

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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. Веднъж изваден от хладилника, лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на този период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор.

Опаковка с 1 предварително напълнена спринцовка.

Групова опаковка, съдържаща 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 напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/008

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор.

Опаковка с 1 предварително напълнена спринцовка.

Групова опаковка, съдържаща 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 напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/009

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картон на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба. Стерилната предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/010

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предшестваща седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предшестваща седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системно-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/011

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 гликолизиранието.

*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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CSE, търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CSE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системно-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/012

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/013

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2.

Опаковка с 1 предварително напълнена спринцовка.

Групова опаковка, съдържаща 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/017

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/018

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системно-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/019

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CSE, търговското име на прилаганото CSE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CSE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,3 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/020

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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 в предварително напълнена спринцовка (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) при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостната тежест на заболяването; необходима е оценка от лекар на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се повиши 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.

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 коригиране 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):
За да се повишат нивата на хемоглобина до над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препоръчителната начална доза при пациенти, които не са на диализа е 1,2 микрограма/kg телесно тегло, прилагана веднъж месечно като еднократна подкожна инжекция.

Като алтернатива, може да се прилага начална доза от 0,6 микрограма/kg телесно тегло през две седмици като еднократна интравенозна или подкожна инжекция при пациенти, които са на диализа или не са на диализа.

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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване на хемоглобина с приблизително 0,35 g/dL (0,22 mmol/l) седмично. Дозата не трябва да се коригира по-често от веднъж месечно.

Пациенти, лекувани през две седмици, чиято концентрация на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l), може да получават MIRCERA веднъж месечно, като се използва доза, равна на два пъти прилаганата преди това веднъж на всеки две седмици доза.

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 MIRCERA се основава на изчислената предшестваща седмична доза на дарбепоедин 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 дарбепоедин алфа или епоетин, прилагани преди това.

Таблица 1: Начални дози MIRCERA

Предишна седмична интравенозна или подкожна доза дарбепоедин алфа (микрограма/седмица)	Предишна седмична интравенозна или подкожна доза епоетин (IU/седмица)	Месечна интравенозна или подкожна доза MIRCERA (микрограма/веднъж месечно)
<40	<8 000	120
40-80	8 000-16 000	200
>80	>16 000	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 повишава и приближава 12 g/dL (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължава да се повишава, 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 намаляване 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 пациенти се препоръчва редовно проследяване на хемоглобина и стриктно спазване на указанията за коригиране на дозата.

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.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза и на правилата за промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

При 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 или по-възрастни.

Педиатрична популация

MIRCERA не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Начин на приложение

MIRCERA трябва да се прилага подкожно или интравенозно. Може да се инжектира подкожно в корема, ръката или бедрото. И трите места на инжектиране са еднакво подходящи. За указания относно приложението на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Неконтролирана хипертония.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

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 всички ССЕ, включително MIRCERA. 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 (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С: При парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, трябва незабавно да се прекрати лечението с епоетин и да се извърши изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване 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 на и по време на лечението 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).

Концентрация на хемоглобина: При пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, която да не надхвърля горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. При клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови събития, включително тромбоза, или мозъчносъдови събития, включително инсулт, когато ССЕ, са прилагани при таргетни нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) (вж. точка 4.8). Контролирани клинични изпитвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

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

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, съществуват опасения, че ССЕ могат да стимулират растежа на различни видове злокачествени образувания. Две контролирани клинични проучвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни злокачествени заболявания, включително рак на главата и шията и рак на млечната жлеза, са показали необяснимо повишаване на смъртността.

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

Възможност за проследяване на MIRCERA: За да се подобри възможността за проследяване на CCE, търговското име на прилаганото CCE трябва да бъде ясно записано (или посочено) в картоната на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. практически не съдържа натрий.

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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на MIRCERA при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти 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 MIRCERA се екскретира в кърмата. Едно проучване при животни показва екскреция на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета в майчиното мляко. Трябва да се вземе решение дали да се продължи или да се преустанови кърменето или да се продължи или преустанови лечението с MIRCERA, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с MIRCERA за жената.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват данни за увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората не е известен.

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

Обобщение на профила на безопасност

Базата данни за безопасност от клиничните проучвания обхваща 3 042 пациенти с ХБЗ, включително 1 939 пациенти, лекувани с MIRCERA, и 1 103 с друго CCE. Очаква се приблизително 6% от пациентите, лекувани с MIRCERA, да получат нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция е хипертония (честа).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Честотата е определена като е използвана следната конвенция: 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 ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Всички други нежелани реакции, които се отдават на MIRCERA, се съобщават рядко, като повечето от тях са леки до умерени по тежест. Тези събития са 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.

