

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Mircera 50 mcg/0,3 ml раствор за инјектирање

Mircera 75 mcg/0,3 ml раствор за инјектирање

Mircera 100 mcg/0,3 ml раствор за инјектирање

Mircera 120 mcg/0,3 ml раствор за инјектирање

Mircera 150 mcg/0,3 ml раствор за инјектирање



1

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Mircera/Мирцера (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) раствор за инјектирање
50µg/0,3ml; 75µg/0,3ml; 100µg/0,3ml; 120µg/0,3ml; 150µg/0,3ml, во наполнет инјекциски шприц.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 50 µg на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta* во концентрација од 167 µg/ ml.

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 75 µg на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta* во концентрација од 250 µg/ ml.

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 100 µg на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta* во концентрација од 333 µg/ ml.

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 120 µg на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta* во концентрација од 400 µg/ ml.

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 150 µg на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta* во концентрација од 500 µg/ ml.

Дозната јачина укажува на количината на протеинскиот дел на молекулата на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta без да се земе во предвид гликозилацијата.

* Протеините се произведени со рекомбинантна ДНК технологија од овариум на кинески хрчак (СНО) и ковалентно конјугирани за линеарен methoxy-polyethylene glycol (PEG).

Мокноста на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta не треба да се споредува со мокноста на друг пегилиран или не-пегилиран протеин од иста терапевтска класа. За повеќе информации, видете го делот 5.1.

За комплетната листа на ексципиенси, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјекција во наполнет инјекциски шприц (инјекција).

Растворот е бистар и безбоен до слабо жолтеникав.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на симптоматска анемија поврзана со хронична бубрежна болест (ХББ) кај возрасни пациенти (видете дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со MIRCERA треба да се започне под надзор на лекар кој има искуство во третирање на пациенти со бубрежно оштетување.

Дозирање

Третман на симптоматска анемија кај возрасни пациенти со хронична бубрежна болест

Симптомите и последиците на анемијата можат да варираат во зависност од возраста, полот и тежината на болеста; неопходна е проценка на клиничкиот тек и состојбата за секој поединечен пациент од страна на лекарот. MIRCERA треба да се дава субкутано или интравенски со цел да се зголеми хемоглобинот до вредности не поголеми од 12 g/dl (7,45 mmol/l). Субкутана употреба



2

се препорачува кај пациенти кои не се на хемодијализа за да се избегне пункција на периферните вени.

Поради варијабилност кај поединечен пациент, може да се забележат повремени индивидуални вредности на хемоглобин кај пациентот над и под посакуваното ниво на хемоглобин. Варијабилноста на хемоглобинот треба да се реши преку управување со дозата, внимавајќи хемоглобинот да се движи во интервал од 10 g/dl (6,21 mmol/l) до 12 g/dl (7,45 mmol/l). Треба да се избегнува одржување на нивото на хемоглобин поголемо од 12 g/dl (7,45 mmol/l); насоките за соодветно прилагодување на дозата при вредности на хемоглобинот над 12 g/dl (7,45 mmol/l) се опишани подолу.

Треба да се избегнува зголемување на нивото на хемоглобинот над 2 g/dl (1,24 mmol/l) во период од четири недели. Доколку дојде до тоа, треба да се направи соодветно прилагодување на дозата како што е предвидено.

Пациентите треба да се следат за да се осигура дека се користи најниската одобрена ефикасна доза на MIRCERA за да се обезбеди соодветна контрола на симптомите на анемија при одржување на концентрација на хемоглобин под или 12 g/dl (7,45 mmol/l). Треба да се внимава при зголемување на дозата на MIRCERA кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција. Кај пациенти со лош одговор на хемоглобинот на MIRCERA, треба да се земат во предвид алтернативни објаснувања за слаб одговор (видете дел 4.4 и 5.1).

Се препорачува хемоглобинот да се следи на секои две недели додека не се стабилизира, а потоа периодично.

