

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

MIRCERA 30 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 40 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 50 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 60 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 75 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 100 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 120 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 150 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 200 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 250 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
MIRCERA 360 mikrogram/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

MIRCERA 30 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 30 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 100 mikrogram/ml.

MIRCERA 40 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 40 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 133 mikrogram/ml.

MIRCERA 50 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 50 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 167 mikrogram/ml.

MIRCERA 60 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 60 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 200 mikrogram/ml.

MIRCERA 75 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 75 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 250 mikrogram/ml.

MIRCERA 100 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 100 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 333 mikrogram/ml.

MIRCERA 120 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 120 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 400 mikrogram/ml.

MIRCERA 150 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 150 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 500 mikrogram/ml.

MIRCERA 200 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 200 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 667 mikrogram/ml.

MIRCERA 250 mikrogram/0,3 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 250 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 833 mikrogram/ml.

MIRCERA 360 mikrogram/0,6 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta innehåller 360 mikrogram metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta* med koncentrationen 600 mikrogram/ml.

Styrkan anger mängden protein i metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta-molekylen utan hänsyn tagen till glykosyleringen.

*Protein tillverkat med rekombinant DNA-teknik i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-celler) och kovalent konjugerat till en linjär metoxi-polyetylenglykol (PEG).

Metoxi-polyetylenglykol-epoetin betas styrka bör inte jämföras med något annat pegylerat eller icke-pegylerat protein inom samma terapeutiska grupp. För mer information, se avsnitt 5.1.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta (injektion).

Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursjukdom hos vuxna patienter (se avsnitt 5.1).

Behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursjukdom hos pediatrika patienter från tre månaders ålder till under 18 års ålder som byter från annat erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) efter att hemoglobinnivån stabiliserats med det tidigare ESL (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska initieras under översyn av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Dosering

Behandling av symtomatisk anemi hos patienter med kronisk njursjukdom

Anemisyntom och följsyntom kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbelastning. En läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska tillstånd och kondition är nödvändig. Behandlingen ska administreras subkutan eller intravenöst för att öka hemoglobin till en nivå som inte överstiger 12 g/dl (7,45 mmol/l). Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte erhåller hemodialys för att undvika punktion av perifera vener.

Eftersom hemoglobinkoncentrationen kan variera hos den enskilda patienten kan enstaka hemoglobinmätningar för en patient observeras över eller under den önskade koncentrationen. Variabilitet i hemoglobin bör hanteras genom dosändringar, med hänsyn tagen till målintervall för hemoglobin mellan 10 g/dl (6,21 mmol/l) och 12 g/dl (7,45 mmol/l). En varaktig hemoglobinnivå över 12 g/dl (7,45 mmol/l) bör undvikas. Nedan beskrivs tillvägagångssättet för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överstiger 12 g/dl (7,45 mmol/l).

En ökning i hemoglobin på mer än 2 g/dl (1,24 mmol/l) hos vuxna patienter och 1 g/dl (0,62 mmol/l) hos pediatrika patienter under en 4-veckorsperiod bör undvikas. Om detta inträffar bör lämplig dosjustering göras enligt anvisningarna.

Patienter bör kontrolleras noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända effektiva behandlingsdosen används för att tillgodose adekvat kontroll av anemisyntomen samtidigt som en hemoglobinkoncentration under eller vid 12 g/dl (7,45 mmol/l) upprätthålls.

Försiktighet bör iakttas vid upptrappning av behandlingsdosen hos patienter med kronisk njursvikt. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på behandling bör alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det rekommenderas att hemoglobinnivån kontrolleras varannan vecka tills stabilt hemoglobinvärde uppnåtts och periodvis därefter (se avsnitt 4.4).

Vuxna patienter som ej redan behandlas med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL):

För att öka hemoglobinnivåer till över 10 g/dl (6,21 mmol/l), är den rekommenderade startdosen för patienter som inte får dialys 1,2 mikrogram/kg kroppsvikt, givet som en subkutan injektion en gång i månaden.

Alternativt kan en startdos på 0,6 mikrogram/kg kroppsvikt administreras som en intravenös eller subkutan injektion en gång varannan vecka hos patienter som får dialys eller inte får dialys.

Dosen kan ökas med ungefär 25 % av den tidigare dosen om hemoglobinökningen är mindre än 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) under en månad. Ytterligare ökningar med ungefär 25 % kan göras med månatliga intervall tills det individuella målet för hemoglobinnivån har uppnåtts.

