

## MIRCERA®

M R F

### Roche

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mikrogram/0,3 ml  
(Tillhandahålls för närvarande ej) (Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig)

Övriga medel vid anemier

### Aktiv substans:

Epoetin beta, pegylerad

### ATC-kod:

B03XA03

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 9 augusti 2018

## Indikationer

Behandling av *symtomatisk* anemi associerad med kronisk njursjukdom hos vuxna patienter (se Farmakodynamik).

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (som anges under Innehåll).

Okontrollerad hypertoni.

## Dosering

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

## Dosering

### *Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom*

Anemisymtom och följsymtom kan variera med ålder, kön och total sjukdomsburda. En läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska tillstånd och kondition är nödvändig. MIRCERA ska administreras subkutant 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 hemoglobinvärdet överstiger 12 g/dl (7,45 mmol/l).

En ökning i hemoglobin på mer än 2 g/dl (1,24 mmol/l) under en månads tid bör undvikas. Om detta inträffar bör lämplig dosjustering göras enligt anvisningarna.

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

Försiktighet bör iaktas vid upptrappning av MIRCERA-dosen hos patienter med kronisk njursvikt. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på MIRCERA bör alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se Varningar och försiktighet samt Farmakodynamik).

Det rekommenderas att hemoglobinnivån kontrolleras varannan vecka tills stabilt hemoglobinvärde uppnåtts och periodvis därefter.

### ***Patienter som ej redan behandlas med erythropoesstimulerande 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 ökning 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 MIRCERA en gång i månaden med en dos som är dubbelt så stor som den dos som tidigare gavs en gång varannan vecka.

#### ***Patienter som redan behandlas med ESL:***

Patienter som redan behandlas med ESL kan överföras till MIRCERA givet som en intravenös eller subkutan injektion en gång per månad. Startdosen för MIRCERA 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 MIRCERA**

Tidigare dosering per vecka av darbepoetin alfa intravenöst eller subkutan (mikrogram/vecka)	Tidigare dosering per vecka av epoetin intravenöst eller subkutan (IE/vecka)	MIRCERA-dosering en gång per månad intravenöst eller subkutan (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.

#### ***Avbryta behandlingen***

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

#### ***Utebliven dos***

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

#### ***Patienter med nedsatt leverfunktion***

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

## Äldre

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

## Användning till barn

MIRCERA rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

## Administreringsätt

MIRCERA 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 Hantering, hållbarhet och förvaring.

## Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av behandling med MIRCERA vid andra indikationer, inklusive anemi hos patienter med cancer, har inte fastställts.

Försiktighet bör iakttas vid upptrappning av MIRCERA-dosen 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 Dosering och Farmakodynamik).

**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 MIRCERA-behandling bör föranleda en undersökning av möjliga orsaker.** Järn-, folsyra- och vitamin B<sub>12</sub>-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 erythropoetiska svaret negativt. En retikulocytmetning bör betraktas som en del av utvärderingen. Om alla nämnda tillstånd uteslutits och patienten får en plötslig minskning i hemoglobin i samband med retikulocytopeni och anti-erythropoetinantikroppar, bör en undersökning av benmärgen för diagnos av aplasi av röda blodkroppar (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) övervägas. Om PRCA är diagnostiserat ska behandlingen med MIRCERA avbrytas och patienter bör inte ställas över på något annat ESL.

**Aplasi av röda blodkroppar** orsakat av anti-erythropoetinantikroppar har rapporterats i samband med all ESL-behandling, inklusive MIRCERA. Dessa antikroppar har visat korsreaktivitet med alla ESL och patienter som misstänks ha eller har visat sig ha antikroppar mot erythropoetin bör inte ställas över på MIRCERA (se Biverkningar).

**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 MIRCERA. Blodtrycket bör kontrolleras hos alla patienter före, vid början av samt under behandling med MIRCERA. Om högt blodtryck är svårkontrollerat med läkemedelsbehandling eller kostrekommendationer måste dosen minskas eller sättas ut (se Dosering).

**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 Mircera 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 Mircera 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 Dosering. 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 Biverkningar). Kontrollerade kliniska studier har inte visat signifikanta fördelar tillskrivet administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökas till en högre nivå än nödvändigt för att kontrollera anemisyttomen och för att undvika blodtransfusion.

Säkerheten och effekten av behandling med MIRCERA har inte fastställts hos patienter med hemoglobinopati, kramptillstånd, 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:** MIRCERA är i likhet med andra ESL en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetinreceptorer 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 MIRCERA hos friska personer kan leda till en kraftig ökning av hemoglobin. Detta kan leda till livshotande hjärt-/kärlkomplikationer.

