

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 50 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 50 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 167 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 75 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 75 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 250 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 100 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 100 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 333 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 150 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 150 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 500 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75;1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87;1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 200 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 200 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 667 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietylenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%.

L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 250 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 250 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 833 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'aumentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 30 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 30 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta* ad una concentrazione di 100 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'aumentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 40 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 40 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 133 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 60 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 60 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 200 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 120 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 120 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 400 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo. Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 360 microgrammi/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 360 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 600 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'aumentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 50 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 50 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 167 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione multipla contenente 3 x 1 siringhe preriempite confezionate singolarmente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 75 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 75 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta*, ad una concentrazione di 250 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA

e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono

osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%. L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio solfato
Mannitolo (E421)
Metionina
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione multipla contenente 3 x 1 siringhe preriempite confezionate singolarmente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 30 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 30 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta* ad una concentrazione di 100 microgrammi/ml. Il dosaggio indica la quantità della porzione proteica della molecola di metossipolietilenglicole-epoetina beta senza considerare la glicosilazione.

*Proteina prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) e coniugata in modo covalente a metossipolietilenglicole (PEG) lineare.

La potenza di metossipolietilenglicole-epoetina beta non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC).

La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con insufficienza renale.

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in funzione dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico. MIRCERA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. MIRCERA può essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nel braccio o nella coscia. Tutti e tre i siti di iniezione sono egualmente idonei.

In considerazione della variabilità intrapaziente, possono essere occasionalmente rilevati, in un paziente, singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l). Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); le indicazioni per una appropriata correzione del dosaggio per quando vengono osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l) sono riportate di seguito.

Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verifica, si deve procedere ad una appropriata correzione del dosaggio, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di MIRCERA per controllare adeguatamente i sintomi dell'anemia.

Si raccomanda di monitorare l'emoglobina ogni due settimane fino alla stabilizzazione e successivamente a intervalli regolari.

Pazienti che non stanno ricevendo la terapia con un agente stimolante l'eritropoiesi (ESA):

Per aumentare i livelli di emoglobina a un valore maggiore di 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose iniziale raccomandata in pazienti non dializzati è 1,2 microgrammi/kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni mese come singola iniezione sottocutanea.

In alternativa, una dose iniziale di 0,6 microgrammi/kg di peso corporeo può essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea in pazienti dializzati o non dializzati.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina è inferiore a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) nel corso di un mese, la dose può essere aumentata del 25% circa rispetto alla dose precedente. Ulteriori aumenti del 25% circa possono essere apportati a intervalli mensili fino al raggiungimento del livello target di emoglobina riferito al singolo paziente.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

I pazienti trattati una volta ogni due settimane, nei quali la concentrazione di emoglobina è superiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l), possono ricevere MIRCERA somministrato una volta al mese utilizzando una dose doppia rispetto a quella precedentemente somministrata una volta ogni due settimane.

Pazienti che stanno ricevendo la terapia con un ESA:

I pazienti in trattamento con un ESA possono passare a MIRCERA somministrato una volta al mese come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. La dose iniziale di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stabilita in base alla dose settimanale precedentemente calcolata di darbepoetina alfa o epoetina, al momento della sostituzione della terapia, come descritto nella Tabella 1. La prima iniezione deve essere effettuata in corrispondenza della successiva somministrazione prevista dalla precedente terapia con darbepoetina alfa o epoetina.

Tabella 1: Dosi iniziali di MIRCERA

Precedente dose settimanale di darbepoetina alfa endovena o sottocute (microgrammi/settimana)	Precedente dose settimanale di epoetina endovena o sottocute (UI/settimana)	Dose mensile di MIRCERA endovena o sottocute (microgrammi/una volta al mese)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se occorre un aggiustamento della dose per mantenere la concentrazione target di emoglobina al di sopra di 10 g/dl (6,21 mmol/l) è possibile aumentare la dose mensile del 25% circa.

Se la velocità di crescita dell'emoglobina supera i 2 g/dl (1,24 mmol/l) in un mese o se il livello di emoglobina aumenta e si avvicina a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25% circa. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a scendere; a questo punto la terapia deve essere iniziata nuovamente con una dose inferiore del 25% circa rispetto all'ultima somministrata. In seguito all'interruzione della somministrazione si prevede una riduzione dell'emoglobina di circa 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) alla settimana. Le correzioni della dose non devono essere apportate con frequenza superiore a una volta al mese.

Poiché nei pazienti in dialisi peritoneale l'esperienza con il trattamento è limitata, in questi pazienti si raccomandano il monitoraggio regolare dell'emoglobina e la stretta aderenza alle linee guida per l'aggiustamento della dose.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, se necessario, può essere interrotto in qualsiasi momento.

Dose non assunta

Se non si assume una dose di MIRCERA, la dose non assunta deve essere somministrata il prima possibile e la somministrazione di MIRCERA deve essere ripresa alla frequenza di somministrazione prescritta.