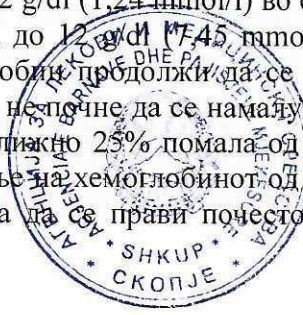
Пациенти кои не се третирани во моментот со агенси кои стимулираат еритропоеза (ACE):

Со цел да се зголеми нивото на хемоглобин на ниво над 10 g/dl (6,21 mmol/l), препорачана почетна доза кај пациенти кои не се на дијализа е 1,2 µg/kg телесна тежина, дадена еднаш месечно во вид на една субкутана инјекција.

Алтернативно, почетна доза од 0,6 µg / kg телесна тежина може да се дава еднаш на секои две недели како единечна интравенска или субкутана инјекција кај пациенти кои се или не се на дијализа.

Дозата може да се зголеми за околу 25% од претходната доза доколку стапката на пораст на нивото на хемоглобинот е помала од 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) во текот на еден месец. Понатамошно зголемување од околу 25% може да се прави во месечни интервали се додека не се постигне посакуваното индивидуално ниво на хемоглобин.

Ако стапката на пораст на нивото на хемоглобин е поголема од 2 g/dl (1,24 mmol/l) во еден месец или ако нивото на хемоглобин се зголемува и се приближува до 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата треба да се намали за околу 25%. Доколку нивото на хемоглобин продолжи да се зголемува, терапијата треба да се прекине се додека нивото на хемоглобин не почне да се намалува, и во тој момент терапијата треба да се почне од почеток со доза приближно 25% помала од претходно дадената доза. По прекинување на дозата се очекува намалување на хемоглобинот од околу 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) неделно. Прилагодување на дозата не треба да се прави почесто од еднаш месечно.



Пациентите третирани еднаш на секои две недели, чија концентрација на хемоглобин е над 10 g/dl (6,21 mmol/l) може да добиваат MIRCERA еднаш месечно. Месечната доза би била еднаква на две претходни дози кои се користеле еднаш на две недели.

Пациентите кои моментално се лекуваат со агенси кои стимулираат еритропоеза (ACE)

Пациентите кои моментално се лекуваат со ACE може да се префрлат на MIRCERA еднаш месечно како единечна интравенска или субкутана инјекција. Почетната доза на MIRCERA се заснова на пресметаните неделни дози на darbepoetin alfa или epoetin во времето на замена како што е опишано во Табела 1. Првата инјекција треба да започне при наредно закажаната доза за претходно примениот darbepoetin alfa или epoetin.

Табела 1: Почетни дози на MIRCERA

Претходна неделна доза на darbepoetin alfa интравенски или субкутано (µg/неделно)	Претходна неделна доза на epoetin интравенски или субкутано (IU/неделно)	Месечна MIRCERA интравенска или субкутана доза (µg/еднаш месечно)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ако е потребно прилагодување на дозата на одржување на посакуваната концентрација на хемоглобин над 10 g/dl (6.21 mmol/l), месечната доза може да се зголеми за околу 25%.

Доколку стапката на пораст на нивото на хемоглобин е поголема од 2 g/dl (1,24 mmol/l) во текот на еден месец или ако нивото на хемоглобин се зголемува и се приближува до 12g/dl (7,45 mmol/l), дозата треба да се намали за околу 25%. Ако нивото на хемоглобин продолжи да се зголемува, терапијата треба да се прекине сè додека нивото на хемоглобин почне да се намалува, и тогаш терапијата треба да се почне од почеток со доза приближно 25% помала од претходно дадената доза. По прекин на дозата, се очекува намалување на хемоглобинот од околу 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) неделно. Прилагодувањето на дозата не треба да се врши почесто од еднаш месечно.

Бидејќи искуството со третман кај пациенти на перитонеална дијализа е ограничено, се препорачува редовно следење на хемоглобинот и строго придржување на насоките за дозата насоки кај овие пациенти.

