията). Не инжектирайте MIRCERA в място, което е чувствително или което заздравява.



Фигура 5. Почистете мястото с нов тампон, напоен със спирт, и изчакайте участъкът да изсъхне.

Хванете спринцовката и предпазителя на иглата и издърпайте силно предпазителя. За да отстраните въздушните мехурчета от спринцовката, дръжте спринцовката с иглата нагоре. Почукайте леко спринцовката, за да отидат въздушните мехурчета на върха. Натиснете бавно буталото до правилната доза, както това Ви е показано от медицинския специалист.

Инжектиране на разтвора

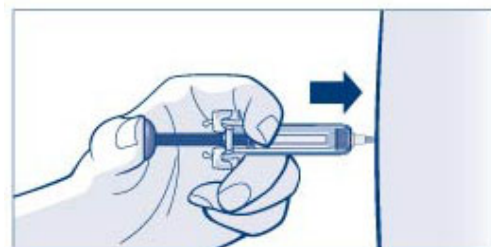
Ако лекарят Ви е посъветвал да инжектирате MIRCERA през линията за хемодиализа във вена, моля, инжектирайте дозата си както Ви е показано от медицинския специалист.

Ако са Ви посъветвали да инжектирате MIRCERA под кожата, моля, инжектирайте дозата си както е показано по-долу.



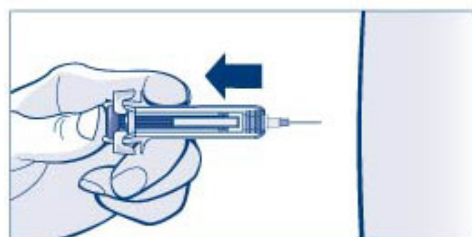
Фигура 6. Хванете гънка кожа на мястото на инжектиране и вкарайте иглата.

Вкарайте иглата с бързо движение, «както се хвърлят стрелички».

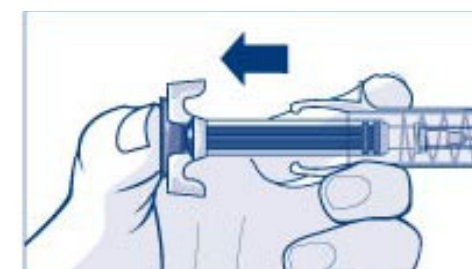


Фигура 7. Бавно натиснете буталото надолу докрай, докато инжектирате лекарството напълно. Не пускайте буталото.

Изтегляне на иглата



Фигура 8. Извадете иглата от кожата, без да пускате буталото.



Фигура 9. Пуснете буталото, като оставите предпазителя на иглата да я обезопаси.

Сложете памук върху мястото на инжектиране.
Не масажирате мястото на инжектиране.
Ако кърви, може да се покрие със залепваща се превръзка.

Изхвърляне

Спринцовката е предназначена за еднократна употреба и трябва да се изхвърли след инжектирането. Изхвърлете спринцовката в контейнер, който не може да се пробие. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.