Uso pediatrico

MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, il 24% dei pazienti trattati con MIRCERA era di età compresa tra 65 e 74 anni, mentre il 20% aveva un'età uguale o superiore ai 75 anni di età. Non è richiesto aggiustamento della dose per i pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose iniziale o delle regole di correzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda una terapia di integrazione del ferro per tutti i pazienti che presentino valori di ferritina sierica inferiori a 100 microgrammi/l o con una saturazione della transferrina inferiore al 20%. Per assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

La mancata risposta al trattamento con MIRCERA richiede una ricerca delle cause. La carenza di ferro, acido folico o vitamina B12 riduce l'efficacia degli ESA e pertanto deve essere corretta. La risposta eritropoietica può essere compromessa anche da infezioni concomitanti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, tossicità grave da alluminio, patologie ematologiche preesistenti o fibrosi del midollo osseo. La valutazione deve comprendere una conta reticolocitaria. Se vengono escluse tutte le patologie citate e il paziente presenta un calo improvviso dell'emoglobina,

associato a reticolocitopenia e anticorpi antieritropoietina, è necessario considerare un esame del midollo osseo per escludere la diagnosi di aplasia eritroide pura (Pure Red Cell Aplasia, PRCA). In caso di diagnosi di aplasia eritroide pura, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con un altro ESA.

Sono stati segnalati casi di aplasia eritroide pura causata dagli anticorpi antieritropoietina in associazione a tutti gli ESA, incluso MIRCERA. Questi anticorpi hanno mostrato reazione crociata con tutti gli ESA e i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi antieritropoietina non devono essere trattati con MIRCERA (vedere paragrafo 4.8).

PRCA in pazienti con epatite C: in caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a una bassa conta reticolocitaria, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere eseguiti test anticorpali anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirinae terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Concentrazione di emoglobina: in pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello di emoglobina target raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte, di gravi eventi cardiovascolari, inclusa la trombosi, o eventi cerebrovascolari che includono l'ictus quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (vedere paragrafo 4.8). Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Monitoraggio della pressione arteriosa: come con altri ESA, la pressione arteriosa può aumentare durante il trattamento con MIRCERA. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata in tutti i pazienti prima, all'inizio e durante il trattamento con MIRCERA. In caso di ipertensione difficile da controllare con un trattamento farmacologico o con la dieta, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

Effetto sulla crescita tumorale: MIRCERA, come gli altri ESA, è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come con tutti gli altri fattori di crescita, esiste il rischio che gli ESA possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di neoplasia maligna. Due studi clinici controllati in cui venivano somministrate epoetine a pazienti affetti da diverse neoplasie, tra cui il cancro della testa e del collo e il carcinoma mammario, hanno mostrato una mortalità eccessiva inspiegata.

MIRCERA non è approvato per il trattamento dell'anemia in pazienti affetti da tumore.

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con MIRCERA non sono state definite per i pazienti affetti da emoglobinopatie, convulsioni, emorragie o anamnesi recenti di emorragie con necessità di trasfusioni oppure con livelli di piastrine superiori a $500 \times 10^9/l$. In questi pazienti deve essere pertanto prestata cautela.

L'impiego scorretto di MIRCERA da parte di individui sani può causare un aumento eccessivo dell'emoglobina. Questo può essere associato a complicanze cardiovascolari potenzialmente letali.

Tracciabilità di MIRCERA: al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere registrato (o specificato) in modo chiaro nella cartella del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non vi è evidenza che MIRCERA alteri il metabolismo di altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non vi sono dati riguardanti l'uso di MIRCERA in donne in gravidanza.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale, tuttavia indicano una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Si deve prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se metossipolietilenglicole-epoetina beta venga escreto nel latte materno umano. Uno studio sugli animali ha mostrato l'escrezione di metossipolietilenglicole-epoetina beta nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento al seno o di continuare o sospendere il trattamento con MIRCERA deve essere presa tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino e i vantaggi del trattamento con MIRCERA per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MIRCERA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati sulla sicurezza raccolti dagli studi clinici comprendono 3.042 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, tra cui 1.939 trattati con MIRCERA e 1.103 con un altro ESA. Si prevede che circa il 6% dei pazienti trattati con MIRCERA manifesti reazioni avverse. La reazione avversa segnalata con maggiore frequenza è stata l'ipertensione (comune).

Le frequenze sono definite come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse attribuite al trattamento con MIRCERA negli studi clinici controllati condotti su pazienti affetti da insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Raro	Encefalopatia ipertensiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Eruzione cutanea, esantema maculopapulare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Trombosi dell'accesso vascolare
Patologie vascolari	Comune	Iipertensione
Patologie vascolari	Raro	Vampate di calore
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Iipersensibilità

Tutti gli altri eventi attribuiti a MIRCERA sono stati segnalati con frequenza rara e per la maggior parte erano di entità da lieve a moderata. Questi eventi erano compatibili con le comorbilità note nella popolazione di pazienti.

Negli studi clinici, durante il trattamento con MIRCERA si è osservata una lieve diminuzione della conta piastrinica che rimaneva entro il normale intervallo.

Conte piastriniche inferiori a $100 \times 10^9/l$ sono state osservate nel 7% dei pazienti trattati con MIRCERA e nel 4% dei pazienti trattati con altri ESA.

Dati provenienti da uno studio controllato con epoetina alfa o darbepoetina alfa hanno riportato un'incidenza di ictus come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Esperienza successiva alla commercializzazione

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota (vedere paragrafo 4.4).

Casi di trombocitopenia sono stati segnalati spontaneamente, con frequenza non nota.