**Spårbarhet** för MIRCERA: För att öka spårbarheten av ESL ska produktnamnet på det administrerade läkemedlet tydligt anges i patientens journal.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dvs är i huvudsak natriumfritt.

## Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Det finns inga bevis på att MIRCERA förändrar metabolismen av andra läkemedel.

## Graviditet

Kategori B:1.

Data från behandling av gravida kvinnor med MIRCERA saknas.

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

## Amning

Grupp IVa.

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

## Fertilitet

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

## Trafik

MIRCERA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

### (a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

### (b) Tabell över biverkningar

Biverkningarna i Tabell 2 är listade enligt MeDRA: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 2: **Biverkningar relaterade till behandling med MIRCERA hos patienter med kronisk njursjukdom.** Biverkningar som endast observerats efter marknadsintroduktion är markerade med (\*).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	ingen känd frekvens	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
	Sällsynta	Blodvallning
	ingen känd frekvens	Trombos*; Lungemboli*

Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Utslag, makulopapulöst
	ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Trombos i kärlaccessen

### (a) Beskrivning av utvalda biverkningar

Fall av trombocytopeni har spontanrapporterats med en okänd frekvens. En liten minskning i trombocytal som höll sig inom normalområdet sågs i kliniska studier.

Trombocytnivåer under  $100 \times 10^9/l$  sågs hos 7 % av patienterna som behandlades med MIRCERA och 4 % av patienterna som behandlades med andra ESL.

Data från en kontrollerad klinisk prövning med epoetin alfa eller darbepoetin alfa rapporterade incidensen av stroke som vanlig.

Liksom för andra ESL har fall av trombos, inklusive lungembolism, rapporterats efter marknadsintroduktionen, frekvens okänd (se Varningar och försiktighet).

Neutraliserande anti-erytropoetin-antikroppsmedierad pure red cell aplasia (PRCA) har rapporterats med okänd frekvens. Om PRCA diagnosticeras ska behandling med MIRCERA avbrytas och inte ersättas med ett annat rekombinant erytropoetiskt protein (se Varningar och försiktighet).

#### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Den terapeutiska bredden för MIRCERA 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 MIRCERA tillfälligt sättas ut (se Dosering). Om det är kliniskt indicerat kan flebotomi genomföras.

## Farmakodynamik

### *Verkningsmekanism*

MIRCERA stimulerar erytropoesen genom interaktion med erytropoetinreceptorn på stamceller i benmärgen. Metoxi-polyetylenglykol-erytropoetin 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*

Data från korrigeringsstudier med patienter som behandlades en gång varannan vecka och en gång var fjärde vecka visar att responsfrekvensen för hemoglobin i MIRCERA-gruppen i slutet av korrigeringsperioden var hög och likvärdig med jämförelseläkemedlens. Mediantiden till svar var 43 dagar i MIRCERA-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 MIRCERA för att bibehålla stabila hemoglobinnivåer. I perioden för utvärdering (vecka 29-36) var medel- och mediannivån för hemoglobin hos patienterna som behandlades med MIRCERA 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  $\leq 11$  g/dl, fick patienterna antingen behandling med darbepoetin alfa för att nå målnivån för hemoglobin på 13 g/dl eller placebo (se Varningar och försiktighet). 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 Dosering samt Varningar och försiktighet).

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 kontrollgruppernas 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 erythropoetin (se Varningar och försiktighet). Inga patienter behandlade med MIRCERA var del av denna dataanalys.

MIRCERA är inte godkänt för behandling av patienter med kemoterapiinducerad anemi (se Indikationer samt Varningar och försiktighet).

## Farmakokinetik

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 Dosering).

## Prekliniska uppgifter

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.

## Innehåll

### 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-peglyerat protein inom samma terapeutiska grupp. För mer information, se avsnitt Farmakodynamik.

### **Förteckning över hjälpämnen**

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Natriumsulfat

Mannitol (E421)

Metionin

Poloxamer 188

Vatten för injektionsvätskor

## **Blandbarhet**

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

## **Miljöpåverkan**

*Epoetin beta, pegylerad*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

### **Detaljerad miljöinformation**

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler såsom vacciner och hormoner är undantagna, bör de fortfarande betraktas som biologiskt aktiva.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

3 år

### **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.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

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. 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.

## Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

0,3 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 120 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

0,3 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 150 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

0,3 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 200 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

0,3 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 250 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

0,3 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 360 mikrogram/0,6 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 40 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

0,3 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 75 mikrogram/0,3 ml* Lösningen är klar och färglös till svagt gulaktig

0,3 milliliter förfylld spruta, *tillhandahålls för närvarande ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 100 mikrogram/0,3 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 50 mikrogram/0,3 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 75 mikrogram/0,3 ml