Om ökningen av hemoglobin är större än 2 g/dl (1,24 mmol/l) under en månad eller om hemoglobinnivån ökar och närmar sig 12 g/dl (7,45 mmol/l), ska dosen reduceras med ungefär 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka bör behandlingen avbrytas. När hemoglobinnivån börjar att minska bör behandlingen återupptas med en dos som är ungefär 25 % lägre än den tidigare givna dosen. Efter avbruten dosering förväntas en minskning i hemoglobin med ungefär 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) per vecka. Dosjusteringar bör ej göras oftare än en gång per månad.

Patienter som behandlas en gång varannan vecka vars koncentration av hemoglobin är över 10 g/dl (6,21 mmol/l) kan få metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta en gång i månaden med en dos som är dubbelt så stor som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

Vuxna patienter som redan behandlas med ESL:

Patienter som redan behandlas med ESL kan överföras till metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta givet som en intravenös eller subkutan injektion en gång per månad. Startdosen för metoxi-polyetylenglykol-epoetin

beta baseras på den uträknade tidigare veckodosen av darbepoetin alfa eller epoetin vid tidpunkten för byte av behandling enligt tabell 1. Den första injektionen bör ges vid nästa schemalagda dostillfälle för tidigare givet darbepoetin alfa eller epoetin.

Tabell 1: Startdos av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta för vuxna patienter som redan behandlas med ESL

Tidigare dosering per vecka av darbepoetin alfa intravenöst eller subkutant (mikrogram/vecka)	Tidigare dosering per vecka av epoetin intravenöst eller subkutant (IE/vecka)	Dosering med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta en gång per månad intravenöst eller subkutant (mikrogram/en gång per månad)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Om dosjustering blir nödvändig för att bibehålla den önskade hemoglobinkoncentrationen på över 10 g/dl (6,21 mmol/l) kan den månatliga dosen ökas med ungefär 25 %.

Om ökningen av hemoglobin är större än 2 g/dl (1,24 mmol/l) under en månad eller om hemoglobinnivån ökar och närmar sig 12 g/dl (7,45 mmol/l), ska dosen reduceras med ungefär 25 %. Om hemoglobinnivån fortsätter att öka bör behandlingen avbrytas. När hemoglobinnivån börjar att minska bör behandlingen återupptas med en dos som är ungefär 25 % lägre än den tidigare givna dosen. Efter avbruten dosering förväntas en minskning i hemoglobin med ungefär 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) per vecka. Dosjusteringar bör ej göras oftare än en gång per månad.

Eftersom erfarenheten är begränsad från behandling av patienter som erhåller peritonealdialys rekommenderas regelbunden monitorering av hemoglobin och strikt följsamhet till rekommendationer för dosjustering hos dessa patienter.

Pediatriska patienter från tre månaders ålder till under 18 års ålder som redan behandlas med ESL:

Pediatriska patienter vars hemoglobinvärde har stabiliserats efter behandling med ESL kan byta behandling till metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta administrerat en gång var 4:e vecka som intravenös eller subkutan injektion, med bibehållen administreringsväg som tidigare. Startdosen för metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta baseras på den totala veckodosen av ESL vid tiden för bytet (tabell 2).

Tabell 2. Startdos av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta för pediatriska patienter från tre månaders ålder till under 18 års ålder som redan behandlas med ESL

Tidigare dosering per vecka av darbepoetin alfa (mikrogram/vecka)	Tidigare dosering per vecka av epoetin (IE/vecka)	Dosering med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta var 4:e vecka (mikrogram)
9 - <12	2000 - <2700	30
12 - <15	2700 - <3500	50
15 - <24	3500 - <5500	75
24 - <30	5500 - <6500	100
30 - <35	6500 - <8000	120
35 - <47	8000 - <10000	150
47 - <60	10000 - <13000	200

Tidigare dosering per vecka av darbepoetin alfa (mikrogram/vecka)	Tidigare dosering per vecka av epoetin (IE/vecka)	Dosering med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta var 4:e vecka (mikrogram)
60 - <90	13000 - <20000	250
≥90	≥20000	360

Förfyllda sprutor är inte avsedda för administrering av deldoser. På grund av de tillgängliga dosstyrkorna på de förfyllda sprutorna ska pediatrika patienter med en ESL-dos på <9 mikrogram/vecka (darbepoetin alfa) eller <2000 IE/vecka av epoetin inte ställas över på metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta.