Прекин на третманот

Третманот со MIRCERA е вообичаено долготраен.

Меѓутоа, доколку е неопходно може да се прекине во секое време.

Пропуштена доза

Доколку се пропушти една доза од MIRCERA, истата треба да се даде што е можно поскоро, а давањето на MIRCERA треба да се продолжи според препишаната фиксирани дозирање.

Пациенти со хепатално оштетување

Нема потреба од прилагодување на почетната доза ниту правила за модификација на дозата кај пациенти со хепатално оштетување (види дел 5.2).



Стари лица

Во клиничките студии 24% од пациентите третирани со MIRCERA се на возраст од 65 до 74 години, додека 20% биле на возраст од 75 години и повеќе. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти на возраст од 65 години или постари.

Педијатриска популација

MIRCERA не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 години поради недостаток на податоци за безбедност и ефикасност.

Начин на употреба

MIRCERA треба да се дава субкутано или интравенски. Таа може да се инјектира поткожно во пределот на стомакот, раката или бедрото. Сите три места на инјектирање се подеднакво погодни. За инструкции за давање на лекот, видете дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на било кој од ексципиентите во делот 6.1. Неконтролирана хипертензија.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Безбедноста и ефикасноста на MIRCERA терапијата при други индикации, вклучувајќи анемија кај пациенти со карцином, не е утврдена.

Треба да се внимава при зголемување на дозите на MIRCERA кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција бидејќи високите дози на кумулативен ероетин може да бидат поврзани со зголемен ризик од смртност, како и сериозни кардиоваскуларни и цереброваскуларни настани. Кај пациенти со слаб одговор на хемоглобин на епоетини, се земаат во предвид алтернативни објаснувања за слабиот одговор (види дел 4.2 и 5.1).

Дополнителна терапија со железо се препорачува за сите пациенти со вредности на серумскиот феритин под 100 µg/l или со трансферинска сатурација под 20%. За да се обезбеди ефикасна еритропоеза, статусот со железо треба да се оценува за сите пациенти пред и за време на третманот.

Неуспех на одговор од терапијата со MIRCERA треба да наложи барање на факторите кои го предизвикуваат неуспехот. Дефицитите на железо, фолна киселина или витамин Б12 ја намалуваат ефективноста на ACE и затоа треба да се корегираат. Интеркурентните инфекции, воспалителни или трауматски епизоди, окултна загуба на крв, хемолiza, тешка алуминиумска токсичност, основни хематолошки заболувања или фиброза на коскената срцевина исто така можат, да го компромитираат еритропоетскиот одговор. Бројот на ретикулоцитите треба да се вклучи како дел од евалуацијата. Ако се исклучени сите наведени услови и пациентот има ненадеен пад на хемоглобинот поврзан со ретикулоцитопенија и анти-еритропоетински антитела, потребно е да се спроведе испитување на коскената срцевина за дијагноза на чиста еритроцитна аплазија (ЧЕА). Во случај да се дијагностицира ЧЕА, терапијата со MIRCERA треба да се прекине и пациентите не треба да се префрлат на друг ACE.

Лекарите може да побараат од носителот на одобрение за ставање на лек во промет да го тестира или ре-тестира примерокот на серум во референтна лабораторија во случај на сомнеж или потврдена AEAB-посредувана ЧЕА или необјаснето губење на ефикасност при лекувањето со



MIRCERA (пр. клинички забележано при тешка анемија и низок број на ретикулоцити).

Чиста еритроцитна аплазија предизвикана од анти-еритропоетински антитела е пријавена во врска со сите ACE, вклучувајќи ја и MIRCERA. Овие антитела реагираат вкрстено со сите ACE и пациентите со сомнителни или позитивни резултати на антитела на еритропоетин, не треба да се префрлат на MIRCERA (видете дел 4.8).

