

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MIRCERA 30 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 40 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 50 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 60 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 75 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 100 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 120 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 150 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 200 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 250 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
MIRCERA 360 microgram/0,6 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

MIRCERA 30 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 30 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 100 microgram/ml.

MIRCERA 40 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 40 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 133 microgram/ml.

MIRCERA 50 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 50 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 167 microgram/ml.

MIRCERA 60 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 60 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 200 microgram/ml.

MIRCERA 75 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 75 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 250 microgram/ml.

MIRCERA 100 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 100 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 333 microgram/ml.

MIRCERA 120 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 120 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 400 microgram/ml.

MIRCERA 150 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 150 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 500 microgram/ml.

MIRCERA 200 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 200 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 667 microgram/ml.

MIRCERA 250 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 250 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 833 microgram/ml.

MIRCERA 360 microgram/0,6 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Één voorgevulde spuit bevat 360 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta* wat overeenkomt met 600 microgram/ml.

De sterkte geeft de hoeveelheid proteïne weer van het methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta molecuul zonder daarbij rekening te houden met de glycosylering.

* covalent conjugaat van een eiwit geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie in Chinese hamster ovariumcellen en geconjugeerd aan een lineair methoxy polyethyleenglycol (PEG).

De sterkte van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta kan niet worden vergeleken met de sterkte van andere gepegyleerde of niet gepegyleerde eiwitten binnen dezelfde therapeutische klasse (zie 5.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.
De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins gelig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie gerelateerd aan chronische nierziekte (CKD) in volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met MIRCERA dient te worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met nierfunctiestoornissen.

Dosering

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met chronische nierziekte.

Symptomen van anemie en de gevolgen daarvan kunnen variëren naar leeftijd, geslacht en algemene belasting als gevolg van de ziekte; een evaluatie door een arts van het klinisch verloop van de individuele patiënt is noodzakelijk. MIRCERA dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend voor een hemoglobinstijging niet hoger dan 12 g/dl (7,45 mmol/l). Subcutaan gebruik heeft de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse ontvangen om het doorprikken van de perifere venen te voorkomen.

Als gevolg van variabiliteit tussen patiënten, kunnen incidenteel hemoglobinewaarden worden waargenomen die boven of onder de gewenste hemoglobinewaarden liggen. Variabiliteit in hemoglobine dient te worden beheerst d.m.v. dosismanagement, waarbij rekening wordt gehouden met een hemoglobine target range van 10 g/dl (6,21 mmol/l) tot 12 g/dl (7,45 mmol/l). Een blijvende hemoglobinespiegel van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) dient te worden vermeden; richtlijnen voor geschikte dosisaanpassingen indien hemoglobinewaarden van meer dan 12 g/dl worden waargenomen, zijn hieronder beschreven.

Een stijging in hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,24 mmol/l) over een periode van vier weken dient te worden voorkomen. Indien dit optreedt, dient de dosis te worden aangepast zoals beschreven.

Patiënten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst goedgekeurde werkzame dosering MIRCERA wordt gebruikt om adequate controle van de anemiesymptomen te bewerkstelligen, terwijl een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,45 mmol/l) of lager gehandhaafd wordt.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij dosisescalatie van MIRCERA bij patiënten met chronisch nierfalen. Voor patiënten met een beperkte hemoglobinerespons op MIRCERA moeten alternatieve verklaringen voor deze beperkte respons worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Het wordt aanbevolen om het hemoglobinegehalte iedere twee weken te controleren tot het gestabiliseerd is en vervolgens periodiek te controleren.

Patiënten die momenteel niet behandeld worden met een erythropoëse stimulerend middel (ESA):

Om de hemoglobinespiegels te verhogen tot meer dan 10 g/dl (6,21 mmol/l) is de aanbevolen aanvangsdosering bij patiënten die niet gedialyseerd worden, 1,2 microgram/kg lichaamsgewicht, eenmaal per maand toegediend als een enkele subcutane injectie.

Als alternatief kan een aanvangsdosering van 0,6 microgram/kg lichaamsgewicht eenmaal per twee weken worden toegediend als een enkele intraveneuze of subcutane injectie bij patiënten die wel of niet gedialyseerd worden.

De dosis kan met ongeveer 25 % van de vorige dosis worden verhoogd als de mate van toename van hemoglobine gedurende een maand lager is dan 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). De dosis kan verder verhoogd worden met ongeveer 25 % per maand tot het gewenste hemoglobinegehalte is bereikt.