Om en dosjustering krävs för att bibehålla målkoncentrationen för hemoglobin över 10 g/dl kan dosen som ges var 4:e vecka justeras med ca 25 %.

Om stegringen av hemoglobinvärdet överstiger 1g/dl (0,62mmol/l) under en 4-veckorsperiod eller om hemoglobinvärdet ökar och når 12g/dl (7,45 mmol/l), ska dosen metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta reduceras med ca 25 %.

Om hemoglobinvärdet fortsätter att stiga efter dosminskning ska behandlingen sättas ut till dess att hemoglobinvärdet börjar sjunka, varefter behandlingen ska återinsättas med en dos ca 25 % lägre än den tidigare givna dosen.

Dosen ska inte justeras oftare än en gång var 4:e vecka.

Avbryta behandlingen

Behandlingen är vanligtvis en långtidsbehandling. Behandlingen kan dock avbrytas när som helst om det bedöms nödvändigt.

Utebliven dos

Om en behandlingsdos missas ska den uteblivna dosen ges så snart som möjligt och fortsatt administrering av behandlingen återupptas med förskrivet doseringsintervall.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta hos pediatrika patienter under 3 månaders ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga anpassningar av startdosen eller av anvisningarna för dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

I kliniska prövningar var 24 % av patienterna som behandlades med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta 65-74 år medan 20 % var 75 år och äldre. Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år och äldre.

Administreringssätt

Behandlingen ska administreras antingen subkutant eller intravenöst. Det kan injiceras subkutant i buken, armen eller låret. Alla tre injektionsställen är lika lämpliga. För anvisningar om administrering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (som anges i avsnitt 6.1).

Okontrollerad hypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av behandling med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta vid andra indikationer, inklusive anemi hos patienter med cancer, har inte fastställts.

Försiktighet bör iakttas vid upptrappning av dosen med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta hos patienter med kronisk njursvikt eftersom höga kumulativa epoetindoser kan vara förknippade med en ökad risk för död, allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på epoetiner bör alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Pediatrisk population:

Pediatriska patienter, speciellt barn <1 års ålder, ska noggrant utvärderas innan de ställs över från annan ESL-behandling och hemoglobinnivån ska vara stabiliserad innan byte. Efter byte av ESL rekommenderas att hemoglobin kontrolleras var fjärde vecka.

Om nuvarande ESL-dos är <9 mikrogram/vecka av darbepoetin alfa eller <2000 IE/vecka av epoetin ska patienten inte ställas över på metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta eftersom den lägsta tillgängliga dosstyrkan på förfylld spruta är 30 mikrogram. Administrering av deldoser med förfyllda sprutor rekommenderas inte.

Tilläggsbehandling med järn rekommenderas till alla patienter med serumferritinnivåer under 100 mikrogram/l eller vars transferrinmättnad ligger under 20 %. För att säkerställa en effektiv erytropoes ska järnstatus utvärderas för alla patienter före och under behandling.

Uteblivet svar på behandling bör föranleda en undersökning av möjliga orsaker. Järn-, folsyra- och vitamin B₁₂-brister minskar effekten av ESL och ska därför korrigeras. Tillstötande infektioner, inflammatoriska eller traumatiska händelser, dold blodförlust, hemolys, allvarlig aluminiumförgiftning, underliggande hematologiska sjukdomar eller benmärgsfibros kan också påverka det erytropoetiska svaret negativt. En retikulocytmetning bör betraktas som en del av utvärderingen. Om alla nämnda tillstånd utesluts och patienten får en plötslig minskning i hemoglobin i samband med retikulocytopeni och anti-erytropoetinantikroppar (AEAK), bör en undersökning av benmärgen för diagnos av aplasi av röda blodkroppar (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) övervägas. Om PRCA är diagnostiserat ska behandlingen avbrytas och patienter bör inte ställas över på något annat ESL.

Läkare kan begära att innehavaren av marknadsföringsgodkännandet ska analysera eller oanalysera serumprover i ett referenslaboratorium för fall av misstänkt eller bekräftad AEAK-medierad PRCA eller vid oförklarlig effektminskning under behandlingen (t.ex. kliniskt observerad genom svår anemi och låga nivåer av retikulocyter).