ACE кај пациенти со хепатит Ц: Парадоксалното намалување на хемоглобинот и развојот на тешка анемија поврзана со низок број на ретикулоцити треба да наложи да се прекине лекувањето со епоетин и да се спроведе тестирање на анти-еритропоетински антитела. Биле пријавени случаи кај пациенти со хепатит Ц третирани со interferon и ribarivin, кога епоетините се користат истовремено. Епоетините не се одобрени во водењето на анемија поврзана со хепатитис Ц.

Следење на крвен притисок: Како и со другите ACE, крвниот притисок може да се зголеми за време на третманот со MIRCERA. Крвниот притисок треба да биде адекватно контролиран кај сите пациенти пред, на почетокот и во текот на лекувањето со MIRCERA. Ако високиот крвен притисок тешко се контролира со медицински третман или диететски мерки, дозата мора да се намали или давањето да се прекине (види дел 4.2).

Тешки кожни несакани реакции (severe cutaneous adverse reaction - SCARs) вклучувајќи Steven-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), кои можат да бидат животно-загрозувачки или со фатален исход, биле пријавени како поврзани со епоетинскиот третман (видете во делот 4.8). Потешки случаи биле забележани кај епоетини со долго дејство. За време на препишувањето на овие лекови, пациентите треба да се советуваат околу знаците и симптомите и внимателно да се следат за кожни реакции. Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на појава на овие реакции, треба веднаш да се прекине употребата на MIRCERA и да се разгледа можноста за алтернативен третман. Во случај пациентот да развие тешка кожна реакција како SJS или TEN поради употреба на MIRCERA, не смее да се започне со третман кај тој пациент било кога.

Концентрација на хемоглобин: Кај пациенти со хронична бубрежна болест, одржувањето на концентрацијата на хемоглобин не треба да ја надминува горната граница на целната концентрација на хемоглобин препорачана во делот 4.2. Во клиничките испитувања, кога биле дадени ACE за да се постигнат вредности на хемоглобин поголеми од 12 g/dl (7,5 mmol/l) (видете дел 4.8) бил забележан зголемен ризик од смрт, сериозни кардиоваскуларни настани, тромбоза или цереброваскуларни настани, вклучувајќи и мозочен удар. Контролираните клинички испитувања не покажале значајни придобивки од давањето на епоетини кога концентрацијата на хемоглобинот се зголемува над нивото потребно за контрола на симптомите на анемија како и за да се избегне трансфузија на крв.

Безбедноста и ефикасноста на терапијата MIRCERA не е утврдена кај пациенти со хемоглобинопатии, конвулзии, крварења или со ескоришна анамнеза на крварење за која била потребна трансфузија, или при ниво на тромбоцити поголемо од $500 \times 10^9/l$. Затоа, кај овие пациенти оваа терапија треба да се користи внимателно.

Ефект врз раст на карцином: MIRCERA, како и другите ACE, е фактор на раст кој примарно го стимулира производството на еритроцити. Рецепторите за еритропоетин може да се појават на

површината на разни туморски клетки. Како и со сите фактори на раст, постои загриженост дека ACE може да го стимулира растот на било кој тип на малигност. Две контролирани клинички студии во кои се давани епоетини кај пациенти со различни видови на карцином, вклучувајќи карцином на главата и вратот, и карцином на дојка, покажале необјаснето зголемена смртност.

Злоупотребата на MIRCERA од страна на здрави луѓе може да доведе до прекумерно зголемување на хемоглобинот. Ова може да биде поврзано со живото-загрозувачки кардиоваскуларни компликации.

Следење на MIRCERA: Со цел да се подобри следењето на ACE, трговското име на дадената ACE треба јасно да се забележи (или наведе) во досието на пациентот.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на ml, односно речиси и да не содржи натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Не се спроведени студии за интеракција. Не постои доказ дека MIRCERA го менува метаболизмот на други лекови.