Aplasia eritroide pura (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti antieritropoietina, con frequenza non nota. In caso venga diagnosticata la PRCA, la terapia con MIRCERA deve essere sospesa e i pazienti non devono essere trattati con altre proteine eritropoietiche ricombinanti (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'intervallo terapeutico di MIRCERA è ampio. Quando si inizia il trattamento si deve prendere in considerazione la responsività individuale. Il sovradosaggio può manifestarsi come effetto farmacodinamico esagerato, ad esempio eritropoiesi eccessiva. In caso di livelli eccessivi di emoglobina, è necessario sospendere temporaneamente il trattamento con MIRCERA (vedere il paragrafo 4.2). Se indicato clinicamente, è possibile eseguire una flebotomia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antianemici, codice ATC: B03XA03

Metossipolietilenglicole-epoetina beta, il principio attivo di MIRCERA, è un attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina che mostra, rispetto all'eritropoietina, un'attività diversa a livello recettoriale, caratterizzata da un'associazione più lenta e una dissociazione più rapida dal recettore, un'attività specifica ridotta *in vitro* con un'augmentata attività *in vivo*, nonché un'emivita più lunga. La massa molecolare media è di circa 60 kDa, di cui la porzione proteica e la parte carboidratica corrispondono a circa 30 kDa.

MIRCERA stimola l'eritropoiesi mediante l'interazione con il recettore dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici del midollo osseo. Come fattore di crescita primario per lo sviluppo eritroide, l'ormone naturale eritropoietina viene prodotto nei reni e rilasciato nel flusso ematico in risposta all'ipossia. In risposta all'ipossia, l'ormone naturale eritropoietina interagisce con le cellule progenitrici eritroidi per aumentare la produzione di eritrociti.

I dati provenienti dagli studi di correzione in pazienti trattati una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane mostrano che i tassi di risposta dell'emoglobina nel gruppo trattato con MIRCERA al termine del periodo di correzione erano elevati e confrontabili con quelli dei gruppi di controllo. Il tempo mediano alla risposta è stato di 43 giorni nel braccio di trattamento con MIRCERA e di 29 giorni nel braccio di controllo, con aumenti dei livelli di emoglobina entro le prime 6 settimane rispettivamente di 0,2 g/dl/settimana e di 0,3 g/dl/settimana.

Sono stati condotti quattro studi randomizzati controllati su pazienti dializzati in trattamento con darbepoetina alfa o epoetina al momento dell'arruolamento. I pazienti sono stati randomizzati a proseguire il trattamento in atto al momento dell'arruolamento o a passare a MIRCERA per mantenere livelli stabili di emoglobina. Al momento della valutazione (settimana 29-36), i livelli medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con MIRCERA erano praticamente identici ai loro livelli basali.

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4.038 pazienti con IRC non in dialisi, con diabete di tipo 2 e livelli di emoglobina ≤ 11 g/dL, i pazienti hanno ricevuto o un trattamento con darbepoetina alfa per raggiungere un target di emoglobina di 13 g/dL o placebo (vedere paragrafo 4.4). Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione del rischio di mortalità per qualsiasi causa, morbidità cardiovascolare o insufficienza renale terminale (IRT). L'analisi dei singoli componenti dell'endpoint composito ha mostrato i seguenti HR (95% IC): morte 1,05 (0,92; 1,21), ictus 1,92 (1,38; 2,68), insufficienza cardiaca congestizia (*Congestive Heart Failure*, CHF) 0,89 (0,74; 1,08), infarto miocardico (IM) 0,96 (0,75; 1,23), ospedalizzazione per ischemia miocardica 0,84 (0,55; 1,27), IRT 1,02 (0,87; 1,18).

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto in totale 2.833 pazienti, quattro dei quali erano studi in doppio cieco, controllati con placebo, e uno era uno studio in aperto. Due degli studi hanno arruolato pazienti che erano in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina in due studi era superiore a 13 g/dl; negli altri tre studi era tra 12 e 14 g/dl. Nello studio in aperto non sono emerse differenze in termini di sopravvivenza globale tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i pazienti dei gruppi di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori di hazard ratio relativi alla sopravvivenza globale hanno oscillato tra 1,25 e 2,47 a favore dei pazienti dei gruppi di controllo. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile costante eccesso di mortalità, statisticamente significativo, nei pazienti che presentavano un'anemia associata a diversi tipi comuni di tumore che erano stati trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai pazienti dei gruppi di controllo. L'esito relativo alla sopravvivenza globale in questi studi non ha potuto essere spiegato in modo soddisfacente dalle differenze nell'incidenza di trombosi e complicanze correlate, tra i soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i soggetti dei gruppi di controllo.

E' stata effettuata anche un'analisi dei dati per singolo paziente su più di 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o a nessuna terapia) che hanno partecipato a 53 studi clinici controllati i quali hanno coinvolto diverse epoetine. La meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha portato a una stima puntuale del valore di hazard ratio di 1,06 in favore dei soggetti dei gruppi di controllo (IC 95 %: 1,00, 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i pazienti oncologici trattati con chemioterapia, il valore di hazard ratio relativo alla sopravvivenza globale è stato di 1,04 (IC 95 %: 0,97, 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). Le meta-analisi indicano anche in modo coerente un rischio relativo di eventi tromboembolici significativamente aumentato in pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4). Mircera non è approvato per il trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.1); nessun paziente trattato con Mircera faceva parte di questa analisi dei dati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stata studiata nei volontari sani e in pazienti anemici affetti da insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 95 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 54%.

L'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 142 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica non dializzati.

In seguito alla somministrazione sottocutanea a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, le concentrazioni sieriche massime di metossipolietilenglicole-epoetina beta si sono osservate 72 ore (valore mediano) dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di metossipolietilenglicole-epoetina beta dopo la somministrazione sottocutanea è stata del 62% e l'emivita di eliminazione terminale osservata è stata di 139 ore nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati.

In seguito alla somministrazione endovenosa a pazienti affetti da insufficienza renale cronica dializzati, la clearance sistemica totale era di 0,494 ml/h per kg. L'emivita di eliminazione dopo la somministrazione endovenosa di metossipolietilenglicole-epoetina beta è di 134 ore.