Aplasi av röda blodkroppar orsakat av anti-erytropoetinantikroppar har rapporterats i samband med all ESL-behandling, inklusive metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla ESL och patienter som misstänks ha eller har visat sig ha antikroppar mot erytropoetin bör inte ställas över på metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta (se avsnitt 4.8).

PRCA hos patienter med hepatit C: En paradoxal minskning i hemoglobin och utveckling av allvarlig anemi associerad med låga värden av retikulocyter ska genast leda till avbruten epoetinbehandling och testning av anti-erythropoetinantikroppar. Fall har rapporterats hos patienter med hepatit C behandlade med interferon och ribavirin, när epoetiner används samtidigt. Epoetiner är inte godänt vid behandling av anemi associerat med hepatit C.

Blodtryckskontroll: I likhet med andra ESL kan blodtrycket öka under behandling med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta. Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter före, vid början av samt under behandling med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta. Om högt blodtryck är svårkontrollerat med läkemedelsbehandling eller kostrekommendationer måste dosen minskas eller sättas ut (se avsnitt 4.2).

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling. De allvarligare fallen har observerats vid behandling med långverkande epoetiner. I samband med att behandlingen ordineras ska patienterna informeras om tecken och symtom, samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas. Om patienten utvecklat en allvarlig hudreaktion, såsom Steven-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, på grund av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta får behandling med ESL aldrig återupptas hos denna patient.

Hemoglobinkoncentration: Hos patienter med kronisk njursjukdom bör hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen av målvärdet för hemoglobinkoncentrationen som rekommenderas i avsnitt 4.2. En ökad risk för död och allvarliga kardiovaskulära händelser inklusive trombos eller cerebrovaskulära händelser inklusive stroke observerades i kliniska prövningar när ESL administrerades för att uppnå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,5 mmol/l) (se avsnitt 4.8). Kontrollerade kliniska studier har inte visat signifikanta fördelar tillskrivet administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökas till en högre nivå än nödvändigt för att kontrollera anemisymtomen och för att undvika blodtransfusion.

Säkerheten och effekten av behandling har inte fastställts hos patienter med hemoglobinopati, krampstillstånd, blödning eller en nyligen inträffad sjukdomshistoria av blödning som kräver transfusioner eller med trombocytnivåer högre än $500 \times 10^9/l$. Därför ska försiktighet iakttas för dessa patienter.

Effekt på tumörtillväxt: Metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta är i likhet med andra ESL en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erythropoetinreceptorer kan finnas uttryckta på ytan av olika tumörceller. Liksom för alla tillväxtfaktorer finns det en misstanke om att ESL skulle kunna stimulera tillväxten av olika typer av maligniteter. Två kontrollerade kliniska studier, i vilka epoetiner administrerades till patienter med olika cancerformer, såsom huvud- och halscancer samt bröstcancer, har visat en oförklarad ökad dödlighet.

Felaktig användning av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hemoglobin. Detta kan leda till livshotande hjärt-/kärlkomplikationer.

Spårbarhet: För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är i näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Det finns inga bevis på att metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta förändrar metabolismen av andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta saknas.

Djurstudier tyder inte på direkt skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel men tyder på en klassrelaterad reversibel minskning i fostervikt (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Amning

Det är okänt om metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta utsöndras i bröstmjölks hos människa. En djurstudie har visat på utsöndring av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta i modersmjölks. Ett beslut om huruvida amning ska fortgå eller avbrytas eller behandling med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta ska fortgå eller avbrytas ska tas med hänsyn till barnets nytta med att amma och kvinnans nytta med behandling med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta.

Fertilitet

Djurstudier visade inga tecken på nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

(a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsdatabasen från kliniska prövningar omfattar 3042 vuxna patienter med kronisk njursjukdom, inklusive 1939 vuxna patienter som erhöll metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta och 1103 patienter som erhöll något annat ESL. Ungefär 6 % av de vuxna patienter som behandlas med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta förväntas få biverkningar. Den vanligaste rapporterade biverkningen var hypertoni (vanliga).