4.6 Употреба за време на плодност, бременост и доење

Бременост

Нема податоци за употребата на MIRCERA кај бремени жени. Студиите на животни не укажуваат на директни штетни ефекти во однос на бременоста, ембриофеталниот развој, породувањето или постнаталниот развој, но укажуваат на класно-поврзано реверзибилно намалување на тежина на фетусот (видете дел 5.3). Треба да се внимава кога се препишува кај бремени жени.

Доење

Не е познато дали MIRCERA се излучува во мајчиното млеко. Една студија на животни покажала екскреција на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta во мајчиното млеко. Одлуката дали да се продолжи или да се прекине со доењето или да се продолжи или прекине терапијата со MIRCERA треба да се донесе земајќи ја во предвид користа од доењето на детето и користа од терапијата со MIRCERA на жената.

Плодност

Студиите на животни не покажале докази за нарушена плодност (видете дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

MIRCERA нема или има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

(А) Резиме на безбедносниот профил

Податоците од базата на податоци за безбедност од клиничките испитувања вклучуваат 3,042 пациенти со ХББ, од кои 1,939 пациенти третирани со MIRCERA и 1,103 со друг ACE. Кај околу 6% од пациентите третирани со MIRCERA се очекува да се јават несакани реакции. Најчесто пријавената несакана реакција била хипертензија (честа).



(Б) Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите реакции во Табела 2 се наведени според MedDRA органската класа на системи и категоријата на фреквенција. Категориите на фреквенции се дефинирани на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$); непознати (не можат да се проценат од достапните податоци).

Табела 2: Несакани реакции припишани на третман со MIRCERA кај пациенти со ХББ.

Несакани реакции забележани само за време на пост-маркетинг се означени со (*).

Класа на органски систем	Зачестеност	Несакана реакција
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непознато	Тромбоцитопенија *
	Невообичаени	Чиста еритроцитна аплазија *
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретки	Хиперсензитивност
	Непознато	Анафилактична реакција *
Нарушувања на нервниот систем	Невообичаено	Главоболка
	Ретки	Хипертензивна енцефалопатија
Васкуларни нарушувања	Чести	Хипертензија
	Ретки	Наплив на топлина
	Невообичаени	Тромбоза*
	Ретки	Белодробна емболија*
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Ретки	Осип, Макулопапуларен
	Непознати	Stevens-Johnson синдром/ токсична епидермална некролиза *
Повреди, труење и процедурални компликации	Невообичаени	Тромбоза на васкуларен пристап

(Ц) Опис на избрани несакани реакции

Случаите на тромбоцитопенија се пријавени во пост-маркетиншки услови, со непозната фреквенција. Мало намалување на бројот на тромбоцитите, но сепак во рамките на нормалата, е забележано во клинички студии.

Тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ се забележани кај 7% од пациентите третирани со MIRCERA и 4% од пациентите третирани со други ACE. Во пост-маркетиншка студија за безбедност со долготрајна третманска изложеност до 8,4 години, основните вредности на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ на годишно ниво биле забележани кај 1,5% до 3,0% во групата пациенти лекувана со MIRCERA и 2,4% од пациентите во ACE групата. За време на студијата, бројот на тромбоцити под $100 \times 10^9/l$ на годишно ниво бил забележан кај 1,5% до 3,0% од пациентите лекувани со MIRCERA и 1,6% до 2,5% од пациентите лекувани со други ACE.

Податоци од контролирани клинички студии со epoetin alfa или darbepoetin alfa ја пријавуваат инциденцата на мозочен удар како честа. Пост-авторизациската студија за безбедност покажа слична инциденца на мозочен удар помеѓу MIRCERA (6,3%) и референтната ACE група (epoetin alfa, darbepoetin alfa и epoetin beta) (7%).

Како и со другите ACE, биле пријавени случаи на тромбоза, вклучувајќи белодробна емболија, во пост-маркетинг услови (видете дел 4.4).

Пријавена е чиста еритроцитна аплазија (ЧЕА), посредувана со неутрализирачки анти-



еритропоетински антитела со непозната фреквенција. Во случај да се дијагностицира ЧЕА, терапијата со MIRCERA треба да се прекине и пациентите не треба да се префрлат на друг рекомбинантен протеин на еритропоезата (види дел 4.4).