Un confronto delle concentrazioni sieriche di metossipolietilenglicole-epoetina beta misurate prima e dopo l'emodialisi in 41 pazienti affetti da insufficienza renale cronica ha mostrato che l'emodialisi non ha effetto sulla farmacocinetica di questo medicinale.

Un'analisi su 126 pazienti affetti da insufficienza renale cronica non ha mostrato differenza farmacocinetica tra i soggetti dializzati e quelli non dializzati.

In uno studio condotto con dose singola, dopo somministrazione endovenosa, la farmacocinetica di metossipolietilenglicole-epoetina beta nei pazienti con insufficienza epatica grave risulta simile a quella riscontrata nei soggetti sani (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* cardiovascolare, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva.

Il potenziale carcinogeno di metossipolietilenglicole-epoetina beta non è stato valutato in studi a lungo termine su animali. Il farmaco non ha indotto una risposta proliferativa nelle linee di cellule tumorali non ematologiche *in vitro*. In uno studio di tossicità della durata di sei mesi condotto sui ratti non sono state osservate risposte tumorigene o mitogene inaspettate nei tessuti non ematologici. Inoltre, utilizzando una serie di tessuti umani, il legame *in vitro* di metossipolietilenglicole-epoetina beta è stato osservato solo nelle cellule bersaglio (cellule progenitrici del midollo osseo).

Nel ratto non è stato osservato trasferimento placentale significativo di metossipolietilenglicole-epoetina beta, e gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetti nocivi sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Si sono tuttavia verificate una riduzione del peso fetale reversibile correlata alla classe farmacologica e una riduzione dell'aumento del peso corporeo post-natale della prole alle dosi che causano effetti farmacodinamici esagerati nelle madri. Non si sono manifestati effetti sullo sviluppo fisico, cognitivo o sessuale della prole delle madri trattate con metossipolietilenglicole-epoetina beta durante la gestazione e l'allattamento. Non si sono manifestati effetti sulle prestazioni riproduttive, sulla fertilità e sui parametri di valutazione dello sperma in seguito a somministrazione sottocutanea di metossipolietilenglicole-epoetina beta a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio solfato

Mannitolo (E421)

Metionina

Polossamero 188

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

L'utilizzatore finale può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di 1 mese. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo periodo di tempo.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I), con tappo dello stantuffo laminato (in gomma bromobutilica) e cappuccio della punta (in gomma bromobutilica), e un ago 27G1/2. Confezione multipla contenente 3 x 1 siringhe preriempite confezionate singolarmente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è pronta all'uso. La siringa preriempita sterile non contiene conservanti e deve essere utilizzata per una sola iniezione. Deve essere somministrata una sola dose per siringa. Devono essere iniettate solo le soluzioni limpide, da incolore a leggermente giallastre e prive di particelle visibili.

Non agitare.

Prima di iniettare la soluzione, attendere che la siringa preriempita abbia raggiunto la temperatura ambiente.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti per i flaconcini

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti per le siringhe preriempite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

1. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con le Autorità Nazionali Competenti il materiale educativo da fornire ai medici; tale materiale includerà la seguente documentazione informativa:
 - Necessità e importanza clinica della segnalazione delle reazioni avverse al medicinale in generale.
 - Dati precedenti sull'aplasia della serie rossa (PRCA) mediata da anticorpi anti-eritropoietina associata al trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA).
 - Elenco delle diagnosi o degli eventi avversi che determinano la segnalazione di reazioni avverse al farmaco riguardanti MIRCERA.
 - Un questionario per raccogliere dati dettagliati sulle reazioni avverse al farmaco segnalate.
 - Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si rende disponibile a testare o ri-testare la presenza di anticorpi in un laboratorio referenziato.
 - La letteratura per fornire informazioni sulla perdita di efficacia e sulle sue differenti cause, sulla definizione di PRCA mediata da anticorpi anti-eritropoietina, sull'iter diagnostico della potenziale PRCA mediata da anticorpi anti-eritropoietina, sulla necessità di interrompere il trattamento con ESA in seguito a una reazione crociata con altri ESA conseguente a diagnosi di PRCA mediata da anticorpi anti-eritropoietina.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire ai medici, su loro richiesta, la possibilità gratuita di testare gli anticorpi anti-eritropoietina.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel Modulo 1.8.1. dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 4.0 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 50 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 50 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 50 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ogni confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml ed un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 50 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 50 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 50 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 75 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 75 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 75 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ogni confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml ed un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 75 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 75 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 75 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 100 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 100 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipoli(etilenglicole)-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 100 microgrammi di metossipoli(etilenglicole)-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 100 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 100 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 100 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 150 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 150 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipoli(etil)englicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 150 microgrammi di metossipoli(etil)englicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/011

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 150 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 150 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 150 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 200 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 200 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 200 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 200 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 200 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 200 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 250 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 250 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 250 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 250 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 250 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 250 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 30 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 30 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 30 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ogni confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml ed un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/017

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 30 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 30 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 30 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 40 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 40 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 40 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/018

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 40 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 40 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 40 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 60 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 60 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 60 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/019

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 60 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 60 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 60 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 120 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 120 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 120 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,3 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/020

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 120 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 120 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 120 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 360 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 360 microgrammi/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 siringa preriempita contiene 360 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e
acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Ciascuna confezione contiene una siringa preriempita da 0,6 ml e un ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/021