(b) Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabell 3 är listade enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $\leq 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $\leq 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Biverkningar relaterade till behandling med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom. Biverkningar som endast observerats efter marknadsintroduktion är markerade med (*).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Trombocytopeni*
	ingen känd frekvens	Aplasia av röda blodkroppar*
Immunsystemet	Sällsynta	Hypersensitivitet

	ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion*
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk
	Sällsynta	Hypertensiv encefalopati
Blodkärl	Vanliga	Hypertension
	Mindre vanliga	Trombos*
	Sällsynta	Blodvallningar
	Sällsynta	Lungemboli*
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Utslag, makulopapulöst
	ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk e pidermal nekrolys*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Trombos vid kärlaccessen

(c) Beskrivning av utvalda biverkningar

Vuxna patienter

Fall av trombocytopeni har rapporterats efter marknadsintroduktionen. En liten minskning i trombocytter som höll sig inom normalområdet sågs i kliniska studier.

Trombocytnivåer under $100 \times 10^9/l$ sågs hos 7 % av vuxna patienter som behandlades med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta och 4 % av vuxna patienter som behandlades med andra ESL under klinisk utveckling. I en säkerhetsstudie efter marknadsintroduktionen vid långtidsbehandling i upp till 8,4 år observerades trombocytnivåer under $100 \times 10^9/l$ årligen hos 2,1 % av vuxna patienter som behandlats med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta och 2,4 % av vuxna patienter som behandlats med andra ESL. Under studien observerades trombocytnivåer under $100 \times 10^9/l$ årligen hos 1,5 % till 3,0 % av vuxna patienter som behandlats med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta och 1,6 % till 2,5 % av vuxna patienter som behandlats med andra ESL.

Data från en kontrollerad klinisk prövning med epoetin alfa eller darbepoetin alfa rapporterade incidensen av stroke som vanlig. En säkerhetsstudie efter marknadsintroduktionen visade liknande förekomst av stroke mellan metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta (6,3 %) och referensgrupper med andra ESL-grupper (epoetin alfa, darbepoetin alfa och epoetin beta) (7 %).

Liksom för andra ESL har fall av trombos, inklusive lungembolism, rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Neutraliserande anti-erytropoetin-antikroppsmedierad pure red cell aplasia (PRCA) har rapporterats med okänd frekvens. Om PRCA diagnosticeras ska behandling med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta avbrytas och inte ersättas med ett annat rekombinant erytropoetiskt protein (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

I de två pediatrika studierna omfattade den studerade pediatrika populationen totalt 104 patienter varav 12 patienter var yngre än 5 år, 36 patienter var i åldern 5 till 11 år och 56 patienter var i åldern 12 till 17 år. Säkerhetsprofilen för metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta som observerades hos den pediatrika populationen inkluderade i dessa två studier överensstämmer överlag med den som är känd för den vuxna populationen, baserat på låg patientexponering i dessa studier (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Den terapeutiska bredden för metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta är stor. Individuellt svar måste beaktas när behandling initieras. Överdoser kan leda till tecken på alltför kraftig farmakodynamisk effekt, t.ex. kraftig erytropoes. Vid alltför höga hemoglobinnivåer ska behandlingen med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta tillfälligt sättas ut (se avsnitt 4.2). Om det är kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid anemier, ATC-kod: B03XA03

Verkningsmekanism

metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta stimulerar erytropoesen genom interaktion med erytropoetinreceptorn på stamceller i benmärgen. Metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta, den aktiva substansen i MIRCERA, är en kontinuerlig aktivator av erytropoetinreceptorer som, i motsats till erytropoetin, uppvisar en särskild aktivitet på receptornivå vilken karaktäriseras av en långsammare association till och en snabbare dissociation från receptorn, en minskad specifik aktivitet *in vitro* med en ökad aktivitet *in vivo* samt en förlängd halveringstid. Medelmolekylvikten är ungefär 60 kDa varav proteindelen och kolhydratdelen utgör ungefär 30 kDa.

Farmakodynamiska effekter

Som primär tillväxtfaktor för erytroid utveckling bildas det naturliga hormonet erytropoetin i njurarna och frisätts till blodbanan som svar på hypoxi. Som svar på hypoxi interagerar det naturliga hormonet erytropoetin med erytroida stamceller för att öka produktionen av röda blodkroppar.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxen population

Data från korrigeringsstudier med patienter som behandlades en gång varannan vecka och en gång var fjärde vecka visar att responsfrekvensen för hemoglobin i metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta-gruppen i slutet av korrigeringsperioden var hög och likvärdig med jämförelseläkemedlets. Mediantiden till svar var 43 dagar i metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta-armen och 29 dagar i jämförelsearmen med ökning i hemoglobin under de första sex veckorna med 0,2 g/dl/vecka respektive 0,3 g/dl/vecka.