В данните от едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа случаите на инсулт се съобщават като “чести”.

Постмаркетингов опит

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции, с неизвестна честота.

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота (вж. точка 4.4).

Има спонтанни съобщения за случаи на тромбоцитопения, с неизвестна честота.

Има съобщения за антиеритропоетин неутрализиращо антитяло-медирана чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), с неизвестна честота. В случай, че се диагностицира ЧАЧКК, лечението с MIRCERA трябва да се преустанови и пациентите не трябва да преминават към лечение с друг рекомбинантен еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

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

Механизъм на действие

MIRCERA стимулира еритропоезата чрез взаимодействие с еритропоетиновия рецептор върху прогениторните клетки в костния мозък. 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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от корекционни проучвания при пациенти, лекувани през две седмици и през четири седмици, показват, че степента на отговор по отношение на хемоглобина в групата с MIRCERA в края на корекционния период е висока и сравнима със сравнителната група. Медианата на времето за отговор е 43 дни в групата с MIRCERA и 29 дни в сравнителната група, като е наблюдавано повишение на стойностите на хемоглобина през първите 6 седмици, съответно с 0,2 g/dl/седмично и 0,3 g/dl/седмично.

Четири рандомизирани контролирани проучвания са проведени при пациенти на диализа, лекувани с дарбепоедин 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.

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, които не са на диализа, пациентите са получавали лечение с дарбепоедин алфа с цел постигане на нива на хемоглобина 13 g/dL или с плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не постига основната цел да покаже намаляване на риска от смъртност по всякаква причина, сърдечно-съдова заболяемост или терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния HR (95% ДИ): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92 (1,38, 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация за миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

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 проучвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно е отворено проучване. При две от проучванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от проучванията е >13 g/dl; при останалите три проучвания е 12-14 g/dl. При отвореното проучване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. При четирите плацебо-контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира 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 анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава изчислен коефициент на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получаващи химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и съответно значимо повишен относителен риск от тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4). В този анализ на данните не са включени пациенти, лекувани с MIRCERA.

MIRCERA не е одобрен за лечение на пациенти с анемия, предизвикана от химиотерапия (вж. точка 4.1 и 4.4).

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 проучване 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 базата на конвенционалните сърдечносъдови фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и репродуктивна токсичност.

Карциногенният потенциал на метоксиполиетилен гликол – епоетин бета не е оценяван при продължителни проучвания при животни. Не индуцира пролиферативен отговор на нехематологични туморни клетъчни линии *in vitro*. При шестмесечно токсикологично проучване 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 вреден ефект 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 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с ламинирано бутало (бромобутилова гума) и капачка на върха (бромобутилова гума), и игла 27G1/2, съдържаща 0,6 ml разтвор. Опаковка с 1 предварително напълнена 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
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/021

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

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2007

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Roche Diagnostics GmbH
Werk Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите на предварително напълнените спринцовки

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).

Съгласно указанията на CHMP относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската Агенция по лекарствата.

ПДБ

Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва годишен цикъл, ако СНМР не одобри друго.

- **УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.
Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/008

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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 75 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.
Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/009

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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

75 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 100 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.
Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 150 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 200 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 250 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 30 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/400/017

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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 40 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 60 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

60 mcg/0,3 ml

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 120 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

120 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, 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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 360 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

360 mcg/0,6 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 50 микрограма - Групова опаковка (3x1) – с “blue box”

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Групова опаковка, която включва 3 отделни опаковки. Всяка от тях съдържа 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба 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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 50 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Групова опаковка от 3 опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка – без “blue box”

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 50 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и 1 игла. Част от групова опаковка, която включва три отделни опаковки, не може да се продават отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 75 микрограма Групова опаковка (3x1) – с “blue box”

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 75 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Групова опаковка, която включва 3 отделни опаковки. Всяка от тях съдържа 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба 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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 75 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Групова опаковка от 3 опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка – без “blue box”

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 75 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и 1 игла. Част от групова опаковка, която включва три отделни опаковки, не може да се продават отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

75 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 30 микрограма Груповая упаковка (3x1) – с “blue box”

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 30 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Груповая упаковка, която включва 3 отделни опаковки. Всяка от тях съдържа 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба 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.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 30 микрограма ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

Групова опаковка от 3 опаковки с 1 предварително напълнена спринцовка – без “blue box”

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)

Една предварително напълнена спринцовка съдържа 30 микрограма метоксиполиетилен гликол- епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml и 1 игла. Част от групова опаковка, която включва три отделни опаковки, не може да се продават отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

Да не се разклаща

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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
Обединено 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

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 mcg/0,3 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

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

метоксиполиетилен гликол – епоетин бета (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- 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 единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява MIRCERA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MIRCERA
3. Как да използвате MIRCERA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате MIRCERA
6. Съдържание на опаковката и 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 е показан за лечение само на симптоматична анемия, причинена от хронично бъбречно заболяване. Употребата му е ограничена само при възрастни пациенти (на възраст 18 или повече години).