Als het hemoglobinegehalte sneller stijgt dan 2 g/dl (1,24 mmol/l) in één maand, of als het hemoglobinegehalte toeneemt en 12 g/dl (7,45 mmol) nadert, moet de dosis met ongeveer 25 % verlaagd worden. Als het hemoglobinegehalte blijft stijgen, dient de behandeling te worden onderbroken tot het hemoglobinegehalte begint af te nemen. Op dat moment dient de behandeling opnieuw te worden gestart met een dosering die aanvankelijk 25 % lager is dan de eerder toegediende dosering. Na het onderbreken van de behandeling wordt een vermindering van hemoglobine verwacht van ongeveer 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) per week. De dosering dient niet vaker dan 1x per maand te worden aangepast.

Bij patiënten die eenmaal per twee weken worden behandeld en bij wie het hemoglobinegehalte hoger is dan 10 g/dl (6,21 mmol/l), mag MIRCERA eens per maand worden toegediend in een dosering gelijk aan twee maal de tweewekelijkse dosering.

Patiënten die momenteel behandeld worden met een ESA:

Patiënten die momenteel behandeld worden met een ESA, kunnen worden overgezet op MIRCERA, toegediend eenmaal per maand als een enkele intraveneuze of subcutane injectie. De aanvangsdosering van MIRCERA, is gebaseerd op de berekende eerdere wekelijkse dosering van darbepoëtine alfa of epoëtine op het moment van substitutie, zoals beschreven in Tabel 1. Met de eerste injectie moet gestart worden op het moment dat de volgende injectie van de eerder gebruikte darbepoëtine alfa of epoëtine volgens schema gegeven zou worden.

Tabel 1: MIRCERA aanvangsdosering

Voorafgaande wekelijkse darbepoëtine alfa intraveneuze of subcutane dosering (microgram/week)	Voorafgaande wekelijkse epoëtine intraveneuze of subcutane dosering (IE/week)	Maandelijks MIRCERA intraveneuze of subcutane dosering (microgram/eens per maand)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Als een aanpassing van de dosering noodzakelijk is om het beoogde hemoglobinegehalte boven 10 g/dl (6,21 mmol/l) te handhaven, kan de maandelijks dosering met ongeveer 25 % worden verhoogd.

Als de stijging van hemoglobine meer dan 2 g/dl (1,24 mmol/l) in één maand is, of als het hemoglobinegehalte toeneemt en 12 g/dl (7,45 mmol/l) nadert, moet de dosering met ongeveer 25 % verlaagd worden. Als het hemoglobinegehalte blijft stijgen, dient de behandeling te worden onderbroken tot het hemoglobinegehalte begint af te nemen. Op dat moment dient de behandeling opnieuw te worden gestart met een dosering die aanvankelijk 25 % lager is dan de eerder toegediende dosering. Na het onderbreken van de behandeling wordt een vermindering van hemoglobine verwacht

van ongeveer 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) per week. De dosering dient niet vaker dan 1x per maand te worden aangepast.

De ervaring met het behandelen van patiënten die peritoneaal worden gedialyseerd is beperkt. Hierdoor wordt het bij deze patiënten aanbevolen om regelmatig de Hb te controleren en de richtlijnen voor het aanpassen van de dosering nauwkeurig op te volgen.

Onderbreking van de behandeling

Behandeling met MIRCERA is normaal gesproken voor langere termijn. Toch kan de behandeling, indien noodzakelijk, op ieder moment worden gestaakt.

Gemiste dosering

Als een MIRCERA dosis is vergeten, moet de vergeten dosering zo snel mogelijk worden toegediend en moet de toediening van MIRCERA opnieuw worden gestart volgens de voorgeschreven doseringsfrequentie van MIRCERA.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er zijn geen aanpassingen nodig van de aanvangsdosering of van de voorschriften voor dosis-aanpassingen voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In klinische studies was 24 % van de met MIRCERA behandelde patiënten 65 tot 74 jaar, en 20 % was 75 jaar of ouder. Er is geen aanpassing van dosering nodig voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn.