Fyra randomiserade kontrollerade studier genomfördes med patienter som behandlades med darbepoetin alfa eller epoetin vid tidpunkten för inklusion. Patienterna randomiserades till att bibehålla sin nuvarande behandling, vid tidpunkten för inklusion, eller att ställas över på metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta för

att bibehålla stabila hemoglobinnivåer. I perioden för utvärdering (vecka 29-36) var medel- och mediannivån för hemoglobin hos patienterna som behandlades med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta praktiskt taget identisk med deras hemoglobinnivå vid studiens start.

I en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie med 4038 patienter med kronisk njursjukdom som inte erhöLL dialys och som hade typ 2 diabetes och hemoglobinnivåer ≤ 11 g/dl, fick patienterna antingen behandling med darbepoetin alfa för att nå målnivån för hemoglobin på 13 g/dl eller placebo (se avsnitt 4.4). Studien uppnådde varken det primära syftet att demonstrera en minskning av risken för dödlighet oavsett orsak, kardiovaskulär dödlighet, eller terminal njursvikt (end stage renal disease (ESRD)). Analys av individuella komponenter av det sammansatta effektmåttet visade följande HR (95 % KI): död 1,05 (0,92, 1,21), stroke 1,92 (1,38, 2,68), hjärtsvikt 0,89 (0,74, 1,08), hjärtinfarkt 0,96 (0,75, 1,23), hospitalisering för myokardiell ischemi 0,84 (0,55, 1,27), terminal njursvikt 1,02 (0,87, 1,18).

Poolade post-hoc-analyser av kliniska studier av erytropoetinstimulerande läkemedel (ESL) har utförts hos patienter med kronisk njursvikt (i dialys, ej i dialys, hos patienter med eller utan diabetes). En tendens till ökade riskuppskattningar för total mortalitet, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser förknippade med högre kumulativa ESL-doser observerades oberoende av diabetes- eller dialysstatus (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Erytropoetin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetinreceptorer kan finnas uttryckta på ytan av olika tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier omfattande totalt 2833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda placebokontrollerade studier och en studie var öppen. Två av studierna inkluderade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var > 13 g/dl i de två studierna. I de övriga tre studierna var målvärdet för hemoglobinkoncentrationen 12 – 14 g/dl. I den öppna studien var det ingen skillnad i överlevnad mellan patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoetin och kontrollgruppen. I de fyra placebokontrollerade studierna var riskkvoten för överlevnad mellan 1,25 och 2,47, till kontrollgruppens fördel. Dessa studier har genomgående visat en oförklarad statistiskt signifikant ökad dödlighet hos patienter som har anemi associerad med olika vanligt förekommande cancerformer och som behandlades med rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontrollgrupperna. Utfallet av överlevnad i studierna kunde inte förklaras tillfredsställande med skillnader i trombosincidensen och relaterade komplikationer mellan de som behandlades med rekombinant humant erytropoetin och de i kontrollgruppen.

En dataanalys på patientnivå har också utförts på mer än 13 900 cancerpatienter (kemoterapi, strålbehandling, kombinationsbehandling eller ingen behandling alls) i 53 kontrollerade kliniska prövningar med flera epoetiner inblandade. Meta-analys av överlevnadsdata gav en punktskattning av riskkvoten på 1,06 till kontrollgruppens fördel (95 % KI: 1,00, 1,12; 53 studier och 13933 patienter) och för cancerpatienterna som fick kemoterapi var hazard ratio för den totala överlevnaden 1,04 (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 studier och 10 441 patienter). Meta-analyser indikerade också konsekvent en signifikant ökad relativ risk för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter som fått rekombinant humant erytropoetin (se avsnitt 4.4). Inga patienter behandlade med metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta var del av denna dataanalys.

Metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta är inte godkänt för behandling av patienter med kemoterapiinducerad anemi (se avsnitt 4.1 och 4.4).

Pediatrisk population

Två studier har utförts på pediatrika patienter. En studie med intravenös administrering och en studie med subkutan administrering av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta.