Пријавување на сомнителна несакана реакција

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1, Скопје) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Предозирање

Терапевтскиот опсег на MIRCERA е широк. Индивидуалниот одговор мора да се согледа при започнувањето на терапијата. Предозирањето може да резултира со манифестации на прекумерен фармакодинамски ефект, на пример, прекумерна еритропоеза. Во случај на преголемо ниво на хемоглобин, третманот со MIRCERA треба привремено да се прекине (видете дел 4.2). Доколку е клинички индицирано може да се изврши флеботомија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група:

Други антианемични препарати, АТС код: B03XA03

Механизам на дејство

MIRCERA ја стимулира еритропоезата преку интеракција со еритропоетинскиот рецептор на прогениторните клетки во коскената срцевина. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, активната супстанција на MIRCERA, е континуиран активатор на рецепторот на еритропоетин, што покажува различна активност на ниво на рецепторот која се карактеризира со побавно врзување и побрза дисоцијација од рецепторот, намалена специфична активност *in vitro*, со зголемена активност *in vivo*, како и зголемен полуживот, за разлика од еритропоетинот. Просечната молекулска маса е околу 60 kDa од кои протеините заедно со јаглехидратите сочинуваат околу 30 kDa.

Фармакодинамски ефекти

Како примарен фактор за раст за еритроиден развој, природниот хормон еритропоетин се произведува во бубрезите и се ослободува во крвотококот како одговор на хипоксија. Реагирајќи на хипоксија, природниот хормон еритропоетин се поврзува со еритроидните прогениторни клетки за да се зголеми производството на црвените крвни клетки.

Клиничка ефикасност и безбедност

Податоците од студиите за корекција со пациенти третирани еднаш на секои две недели, и еднаш на секои четири недели покажуваат дека стапките на одговор на хемоглобин во групата со MIRCERA на крајот на периодот на корекција биле високи, и споредливи со компараторите. Средното време на одговор било 43 дена во групата што примала MIRCERA и 29 дена во групата



компаратор, со зголемување на хемоглобинот во првите 6 недели од 0,2 g/dl/неделно и 0,3 g/dl/неделно, соодветно.

Четири рандомизирани контролирани студии биле спроведени кај пациенти на дијализа кои се третирале со darbepoetin alfa или epoetin во времето на вклучувањето во студијата. Пациентите биле рандомизирани на тој начин што некои останале на својот тековен третман, а други преминале на MIRCERA со цел да се задржи стабилно нивото на хемоглобин. Во периодот на оценување (од 29та до 36та недела), средното и просечното ниво на хемоглобин кај пациенти третирани со MIRCERA бил речиси идентичен со основното ниво на хемоглобин.

Во рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија на 4038 пациенти со ХББ кои не се на дијализа, со дијабетес мелитус тип 2 и нивоа на хемоглобин ≤ 11 g/dL, пациентите примале или третман со darbepoetin alfa до целните вредности на хемоглобин од 13 g/dL или плацебо (видете дел 4.4). Студијата не ја исполнила примарната цел да докаже намалување на ризикот за сите причини за смртност, кардиоваскуларниот морбидитет или крајниот стадиум на хронична бубрежна болест (ESRD). Анализа на индивидуалните компоненти на композитните цели ги покажа следниве HR (95% CI): смрт 1,05 (0,92, 1,21), мозочен удар 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна срцева слабост (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализација поради миокардна исхемија 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

Здружените пост-хок анализи на клинички студии на ACE се изведуваат кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција (пациенти кои се на дијализа, кои не се на дијализа, пациенти со и без дијабетес). Забележана е тенденција за зголемување на ризикот на вкупната смртност, кардиоваскуларни и цереброваскуларни настани поврзани со повисоки кумулативни дози на ACE независно од статусот на дијабетес или дијализа (видете дел 4.2 и 4.4).