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 360 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 360 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 360 mcg/0,6 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 50 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 50 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 50 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Confezione multipla da 3 confezioni. Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita monouso da 0,3 ml ed 1 ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/023

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 50 mcg

IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 50 microgrammi

Confezione multipla da 3 confezioni da 1 siringa preriempita - senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 50 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 50 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Componente di una confezione multipla da 3 confezioni. Questa confezione singola contiene 1 siringa preriempita da 0,3 ml ed 1 ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/023

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 50 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 50 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 50 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 75 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 75 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 75 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Confezione multipla da 3 confezioni. Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita monouso da 0,3 ml ed 1 ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/024

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 75 mcg

IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 75 microgrammi

Confezione multipla da 3 confezioni da 1 siringa preriempita - senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 75 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 75 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Componente di una confezione multipla da 3 confezioni. Questa confezione singola contiene 1 siringa preriempita da 0,3 ml ed 1 ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/024

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 75 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 75 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 75 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 30 microgrammi****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MIRCERA 30 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 30 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Confezione multipla da 3 confezioni. Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita monouso da 0,3 ml ed 1 ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usò sottocutaneo o endovenoso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/022

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 30 mcg

IMBALLAGGIO ESTERNO - SIRINGA PRERIEMPITA 30 microgrammi

Confezione multipla da 3 confezioni da 1 siringa preriempita - senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MIRCERA 30 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
metossipolietilenglicole-epoetina beta

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 30 microgrammi di metossipolietilenglicole-epoetina beta.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Componente di una confezione multipla da 3 confezioni. Questa confezione singola contiene 1 siringa preriempita da 0,3 ml ed 1 ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo o endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/400/022

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

mircera 30 mcg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA 30 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

MIRCERA 30 mcg/0,3 ml preparazione iniettabile
metossipolietilenglicole-epoetina beta
s.c./e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

MIRCERA

30 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
40 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
50 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
60 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
75 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
100 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
120 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
150 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
200 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
250 microgrammi/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
360 microgrammi/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

metossipolietilenglicole-epoetina beta

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è MIRCERA e a che cosa serve
2. Prima di usare MIRCERA
3. Come usare MIRCERA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare MIRCERA
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È MIRCERA E A CHE COSA SERVE

Questo medicinale le è stato prescritto perché soffre di anemia causata da insufficienza renale cronica e associata a sintomi tipici quali stanchezza, debolezza e affanno. Questo significa che il sangue contiene una quantità insufficiente di globuli rossi e il livello dell'emoglobina è troppo basso (i tessuti del corpo potrebbero non ricevere ossigeno a sufficienza).

MIRCERA è usato per trattare solo l'anemia sintomatica causata dall'insufficienza renale cronica di cui soffre. Non è stato dimostrato che MIRCERA possa essere impiegato per il trattamento dell'anemia causata da altre malattie.

MIRCERA è un medicinale prodotto con la tecnologia genica. Analogamente all'ormone naturale eritropoietina, MIRCERA aumenta il numero di globuli rossi e il livello dell'emoglobina nel sangue.

Rispetto ad altri medicinali della stessa classe, detti agenti stimolanti l'eritropoiesi (o ESA), MIRCERA è in grado di rimanere più a lungo nell'organismo; pertanto sono necessarie meno iniezioni per il trattamento.

2. PRIMA DI USARE MIRCERA

Non usi MIRCERA

- se è allergico (ipersensibile) a metossipolietilenglicole-epoetina beta o ad uno qualsiasi degli eccipienti di MIRCERA (vedere paragrafo 6)
- se soffre di pressione sanguigna alta che non può essere controllata

Faccia particolare attenzione con MIRCERA

MIRCERA è indicato per trattare solo l'anemia sintomatica causata da insufficienza renale cronica. La sicurezza e l'efficacia della terapia con MIRCERA non sono state definite in altre indicazioni.

Prima del trattamento con MIRCERA

- In alcuni pazienti trattati con ESA, incluso MIRCERA, è stata osservata una malattia chiamata aplasia eritroide pura (PRCA, interruzione o riduzione della produzione di globuli rossi) dovuta agli anticorpi antieritropoietina.
- Se il medico sospetta o conferma la presenza di questi anticorpi nel sangue, non deve essere trattato con MIRCERA.
- Se è un paziente affetto da tumore, deve essere a conoscenza del fatto che MIRCERA, come altri ESA, può agire da fattore di crescita. Ne discuta con il medico.
- Non è noto se MIRCERA abbia un effetto diverso sui pazienti affetti da emoglobinopatie (disturbi associati a emoglobina anormale), emorragie passate o attuali, convulsioni o conta piastrinica elevata. In caso di presenza di una di queste patologie, il medico gliene parlerà e il trattamento dovrà essere somministrato con cautela.
- Gli individui sani non devono usare MIRCERA. L'uso di questo medicinale può portare a livelli di emoglobina eccessivamente elevati e causare problemi al cuore o ai vasi sanguigni, con effetti potenzialmente letali.