Studien med intravenös administrering var en dosfinnande, öppen, enarmad multicenterstudie med upprepad dosering i fas II (NH19707) som utfördes på 64 pediatrika patienter (i åldern 5 till 17 år) med kronisk njursjukdom, som stod på hemodialys, för att utvärdera två omvandlingsfaktorer (grupp 1 och grupp 2) för att byta från underhållsbehandling med intravenös epoetin alfa/beta eller darbepoetin alfa till metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta med intravenös administrering en gång var 4:e vecka i 20 veckor. Effekten utvärderades baserat på förändringen i hemoglobinkoncentration (g/dl) från studiestart till utvärderingsperioden. Den korregerade genomsnittliga förändringen av hemoglobin från studiestart till utvärderingsperioden i grupp 1 var 0,74 g/dl [95% KI: -1,32 till -0,16] och i grupp 2 var det -0,09 g/dl [95% KI: -0,45 till 0,26]. 58% respektive 75% av patienterna bibehöll hemoglobinnivån inom ± 1 g/dl från studiestart och 75% respektive 81% bibehöll hemoglobinnivån inom 10-12 g/dl i grupp 1 respektive grupp 2. Analyser av undergrupper efter ålder (5-11 år och 12-17 år) överensstämde med observationerna i hela populationen. Patienter som slutförde de 20 veckornas huvudbehandling och som bibehöll hemoglobinnivån kunde gå in i en frivillig 52 veckors förlängningsstudie av säkerheten med samma doseringsfrekvens.

Studien med subkutan administrering var en andra dosfinnande, öppen, enarmad multicenterstudie i fas II (NH19708) som utfördes hos 40 pediatrika patienter (i åldern 3 månader till 17 år) med kronisk njursjukdom som stod på dialys, eller ännu inte på dialys, för att utvärdera omvandlingsfaktorn som användes i grupp 2 i den intravenösa studien, för att byta från underhållsbehandling med subkutan behandling med epoetin alfa/ beta eller darbepoetin alfa till metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta administrerat subkutant en gång var 4:e vecka i 20 veckor. Även i denna studie var det primära effektmåttet förändring i hemoglobinkoncentration (g/dl) från studiestart till utvärderingsperioden. Den genomsnittliga förändringen av hemoglobinkoncentrationer under utvärderingsperioden var 0,48 g/dl [95% KI: 0,15 to 0,82,], vilket var inom ekvivalensgränserna av -1 till +1g/dl. Resultaten av den genomsnittliga förändringen av hemoglobinkoncentration per åldersgrupp (<5 år, 5-11 år, ≥ 12 år) överensstämde med resultaten av det primära effektmåttet under utvärderingsperioden. Patienter som slutförde de 20 veckornas huvudbehandling och som bibehöll hemoglobinnivån kunde gå in i en frivillig 24 veckors förlängningsstudie av säkerheten med samma doseringsfrekvens.

I båda studierna bibehölls de genomsnittliga hemoglobinvärdena inom 10 till 12 g/dl under hela utvärderingsperioden och förlängningsstudien av säkerheten för majoriteten av patienterna. Säkerhetsprofilen som observerades hos pediatrika patienter i båda studierna överensstämde med den hos vuxna (se avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vuxen population

Metoxi-polyetylenglykol-epoetin betas farmakokinetik studerades hos friska frivilliga och hos anemiska patienter med kronisk njursjukdom inklusive patienter som erhåller respektive inte erhåller dialys.

Efter subkutan administrering hos patienter med kronisk njursjukdom som ej erhöll dialys observerades de maximala serumkoncentrationerna av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta efter 95 timmar (medianvärde) efter administrering. Den absoluta biotillgängligheten för metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta efter subkutan administrering var 54 %. Den observerade terminala halveringstiden var 142 timmar för patienter med kronisk njursjukdom som ej erhöll dialys.

Efter subkutan administrering hos patienter med kronisk njursjukdom som erhöll dialys observerades de maximala serumkoncentrationerna av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta efter 72 timmar (medianvärde)

efter administrering. Den absoluta biotillgängligheten för metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta efter subkutan administrering var 62 %. Den observerade terminala halveringstiden var 139 timmar för patienter med kronisk njursjukdom som erhöll dialys.