Pediatrische patiënten

MIRCERA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

MIRCERA dient subcutaan of intraveneus toegediend te worden. Het kan subcutaan in de buik, de arm of de dij geïnjecteerd worden. Alle drie de injectieplaatsen zijn even geschikt. Zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende de toediening van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Ongecontroleerde hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van MIRCERA-behandeling bij andere indicaties, waaronder anemie bij patiënten met kanker, zijn niet vastgesteld.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij dosisescalatie van MIRCERA bij patiënten met chronisch nierfalen aangezien hoge cumulatieve epoëtinedoses mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op mortaliteit, ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen. Voor patiënten met een beperkte hemoglobinerespons op epoëtinen moeten alternatieve verklaringen voor deze beperkte respons worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Aanvullende ijzertherapie wordt aanbevolen voor alle patiënten met serum ijzerwaarden van het bloed die lager zijn dan 100 microgram/l of met een transferrineverzadiging van minder dan 20 %. Om effectieve erytropoëse te garanderen, moet het ijzergehalte bij aanvang van en tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

Geen respons op MIRCERA therapie dient direct te leiden tot het zoeken naar causatieve factoren.

Tekorten aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 verminderen de effectiviteit van ESA's en dienen daarom gecorrigeerd te worden. Bijkomende infecties, ontstekingen of traumatische episodes, occult

bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminium toxiciteit, onderliggende hematologische ziektes, of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons ook in gevaar brengen. Een reticulocytentelling moet beschouwd worden als deel van de evaluatie. Als alle genoemde condities uitgesloten zijn en de patiënt een plotselinge daling heeft van hemoglobine in combinatie met reticulocytopenie en anti-erytropoëtine antilichamen (AEAB), moet overwogen worden het beenmerg te onderzoeken op Pure Red Cell Aplasia (PRCA). Als PRCA wordt gediagnosticeerd, dient de behandeling met MIRCERA beëindigd te worden en mogen de patiënten niet worden overgezet op een andere ESA.

De vergunninghouder zal op verzoek van een behandeld arts analyse of her-analyse van serummonsters in een referentielaboratorium aanbieden voor gevallen met een vermoedelijke of bevestigde PRCA veroorzaakt door AEAB of voor gevallen met een onverklaarbaar verlies van effectiviteit van behandeling met MIRCERA (b.v. klinisch waargenomen ernstige anemie of laag reticulocytenaantal).

Pure Red Cell Aplasia veroorzaakt door anti-erytropoëtine antilichamen is waargenomen in verband met het gebruik van alle ESA's, waaronder MIRCERA. Voor deze antilichamen is aangetoond dat ze een kruisreactie geven met alle ESA's. Patiënten waarvan de verdenking bestaat of al bevestigd is dat ze antilichamen voor erytropoëtine hebben, dienen niet overgezet te worden op MIRCERA (zie rubriek 4.8).

PRCA bij patiënten met hepatitis C: bij een paradoxale afname van de hemoglobine en ontwikkeling van ernstige anemie die gepaard gaat met lage reticulocytenaantallen, dient de behandeling met epoëtine te worden gestaakt en een anti-erytropoëtine antilichaamonderzoek te worden uitgevoerd. Er zijn gevallen van PRCA gemeld bij patiënten met hepatitis C die behandeld werden met interferon en ribavirine en tegelijkertijd met epoëtine. Epoëtinen zijn niet toegelaten voor de behandeling van anemie die geassocieerd wordt met hepatitis C.

Bloeddruk controle: Net als bij andere ESA's, kan de bloeddruk toenemen tijdens de behandeling met MIRCERA. De bloeddruk zal adequaat gecontroleerd moeten worden in alle patiënten voorafgaand aan, bij aanvang van en tijdens de behandeling met MIRCERA. Als een hoge bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is door medische behandeling of dieetmaatregelen, moet de dosering worden verminderd of gestaakt (zie rubriek 4.2).

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling (zie rubriek 4.8). Er zijn ernstigere gevallen waargenomen met langwerkende epoëtinen. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient behandeling met MIRCERA onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. Als bij de patiënt een ernstige huidreactie zoals SJS of TEN is ontstaan als gevolg van het gebruik van MIRCERA, mag behandeling met een ESA nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Hemoglobineconcentratie: Bij patiënten met chronische nierziekte, dient de te handhaven hemoglobineconcentratie de bovengrens van de target hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. In klinische studies werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire aandoeningen inclusief trombose of cerebrovasculaire aandoeningen waaronder beroerte waargenomen wanneer ESA's werden toegediend om een hemoglobineconcentratie van meer dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te verkrijgen (zie rubriek 4.8).

Gecontroleerde klinische studies gaven geen significant voordeel dat kon worden toegeschreven aan de toediening van epoëtinen wanneer de hemoglobineconcentratie werd verhoogd tot meer dan het niveau dat nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en om bloedtransfusie te vermijden.