Еритропоетинот е фактор на раст кој примарно го стимулира производството на еритроцити. Рецепторите за еритропоетин можат да се изразуваат на површината на разни туморски клетки.

Преживувањето и туморската прогресија се испитувани во пет големи контролирани студии кои вклучуваат вкупно 2833 пациенти, од кои четири биле двојно слепи, плацебо-контролирани студии, а една била отворена студија. Две од студиите вклучиле пациенти кои биле третирани со хемотерапија. Концентрација на целниот хемоглобин во две студии била > 13 g/dl; во останатите три студии била 12-14 g/dl. Во отворената студија немало разлика во вкупното преживување помеѓу пациентите третирани со рекомбинантен хуман еритропоетин и контролите. Во четири плацебо-контролирани студии стапките на ризик за севкупното преживување се движеле помеѓу 1,25 и 2,47 во корист на контролите. Овие студии покажале конзистентна необјаснета статистички значајна зголемена смртност кај пациенти кои имаат анемија поврзана со различни видови карцином кај пациенти кои примале рекомбинантен хуман еритропоетин во споредба со контролите. Вкупното преживување во студиите не може задоволително да се објасни со разликите во инциденцата на тромбоза и слични компликации помеѓу оние кои примале рекомбинантен хуман еритропоетин и оние во контролната група.

Анализа на податоци на ниво на пациент, исто така, била извршена на подосе од 13,900 пациенти со карциноми (хемо, радио, хемо-радио, или без терапија) кои учествувале во 53 контролирани клинички студии кои вклучувале повеќе епоетини. Мета-анализа на севкупните податоци за преживувањето дала проценка за вкупниот HR од 1,06 (95% CI: 1,00, 1,12, 33 студии и 13,933 пациенти) и за пациентите со карцином кои примаат хемотерапија, целокупниот HR за



преживувањето бил 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11, 38 студии и 10,441 пациенти). Мета-анализите исто така укажуваат постојано на значително зголемен релативен ризик од тромбоемболија кај пациенти со карцином кои примаат рекомбинантен хуман еритропоетин (видете дел 4.4). Во оваа анализа на податоци не биле вклучени пациенти третирани со MIRCERA.

MIRCERA не е одобрена за третман на пациенти со анемија индуцирана со хемотерапија (видете го делот 4.1 и 4.4.).

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta била испитувана кај здрави доброволци и кај анемични пациенти со ХББ, вклучувајќи ги и пациентите кои се и оние кои не се на дијализа.

По субкутаното давање на пациенти со ХББ кои не се на дијализа, максималната серумска концентрација на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta била забележана по 95 часа (средна вредност) по давањето. Апсолутната биорасположивост на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta после субкутана администрација била 54%, а забележаниот терминален полуживот на елиминација е 142 часа кај пациенти со ХББ кои не се на дијализа.

По субкутаното давање на пациенти со ХББ кои се на дијализа, максималната серумска концентрација на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta била забележана по 72 часа (средна вредност) по давањето. Апсолутната биорасположивост на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta после субкутано давање е 62%, а забележаниот терминален полуживот на елиминација е 139 часа кај пациенти со ХББ кои се на дијализа.

По интравенско давање на пациенти со ХББ кои се на дијализа, вкупниот системски клиренс беше 0,494 ml/h за килограм. Полуживотот на елиминација по интравенска администрација на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta е 134 часа.

Споредбата на серумските концентрации на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta мерен пред и по хемодијализа кај 41 пациент со ХББ покажала дека хемодијализата нема ефект врз фармакокинетиката на овој лек.

Анализа на 126 пациенти со ХББ не покажала фармакокинетска разлика помеѓу пациентите на дијализа и пациенти кои не се на дијализа.