MIRCERA е лекарство, което е произведено чрез генна технология. Като естествения хормон еритропоетин, MIRCERA увеличава броя на червените кръвни клетки и нивото на хемоглобин в кръвта Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате MIRCERA

Не използвайте MIRCERA

- ако сте алергични към метоксиполиетилен гликол – епоетин бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате високо кръвно налягане, което не може да се контролира.

Предупреждения и предпазни мерки

Безопасността и ефикасността на лечението с MIRCERA при други показания, включително анемия при пациенти с рак, не са установени.

Преди лечение с MIRCERA

- При някои пациенти, лекувани със средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), включително MIRCERA, е наблюдавано състояние, наречено чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК, прекратено или намалено образуване 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 сте болни от хепатит С и получавате интерферон и рибавирин, трябва да обсъдите това с Вашия лекар, защото комбинирането на CCE с интерферон и рибавирин в редки случаи води до загуба на ефект и развитие на ЧАЧКК, тежка форма на анемия. CCE не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.
- Ако имате хронично бъбречно заболяване и анемия, лекувана със CCE и имате също рак, трябва да знаете, че CCE могат да имат отрицателно влияние върху Вашето състояние. Трябва да обсъдите възможностите за лечение на анемията с Вашия лекар.
- Не е известно дали MIRCERA има различен ефект при пациенти с хемоглобинопатии (заболявания, свързани с нарушения на хемоглобина), кръвене в миналото или в момента, гърчове или с висок брой на тромбоцити в кръвта. Ако имате някое от тези състояния, Вашият 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, Вашият 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, Вашият лекар 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 тромбоза, включително белодробна емболия, миокарден инфаркт, мозъчен удар (инсулт) и смърт.
- Свържете се с Вашия лекар, ако се чувствате уморени, слаби или имате задух, защото това може да означава, че Вашето лечение с MIRCERA не е ефективно. Вашият лекар ще провери дали нямате други причини за анемията и може да извърши изследвания на кръвта или на костния Ви мозък. Ако сте развили ЧАЧКК, лечението Ви с MIRCERA ще бъде преустановено. Вие няма да получавате друго CCE и Вашият лекар ще Ви лекува за това състояние.

Деца и юноши

Лечението с MIRCERA не се препоръчва при деца и юноши, защото той не е изследван при тези пациенти.

Обърнете специално внимание при употреба на други продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки: MIRCERA принадлежи към група продукти, които стимулират образуването на червени кръвни клетки, както е човешкият белтък еритропоетин. Вашият медицински специалист, ще вписва винаги точния продукт, който използвате.

Други лекарства и MIRCERA

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия. Няма данни, че MIRCERA взаимодейства с други лекарства.

MIRCERA с храна и напитки

Храната и напитките не повлияват MIRCERA.

Бременност, кърмене и фертилитет

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Не са провеждани проучвания на MIRCERA при бременни или кърмещи жени.

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Вашият лекар ще прецени какво е най-доброто лечение за Вас по време на бременността.

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви посъветва, ако трябва да спрете или да продължите кърменето и да спрете или да продължите лечението си.

Няма данни, че MIRCERA уврежда фертилитета при животни. Потенциалният риск за хората не е известен.

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 това лекарство 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. Вашият лекар ще реши кое е най-добре за Вас.

Вашият 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**

- Ако не сте на диализа, препоръчителната начална доза на MIRCERA е 1,2 микрограма за всеки килограм от телесното Ви тегло, която ще се прилага подкожно веднъж месечно като еднократна инжекция. Като алтернатива, Вашият лекар може да реши да приложи начална доза MIRCERA от 0,6 микрограма за всеки килограм от телесното Ви тегло. Дозата ще се прилага през две седмици под формата на еднократна инжекция под кожата или във вена. След коригиране на анемията Ви, Вашият лекар може да промени дозировката с приложение веднъж месечно.
- Ако сте на диализа, препоръчителната начална доза е 0,6 микрограма за всеки килограм от телесното Ви тегло. Дозата ще се прилага през две седмици под формата на еднократна инжекция под кожата или във вена. След коригиране на анемията Ви, Вашият лекар може да промени дозировката с приложение веднъж месечно.