De veiligheid en werkzaamheid van MIRCERA behandeling zijn niet vastgesteld bij patiënten met hemoglobinopathieën, toevallen of een recente geschiedenis van bloedingen waarbij transfusies nodig

waren of met bloedplaatjesaantallen van meer dan $500 \times 10^9/l$. Daarom is voorzichtigheid bij deze patiënten geboden.

Effect op tumorgroei: MIRCERA is, net als andere ESA's, een groeifactor die primair de rode bloedcelproductie stimuleert. Erytropoëtinereceptoren kunnen op het oppervlak van verschillende tumorcellen tot expressie komen. Zoals met alle groeifactoren is er bezorgdheid dat ESA's alle soorten maligne celgroei kunnen stimuleren. Twee gecontroleerde klinische studies waarbij epoëtines werden toegediend aan patiënten met verschillende soorten kanker, inclusief hoofd-, nek- en borstkanker, laten een niet verklaarde stijging in het sterftecijfer zien.

Misbruik van MIRCERA door gezonde mensen kan tot een excessieve stijging van hemoglobine leiden. Dit kan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties in verband worden gebracht.

Traceerbaarheid van MIRCERA: Om de traceerbaarheid van ESA's te verbeteren, dient de merknaam van de toegediende ESA duidelijk vastgelegd (of vermeld) te worden in het patiëntendossier.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dit is in wezen natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn geen aanwijzingen dat MIRCERA het metabolisme van andere geneesmiddelen wijzigt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn voor MIRCERA geen gegevens beschikbaar over gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren geeft geen directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling, maar er zijn aanwijzingen gevonden voor een klassegerelateerde omkeerbare vermindering van foetaal gewicht (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of MIRCERA wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. Eén dierstudie heeft uitscheiding van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta in de moedermelk aangetoond. Bij een beslissing om borstvoeding te continueren of te stoppen, moet rekening gehouden worden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van therapie met MIRCERA voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Onderzoek in dieren heeft aangetoond dat er geen bewijzen zijn voor verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

MIRCERA heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

(a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsdatabase uit klinische tests voor MIRCERA omvat 3042 CKD patiënten, inclusief 1939 patiënten die worden behandeld met MIRCERA en 1103 met een andere ESA. Van een geschatte 6 % van de patiënten die behandeld zijn met MIRCERA wordt verwacht dat zij bijwerkingen zullen ervaren. De meest voorkomende bijwerking was hypertensie (vaak).

(b) Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen in Tabel 2 zijn opgesomd volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie categorieën: Frequentie categorieën worden gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen toegeschreven aan de behandeling met MIRCERA bij CKD patiënten. Bijwerkingen die uitsluitend zijn waargenomen na het op de markt komen zijn aangegeven met (*).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie*
	Niet bekend	Pure red cell aplasia*
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie*
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn
	Zelden	Hypertensieve encefalopathie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Trombose*
	Zelden	Opvliegers
	Zelden	Longembolie*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Rash, maculopapulair
	Niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Trombose vasculaire toegang

(c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gevalen van trombocytopenie zijn gemeld na het op de markt brengen. In klinische studies werd een lichte afname van de hoeveelheid bloedplaatjes waargenomen die binnen het normale bereik bleef. In een veiligheidsonderzoek na registratie (*post-authorisation safety study* (PASS)) met langdurige blootstelling gedurende behandeling tot 8,4 jaar was een baseline aantal bloedplaatjes van minder dan $100 \times 10^9/l$ aanwezig bij 2,1% van de patiënten in de MIRCERA-arm en 2,4% van de patiënten in de groep met andere ESA's. Gedurende het onderzoek werd elk jaar een hoeveelheid bloedplaatjes onder $100 \times 10^9/l$ waargenomen bij 1,5 tot 3,0% van de patiënten die werd behandeld met MIRCERA en bij 1,6 tot 2,5% van de patiënten die werden behandeld met andere ESA's.

Data uit een gecontroleerd klinisch onderzoek met epoëtine alfa of darbepoëtine alfa meldden de incidentie voor beroerte als vaak. Een veiligheidsonderzoek na registratie liet dezelfde incidentie van beroerte zien tussen de groepen met MIRCERA (6,3%) en referentie-ESA's (epoëtine alfa, darbepoëtine alfa en epoëtine beta) (7%).

Net als bij andere ESA's, zijn gevallen van trombose, waaronder longembolie, gemeld in de post-marketingssituatie (zie rubriek 4.4).