Durante il trattamento con MIRCERA

- Il medico potrebbe iniziare il trattamento con MIRCERA se il livello dell'emoglobina è uguale o inferiore a 10 g/dl (6,21 mmol/l). Dopo l'inizio della terapia, il medico cercherà di mantenere il livello di emoglobina tra 10 e 12 g/dl (7,45 mmol/l).
- Prima e durante il trattamento con MIRCERA, il medico controllerà la quantità di ferro nel sangue. Qualora dovesse risultare troppo bassa, il medico potrebbe somministrarle un integratore aggiuntivo di ferro.
- Prima e durante il trattamento con MIRCERA, il medico controllerà la pressione sanguigna. Se questa dovesse risultare troppo alta e non potesse essere controllata con medicinali appropriati o con una dieta specifica, il medico interromperà il trattamento con MIRCERA o ridurrà la dose.
- Il medico controllerà che i livelli di emoglobina non superino un certo limite, poiché un'emoglobina elevata potrebbe metterla a rischio di avere un problema al cuore o ai vasi sanguigni, e potrebbe aumentare il rischio di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, di infarto del miocardio, ictus e morte.
- Se avverte stanchezza, debolezza o affanno, si rivolga al medico perché queste sensazioni potrebbero significare che il trattamento con MIRCERA non è efficace. Il medico controllerà che non siano presenti altre cause di anemia e potrebbe richiedere analisi del sangue o esami del midollo osseo. Qualora abbia sviluppato l'aplasia eritroide pura, il trattamento con MIRCERA verrà interrotto. Non riceverà altri ESA e il medico provvederà a trattarla per questa condizione.

Bambini e adolescenti

Il trattamento con MIRCERA non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti perché il medicinale non è stato studiato in questi pazienti.

Faccia particolare attenzione con altri prodotti che stimolano la produzione di globuli rossi:

MIRCERA appartiene ad un gruppo di prodotti che stimolano la produzione di globuli rossi così come la proteina umana eritropoietina. Il medico dovrà sempre registrare lo specifico prodotto che sta utilizzando.

Assunzione di MIRCERA con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Non sono stati condotti studi sulle interazioni farmacologiche. Non vi è evidenza che MIRCERA interagisca con altri medicinali.

Uso di MIRCERA con cibo e bevande

Cibo e bevande non hanno effetti su MIRCERA.

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

MIRCERA non è stato studiato nelle donne in stato di gravidanza o che allattano.

Informi il medico in caso di gravidanza sospetta o confermata o se intende iniziare una gravidanza. Il medico valuterà il trattamento migliore da somministrarle durante la gravidanza.

Informi il medico se sta allattando o se intende farlo. Il medico le comunicherà l'eventuale necessità di interrompere l'allattamento o il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

MIRCERA non influisce sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di MIRCERA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. COME USARE MIRCERA

Usi sempre MIRCERA seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Il trattamento con MIRCERA deve essere iniziato sotto la supervisione di un operatore sanitario.

Le iniezioni successive possono essere somministrate da un operatore sanitario oppure può iniettarsi da solo (autoiniettarsi) MIRCERA, dopo un opportuno addestramento (vedere le istruzioni alla fine di questo foglio illustrativo).

MIRCERA può essere iniettato sotto la cute nell'addome, nel braccio o nella coscia, oppure in vena. Il medico deciderà cosa è meglio per lei.

Il medico eseguirà analisi del sangue periodiche per controllare la risposta dell'anemia al trattamento mediante la misurazione del livello di emoglobina.

- Se non è attualmente in trattamento con un ESA

- Se non è in dialisi, la dose iniziale raccomandata di MIRCERA è 1,2 microgrammi per ogni chilogrammo di peso corporeo da somministrare per via sottocutanea una volta ogni mese come singola iniezione. In alternativa, il medico può decidere di somministrare una dose singola di MIRCERA di 0,6 microgrammi per ogni chilogrammo di peso corporeo. La dose deve essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. Una volta corretta l'anemia, il medico potrebbe cambiare il dosaggio a una somministrazione al mese.
- Se è in dialisi, la dose iniziale raccomandata è 0.6 per ogni chilogrammo di peso corporeo. La dose deve essere somministrata una volta ogni due settimane come singola iniezione endovenosa o sottocutanea. Una volta corretta l'anemia, il medico potrebbe cambiare il dosaggio a una somministrazione al mese.

Il medico può aumentare o ridurre la dose oppure interrompere temporaneamente il trattamento per regolare il livello di emoglobina in modo appropriato. I cambiamenti di dose non saranno apportati più di una volta al mese.

- Se è attualmente in trattamento con un altro ESA

Il medico potrebbe sostituire il medicinale attuale con MIRCERA. Il medico deciderà di trattarla con MIRCERA somministrato in un'unica iniezione una volta al mese. Il medico calcolerà la dose iniziale di MIRCERA in base all'ultima dose del precedente medicinale. La prima dose di MIRCERA sarà somministrata nel giorno dell'iniezione che era programmata per il medicinale precedente.

Il medico può aumentare o ridurre la dose oppure interrompere temporaneamente il trattamento per regolare il livello di emoglobina in modo appropriato. I cambiamenti di dose non saranno apportati più di una volta al mese.

Se è un paziente con epatite C in trattamento con interferone e ribavirina deve parlare con il medico poiché l'associazione degli ESA con interferone e ribavirina può determinare una perdita di efficacia e, in rari casi, lo sviluppo di una condizione chiamata aplasia eritroide pura (PRCA), una grave forma di anemia. Gli ESA non sono approvati per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Se è un paziente con insufficienza renale cronica ed anemia, in trattamento con un ESA, ed è anche affetto da tumore deve essere informato che gli ESA potrebbero avere un impatto negativo sulle condizioni di salute. Deve discutere con il medico le alternative per il trattamento dell'anemia.

Se usa più MIRCERA di quanto deve

Se ha usato una dose eccessiva di MIRCERA, si rivolga al medico o al farmacista perché potrebbe essere necessario eseguire delle analisi del sangue e interrompere il trattamento.

Se dimentica di usare MIRCERA

Se salta una dose di MIRCERA, somministri la dose dimenticata non appena possibile e chiedi al medico quando utilizzare le dosi successive.