Efter intravenös administrering hos patienter med kronisk njursjukdom som erhöll dialys var totalt systemiskt clearance 0,494 ml/timme per kg. Halveringstiden efter intravenös administrering av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta är 134 timmar.

En jämförelse av serumkoncentrationer av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta uppmätt före och efter hemodialys hos 41 patienter med kronisk njursjukdom visade att hemodialys inte har någon effekt på detta läkemedels farmakokinetik.

En analys av 126 patienter med kronisk njursjukdom visade ingen farmakokinetisk skillnad mellan patienter som erhöll och inte erhöll dialys.

I en endosstudie var metoxi-polyetylenglykol-epoetin betas farmakokinetik efter intravenös administrering likadan hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion som hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes med data från 103 pediatrika patienter, i åldern 6 månader till 17 år med kroppsviktsintervall från 7 till 90 kg, och 524 vuxna patienter. De pediatrika patienterna fick metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta intravenöst (alla på hemodialys) eller subkutant (på peritonealdialys, hemodialys eller ännu ej på dialys). Clearance och distributionsvolym visade sig öka med kroppsvikt och distributionsvolym med ålder. De högsta och lägsta serumkoncentrationerna av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta som observerades hos pediatrika patienter, insamlade när hemoglobinnivån var stabiliserad, var jämförbara med de som observerades hos vuxna för båda administreringsvägarna, intravenöst och subkutant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende kardiovaskulär säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionstoxicitet.

Den karcinogena potentialen för metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta har inte utvärderats i långtidsstudier på djur. Metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta inducerade inte proliferationssvar i icke-hematologiska tumörcellinjer *in vitro*. I en sex månader lång toxicitetsstudie på råttor observerades inga tumörframkallande eller oväntade mitogena svar i icke-hematologisk vävnad. Dessutom sågs bara *in vitro*-bindning av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta till målceller (stamceller i benmärgen) när flera olika vävnader användes.

Ingen signifikant överföring av metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta via placenta observerades hos råttor och i studier genomförda på djur har inte någon skadlig effekt vad avser graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel visats. Däremot sågs en klassrelaterad reversibel minskning i fostervikt och en reduktion i kroppsviktsökning efter födsel för avkomman vid doser som ger alltför kraftig farmakodynamiska effekter hos modern. Fysisk-, kognitiv- eller könsutveckling påverkades inte hos avkomman till mödrar som fått metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta under dräktighet och digivning. När metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta administrerades subkutant till han- och honråttor före och under parning påverkades inte parametrarna för reproduktionsförmåga, fertilitet och spermier.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumsulfat
Mannitol (E421)
Metionin
Poloxamer 188
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C)

Får ej frysas

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

Den slutliga användaren kan ta ut läkemedlet ur kylskåpet och förvara det i rumstemperatur (ej över 30 °C) under en enstaka period på en månad. När läkemedlet tagits ur kylan måste det användas under denna period.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta (typ I glas) med laminerad kolvpropp (bromobutyl-gummi) och gummiförslutning (bromobutyl-gummi) och en nål 27G1/2.

Förfyllda sprutor 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200 och 250 mikrogram innehåller 0,3 ml lösning. Förfylld spruta 360 mikrogram innehåller 0,6 ml.

Förfyllda sprutor 30, 50 och 75 mikrogram finns i förpackningsstorlek om 1 eller 3 förfyllda sprutor.

Förfyllda sprutor 40, 60, 100, 120, 150, 200, 250 och 360 mikrogram finns i förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förfyllda sprutan är klar att användas. Den sterila förfyllda sprutan innehåller inget konserveringsmedel och ska bara användas en gång. Endast en dos ska administreras per spruta. Förfyllda sprutor är inte avsedda för administrering av deldoser. Endast lösningar som är klara, färglösa till svagt gulaktiga och inte innehåller synliga partiklar får injiceras.

Får ej skakas.

Låt den förfyllda sprutan uppnå rumstemperatur innan injektionen ges.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/400/008
EU/1/07/400/009
EU/1/07/400/010
EU/1/07/400/011
EU/1/07/400/012
EU/1/07/400/013
EU/1/07/400/017
EU/1/07/400/018
EU/1/07/400/019
EU/1/07/400/020
EU/1/07/400/021
EU/1/07/400/022
EU/1/07/400/023
EU/1/07/400/024

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 20 juli 2007
Förnyat godkännande: 15 maj 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5 december 2023
Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>