Pure Red Cell Aplasia (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gemeld. De frequentie is niet bekend. In het geval dat PRCA vastgesteld is, dient behandeling met MIRCERA gestaakt te worden en patiënten dienen niet behandeld te worden met een ander recombinant erytropoëtine eiwit (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

MIRCERA heeft een breed therapeutisch bereik. De individuele mate van respons moet in beschouwing worden genomen als de behandeling wordt gestart. Overdosering kan resulteren in het optreden van versterkte farmacodynamische effecten, bijvoorbeeld overmatige erytropoëse. In geval van een te hoog hemoglobinegehalte, dient de behandeling met MIRCERA tijdelijk te worden stopgezet (zie rubriek 4.2). Indien klinisch geïndiceerd, kan aderlating worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige anti-anemische bereidingen, ATC-code: B03XA03

Werkingsmechanisme

MIRCERA stimuleert erytropoëse door interactie met de erytropoëtine-receptor op voorlopercellen in het beenmerg. Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, de werkzame stof van MIRCERA, is een continue erytropoëtine-receptor-activator welke een andere activiteit laat zien op receptor-niveau, dit wordt gekenmerkt door een tragere binding aan en een snellere dissociatie van de receptor, een gereduceerde specifieke activiteit *in vitro* met een toegenomen activiteit *in vivo* evenals een verlengde halfwaardetijd in tegenstelling tot erytropoëtine. Het gemiddelde molecuulgewicht is ongeveer 60 kDa, waarvan het proteïnedeel plus het carbohydraatdeel ongeveer 30 kDa uitmaakt.

Farmacodynamische effecten

Als primaire groeifactor voor erytroïd-ontwikkeling, wordt het natuurlijke hormoon erytropoëtine geproduceerd in de nier en afgegeven aan de bloedbaan als reactie op de hypoxie. Als reactie op de hypoxie, gaat het natuurlijke hormoon erytropoëtine een uitwisseling aan met erytroïd-progenitorcellen om de rode bloedcelproductie te verhogen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegevens uit correctiestudies met patiënten die eenmaal per twee weken en eenmaal per vier weken werden behandeld laten zien dat de Hb-responswaarden in de MIRCERA-groep aan het einde van de correctieperiode hoog waren en vergelijkbaar met referentiegeneesmiddelen. De mediane tijd tot respons was 43 dagen in de MIRCERA-groep en 29 dagen in de controlegroep met een toename van hemoglobine in de eerste 6 weken van respectievelijk 0,2 g/dl/week en 0,3 g/dl/week.

Vier gerandomiseerd gecontroleerde studies zijn uitgevoerd met dialysepatiënten die al behandeld werden met darbepoëtine alfa of epoëtine. De patiënten zijn gerandomiseerd om hun huidige behandeling voort te zetten, of om over te gaan op behandeling met MIRCERA om de hemoglobinegehalten te stabiliseren. Tijdens de evaluatieperiode (week 29-36), was het gemiddelde en mediane niveau van hemoglobine bij patiënten die met MIRCERA werden behandeld praktisch gelijk aan het hemoglobinegehalte van het uitgangspunt.

In een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 4038 patiënten met CRF die niet gedialyseerd werden, met daarnaast type 2 diabetes en hemoglobinegehalten van ≤ 11 g/dl, ontvingen patiënten ofwel behandeling met darbepoëtine alfa tot streefwaarden van hemoglobine van 13 g/dl ofwel placebo (zie rubriek 4.4). De studie bereikte geen van de primaire doelen, namelijk het aantonen van een verminderd risico op overlijden door welke oorzaak dan ook, cardiovasculaire morbiditeit of nierziekte in een eindstadium (ESRD). Analyse van de individuele componenten van de samengestelde eindpunten liet de volgende HR (95% CI) zien: overlijden 1,05 (0,92; 1,21), beroerte 1,92 (1,38; 2,68), congestief hartfalen (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), myocardinfarct (MI) 0,96 (0,75; 1,23), ziekenhuisopname voor myocardischemie 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Samengevoegde post-hoc analyses van klinische studies van ESA's werden uitgevoerd bij patiënten met CRF (dialysepatiënten, niet-dialysepatiënten en bij patiënten met of zonder diabetes). Er werd een

tendens tot verhoogde risicoschatting voor mortaliteit, zonder specifieke oorzaak, en cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen waargenomen, geassocieerd met hogere cumulatieve ESA-doses, die onafhankelijk was van de diabetesstatus of dialysestatus van de patiënt (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Erytropoëtine is een groeifactor die primair de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtinereceptoren kunnen mogelijk op het oppervlakte van verschillende tumorcellen tot expressie komen.