Se interrompe il trattamento con MIRCERA

Il trattamento con MIRCERA è in genere a lungo termine. Tuttavia, può essere interrotto su consiglio del medico in qualsiasi momento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, MIRCERA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati sotto è definita usando le seguenti regole: molto comune (interessa più di un paziente su 10); comune (interessa da 1 a 10 pazienti su 100); non comune (interessa da 1 a 10 pazienti su 1.000); raro (interessa da 1 a 10 pazienti su 10.000); molto raro (interessa meno di un paziente su 10.000); non noto (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).

Un effetto indesiderato comune è l'ipertensione (pressione del sangue alta).

Effetti indesiderati non comuni sono:

- mal di testa
- trombosi dell'accesso vascolare (coaguli di sangue nell'accesso della dialisi).

Effetti indesiderati rari sono:

- encefalopatia ipertensiva (pressione molto alta che può causare mal di testa, soprattutto improvviso, lancinante, simile all'emicrania, confusione, disturbi del linguaggio, attacchi o convulsioni). Se manifesta questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico per ricevere un trattamento
- eruzione maculo-papulare (reazione con arrossamento della pelle che può includere pustole o foruncoli)
- vampate di calore
- ipersensibilità (reazione allergica che può causare dispnea (affanno) insolita o difficoltà della respirazione, gonfiore della lingua, del volto o della gola oppure del sito di iniezione, capogiro, svenimento o collasso). Se manifesta questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico per ricevere un trattamento.

Sono state riportate spontaneamente reazioni di ipersensibilità, compresi casi di reazione anafilattica, con frequenza non nota.

Come con altri agenti stimolanti l'eritropoiesi, successivamente alla commercializzazione sono stati riportati casi di trombosi, compresi casi di embolia polmonare, con frequenza non nota.

Durante gli studi clinici i pazienti hanno mostrato una leggera diminuzione del numero di piastrine nel sangue. Alcuni pazienti mostravano un numero di piastrine più basso del normale.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE MIRCERA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi MIRCERA dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta della siringa preriempita dopo la scritta 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

È possibile togliere la siringa preriempita di MIRCERA dal frigorifero e conservarla a temperatura ambiente non superiore ai 30°C per un unico periodo di un mese. Durante il periodo di tempo in cui MIRCERA è conservato a temperatura ambiente non superiore ai 30°C non è necessario rimettere MIRCERA in frigorifero prima dell'uso. Dopo aver tolto il medicinale dal frigorifero, lo deve utilizzare entro questo periodo di un mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene MIRCERA

- Il principio attivo è metossipolietylenglicole-epoetina beta. Una siringa preriempita da 0,3 ml o 0,6 ml contiene 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200, 250 microgrammi o 360 microgrammi.
- Gli eccipienti sono sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio solfato, mannitolo (E421), metionina, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di MIRCERA e contenuto della confezione

MIRCERA 0,3 ml o 0,6 ml è una soluzione iniettabile in siringa preriempita.

La soluzione è limpida, da incolore a leggermente giallastra e priva di particelle visibili.

MIRCERA è in una siringa preriempita con tappo dello stantuffo laminato e cappuccio della punta con un ago 27G1/2. Ciascuna siringa preriempita contiene 0,3 ml o 0,6 ml di soluzione. MIRCERA è disponibile, per tutti i dosaggi, in confezioni da 1; è inoltre disponibile in confezioni multiple da 3 x 1 siringhe preriempite per i dosaggi 30, 50 e 75 microgrammi/0,3 ml. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1

D-79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

Per ulteriori informazioni su MIRCERA, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

COME AUTOINIETTARSI MIRCERA

Usi MIRCERA seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o un infermiere.

La siringa preriempita di MIRCERA è pronta all'uso e può essere autoiniettata da lei sotto la cute o, se è in emodialisi, attraverso l'accesso all'emodialisi, secondo il consiglio del medico. La siringa preriempita non contiene conservanti e deve essere usata per una sola iniezione. Non deve essere somministrata più di una dose per siringa preriempita.

Non miscelare la soluzione con altri medicinali iniettabili. Conservare la siringa preriempita nell'imballaggio esterno.

Suggerimenti per la sicurezza

- Si accerti che la siringa preriempita non sia stata tolta dal frigorifero per più di un unico periodo che non superi 1 mese.
- Non usi una siringa preriempita che sia stata congelata e non la esponga a temperatura superiore ai 30°C.
- Non usi una siringa preriempita dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta.
- Usi la siringa preriempita solo se la soluzione è limpida, incolore (un colore leggermente giallastro è accettabile) ed è priva di particelle visibili.
- Non agiti la siringa preriempita, se la soluzione è stata agitata e appare schiumosa, non la usi (agitare MIRCERA o lasciarlo esposto alla luce può danneggiare il medicinale).
- Quando usa la siringa, non tocchi l'ago.
- Non usi una siringa più di una volta

Istruzioni per l'iniezione

Riunisca tutto il materiale necessario per l'iniezione su una superficie pulita:

Compresi nella confezione:

- Una siringa preriempita di MIRCERA e un ago per l'iniezione separato

Non compresi nella confezione:

- Tamponi imbevuti d'alcol per la pulizia del sito di iniezione
- Garza sterile
- Un contenitore per il materiale di scarto

Le istruzioni riportate di seguito illustrano l'uso delle siringhe preriempite di MIRCERA per l'autoiniezione. Leggere attentamente le istruzioni e seguirle passo-passo.