Вашият 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 в момента се лекувате с друго ССЕ**

Вашият лекар може да замени Вашето настоящо лекарство с MIRCERA. Лекарят ще реши да Ви лекува с MIRCERA, приложен като еднократна инжекция веднъж месечно. Вашият 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.

Вашият 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 използвали повече от необходимата доза MIRCERA

Моля, свържете се с Вашия лекар или 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 използвате MIRCERA

Ако сте пропуснали една доза MIRCERA, приложете пропуснатата доза възможно най-скоро и говорете с Вашия 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 Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотата на възможните нежелани реакции е посочена по-долу:

Честа нежелана реакция (може да засегне до 1 на 10 души) е хипертония (високо кръвно налягане).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) са:

- главоболие;
- тромбоза на съдовия достъп (кръвни съсиреци на входа на диализния Ви апарат).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

- хипертензивна 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 Вашия лекар, за да получите лечение.
- макуло-папулозен 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 Вашия лекар, за да получите лечение.

По време на клиничните проучвания пациентите са имали леко намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта. Има спонтанни съобщения за тромбоцитен брой под нормалните граници (тромбоцитопения).

Има спонтанни съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на анафилактични реакции; честотата е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Както и при други ССЕ, при постмаркетинговата употреба има съобщения за случаи на тромбоза, включително белодробна емболия, с неизвестна честота.

При някои пациенти, лекувани със ССЕ, включително MIRCERA, е наблюдавано състояние, наречено чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК, прекратено или намалено образуване на червени кръвни клетки), дължащо се на антиеритропоетинови антитела.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате MIRCERA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство 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.

Трябва да се инжектират само бистри, безцветни до бледожълти разтвори, без видими частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа MIRCERA

- Активното вещество е метоксиполиетилен гликол – епоетин бета. Една предварително напълнена спринцовка съдържа:
30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200 или 250 микрограма в 0,3 ml и 360 микрограма в 0,6 ml.
- Другите съставки са: натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев сулфат, манитол (E421), метионин, полоксамер 188 и вода за инжекции.

Как изглежда MIRCERA и какво съдържа опаковката

MIRCERA 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. 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 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
Обединено 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

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.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.

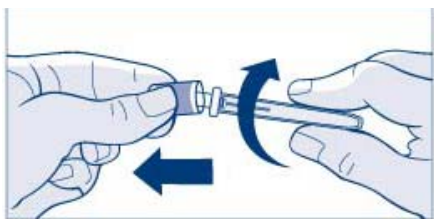
Извадете кутията с MIRCERA от хладилника. Съхранявайте лекарството в кутията, за да го предпазите от светлина и го оставете да достигне стайна температура най-малко за 30 минути.

Извадете пластмасовия контейнер с MIRCERA от кутията, без да махате защитната лента.

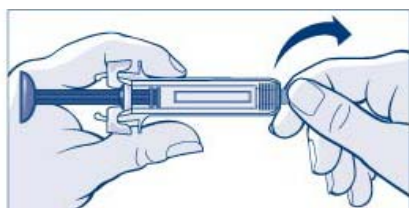
Измийте добре ръцете си със сапун и топла вода.

- Махнете пластмасовото фолио на пластмасовия контейнер и извадете спринцовката и иглата.

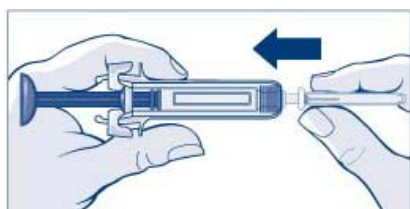
Приготвяне на MIRCERA предварително напълнена спринцовка и на иглата за инжектиране



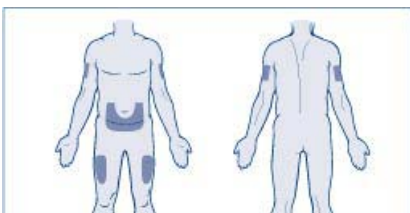
Фигура 1. Хванете здраво иглата с две ръце. Счупете пломбата на иглата с въртеливо движение и махнете капачката. Не махайте предпазителя на иглата.



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.

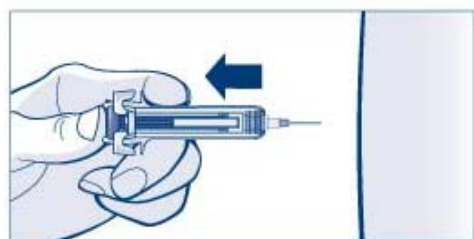


Фигура 6. Хванете гънка кожа на мястото на инжектиране и вкарайте иглата. Вкарайте иглата с бързо движение, «както се хвърлят стрелички».



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.