Во студија каде што била давана единечна доза, по интравенско давање, фармакокинетиката на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta е слична кај пациенти со тешко хепатално оштетување, во споредба со здрави пациенти (видете дел 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не-клиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето, врз основа на конвенционалните студии за фармакологија на кардиоваскуларна безбедност, токсичност од повторени дози и репродуктивна токсичност. Канцерогениот потенцијал на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta не е евалуиран во долгорочни студии на животни. Тој не индуцира пролиферативен одговор кај линиите на не-хематолошки туморските клетки ин витро. Во една шест месечна студија за токсичност кај стаорци не се забележани канцерогени или неочекувани



митогени одговори кај не-хематолошки ткива. Покрај тоа, со користење на панел на човечки ткива, *in vitro* врзувањето на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta бил забележан само кај целните клетки (прогениторни клетки од коскена срцевина).

Нема забележано значителен плацентарен премин на methoxy polyethylene glycol-epoetin beta кај стаорци, и студиите на животни не покажаа никакви штетни ефекти врз бременоста, ембриофеталниот развој, породувањето или постнаталниот развој. Меѓутоа постои класно поврзано реверзибилно намалување на тежината на фетусот и намалување на постнаталното зголемување на телесната тежина на потомството во дози кои предизвикуваат нагласени фармакодинамски ефекти кај мајките. Физичкиот, когнитивниот или сексуалниот развој кај потомците на мајките кои примаат methoxy polyethylene glycol-epoetin beta во тек на бременоста и доењето не се засегнати. Кога MIRCERA била давана субкутано кај машки и женски стаорци пред и за време на парење, репродуктивните перформанси, плодноста и параметрите за оценка на спермата не биле засегнати.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Монобазен натриумфосфат монохидрат, натриумсулфат, манитол, метионин, полоксамер 188 и вода за инјекција.

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува. Чувајте го наполнет инјекциски шприц во оригиналното пакување за да се заштити од светлина. Крајниот корисник може да го отстрани лекот од фрижидерот за чување на собна температура не повисока од 30 °C во еден единствен период од 1 месец. Откако ќе се отстрани од фрижидер лекот треба да се користи во рамките на овој период.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Наполнет инјекциски шприц (стакло тип I), со ламинатен затварач на клипот (бромобутил гума), капаче на врвот (бромобутил гума) и игла 27G1/2, која содржи 0,3 ml раствор. Големина на пакување од 1 наполнет инјекциски шприц.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребени производи

Наполнетиот инјекциски шприц е подготвен за употреба. Стерилниот наполнет инјекциски шприц не содржи никакви конзерванси и треба да се користи само за едно инјектирање. Само една доза треба да се администрира по шприц. Смеат да се инјектираат само раствори кои се бистри, безбојни до слабо жолтеникави и без видливи честички.

Да не се протресува. Пред инјектирање треба да се овозможи наполнетиот инјекциски шприц да постигне собна температура.



Секој неискористен производ или отпаден материјал од лековите треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр. 13, тел 02 3 3103 500

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

1 PFS x 50µg/0,3ml/кутија - 11-8020/4

1 PFS x 75µg/0,3ml/кутија - 11-6752/2

1 PFS x 100µg/0,3ml/кутија - 11-6753/2

1 PFS x 120µg/0,3ml/кутија - 11-6754/2

1 PFS x 150µg/0,3ml/кутија - 11-6755/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение:

1 PFS x 50µg/0,3ml/кутија - 28.11.2008

1 PFS x 75µg/0,3ml/кутија - 28.11.2008

1 PFS x 100µg/0,3ml/кутија - 28.11.2008

1 PFS x 120µg/0,3ml/кутија - 16.04.2009

1 PFS x 150µg/0,3ml/кутија - 28.11.2008

Датум на последно одобрение:

1 PFS x 50µg/0,3ml/кутија - 20.03.2018

1 PFS x 75µg/0,3ml/кутија - 20.03.2018

1 PFS x 100µg/0,3ml/кутија - 20.03.2018

1 PFS x 120µg/0,3ml/кутија - 20.03.2018

1 PFS x 150µg/0,3ml/кутија - 20.03.2018



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2021 година