Tolga la confezione di MIRCERA dal frigorifero. Tenga il medicinale nella confezione per proteggerlo dalla luce e lasci che raggiunga la temperatura ambiente per almeno 30 minuti.

Tolga il blister di MIRCERA dalla confezione senza rimuovere il foglio protettivo.

Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

- Rimuova il foglio di plastica dal blister e prenda la siringa e l'ago.

Preparazione della siringa preriempita di MIRCERA e dell'ago per l'iniezione

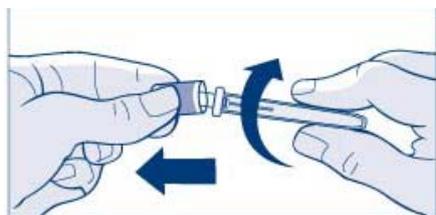


Figura 1. Impugni saldamente l'ago con due mani. Rompa il sigillo dell'ago con un movimento rotatorio e rimuova il tappo. Non tolgere il cappuccio dell'ago.

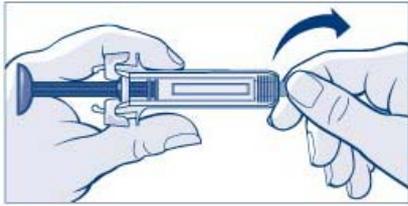


Figura 2. Tolga la capsula di gomma dalla punta della siringa (piegare e tirare).

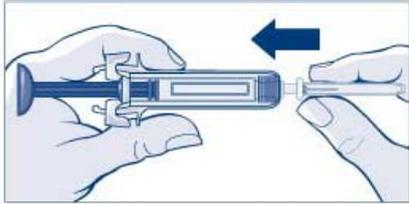


Figura 3. Fissi l'ago alla siringa spingendoli insieme in modo deciso.

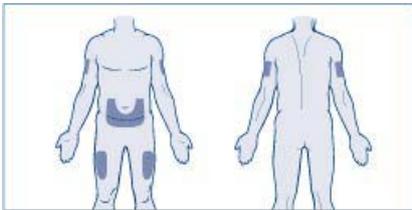


Figura 4. Scelga uno dei siti di iniezione raccomandati, braccio, addome o coscia (ad eccezione dell'ombelico e del giro vita). Non inietti MIRCERA in una zona sensibile o in via di guarigione).

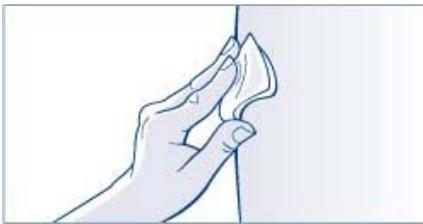


Figura 5. Pulisca il sito di iniezione con un tampone nuovo imbevuto di alcool e aspetti che l'area si sia asciugata.

Impugni la siringa e il cappuccio dell'ago e tiri in modo deciso per rimuovere il cappuccio.

Per eliminare le bolle d'aria dalla siringa, tenga la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. Picchietti delicatamente sulla siringa per far spostare eventuali bolle d'aria verso l'alto.

Prema lentamente lo stantuffo verso l'alto fino alla dose corretta, come illustrato dall'operatore sanitario.

Iniezione della soluzione

Se il medico le ha consigliato di iniettare MIRCERA attraverso l'accesso all'emodialisi o in vena, somministri la dose come illustrato dall'operatore sanitario.

Se le è stato consigliato di iniettare MIRCERA sotto la cute, somministri la dose come descritto di seguito.



Figura 6. Pizzichi un lembo di pelle nel punto scelto e inserisca l'ago. Inserisca l'ago eseguendo un movimento rapido e deciso.

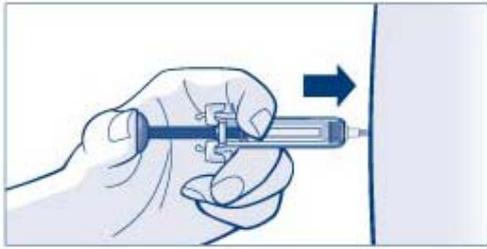


Figura 7. Prema lentamente lo stantuffo per tutta la sua corsa fino alla somministrazione dell'intera dose. Non rilasci lo stantuffo.

Rimozione dell'ago

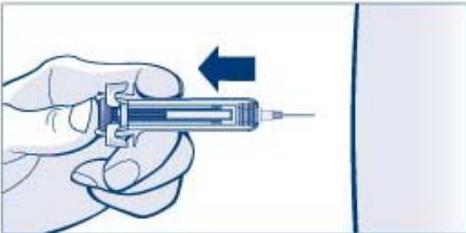


Figura 8. Estragga l'ago dalla pelle senza rilasciare lo stantuffo.

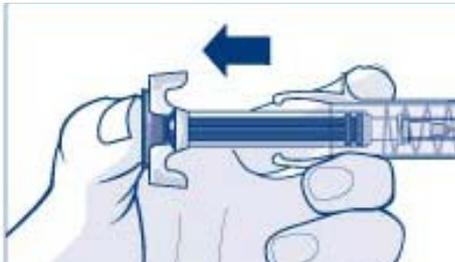


Figura 9. Rilasci lo stantuffo permettendo al sistema di protezione dell'ago di portare l'ago in posizione sicura.

Posizioni un batuffolo di cotone sopra il sito di iniezione.
Non massaggi il sito di iniezione.
Coprire un eventuale sanguinamento con un cerotto.

Smaltimento

La siringa è monouso e deve essere gettata via dopo l'iniezione. Smaltisca la siringa in un contenitore di rifiuto a prova di puntura.
I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.
Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.