Overleving en tumorexpressie zijn onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies, waarbij in totaal 2833 patiënten werden betrokken. Vier van deze studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en er was één open label studie. Bij twee van de studies werden patiënten gerekruteerd die werden behandeld met chemotherapie. De target hemoglobineconcentratie bij twee studies was >13 g/dl; in de overige drie studies was het 12-14 g/dl. In de open-label studie was er geen verschil in algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. In de vier placebo-gecontroleerde studies varieerde de hazard ratio voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studies lieten een consistent onverklaard statistisch significante stijging in sterfte zien bij patiënten met anemie geassocieerd aan verschillende voorkomende kankers, die recombinant humaan erytropoëtine ontvingen, vergeleken met de controlegroep. Algemene uitkomst van overleving in de trials kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Een data-analyse van gegevens van individuele patiënten is ook verricht bij meer dan 13.900 kankerpatiënten (chemo-, radio-, chemoradiotherapie of geen therapie) die participeerden in 53 gecontroleerde klinische studies met verschillende epoëten. Meta-analyse van gegevens over de algemene overleving geeft een hazard ratio puntschatting van 1,06 in het voordeel van de controlegroep (95% BI: 1,00, 1,12; 53 studies en 13.933 patiënten).

Bij de patiënten die chemotherapie kregen, was de algemene overlevingsratio 1,04 (95% BI: 0,97, 1,11; 38 studies en 10.441 patiënten). Meta-analyses laten consistent een significante stijging zien van het relatieve risico van trombo-embolische voorvallen bij kankerpatiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen (zie rubriek 4.4). Bij deze data-analyse zaten geen patiënten die met MIRCERA behandeld werden.

MIRCERA is niet toegelaten voor behandeling van patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie (zie rubriek 4.1 en rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van MIRCERA is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij anemische patiënten met CKD, inclusief dialyse- en niet-dialysepatiënten.

Na subcutane toediening aan CKD patiënten die niet gedialyseerd werden, werden de maximale serumconcentraties van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta 95 uur (mediane waarde) na toediening waargenomen. De absolute biologische beschikbaarheid van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta na subcutane toediening was 54 %. De waargenomen terminale eliminatie halfwaardetijd was 142 uur bij CKD patiënten die niet werden gedialyseerd.

Na subcutane toediening aan CKD patiënten die gedialyseerd werden, werden de maximale serumconcentraties van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta 72 uur (mediane waarde) na toediening waargenomen. De absolute biologische beschikbaarheid van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta na subcutane toediening was 62 %. De waargenomen terminale eliminatie halfwaardetijd was 139 uur bij CKD patiënten die werden gedialyseerd.

Na intraveneuze toediening aan CKD patiënten die gedialyseerd werden, was de totale systemische klaring 0,494 ml/uur per kg. De eliminatie halfwaardetijd na intraveneuze toediening van MIRCERA is 134 uur.

Een vergelijking van serumconcentraties van MIRCERA gemeten voor en na hemodialyse bij 41 CKD patiënten, wijst uit dat bloedialyse geen effect heeft op de farmacokinetiek van dit geneesmiddel.

Een analyse bij 126 CKD patiënten toonde geen farmacokinetisch verschil aan tussen dialysepatiënten en niet-dialysepatiënten.

In een enkelvoudige doseringsstudie is de farmacokinetiek van MIRCERA, na intraveneuze toediening, bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie vergelijkbaar in vergelijking met gezonde personen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit.

Het carcinogene potentieel van MIRCERA is nog niet in lange-termijn dierstudies geëvalueerd. Het heeft *in vitro* geen proliferatieve respons veroorzaakt in niet-hematologische tumorcellijnen. In een zes maanden durende toxiciteitstudie in ratten, werden geen tumorigene of onverwachte mitogene responsen waargenomen in niet-hematologisch weefsel. Bovendien, gebruikmakend van een panel van menselijk weefsel, werd de *in vitro* binding van MIRCERA alleen waargenomen in de target cellen (beenmerg progenitor cellen).

Er is geen significante overdracht van MIRCERA via de placenta waargenomen in de rat en studies in dieren hebben geen schadelijk effect aangetoond op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Er was echter een klasse-gerelateerde omkeerbare afname in foetaal gewicht en een afname in postnatale toename van het lichaamsgewicht van de nakomelingen bij de dosis die versterkte farmacodynamische effecten in de moeder als gevolg had. Fysieke, cognitieve, of seksuele ontwikkelingen bij de nakomelingen van moeders die MIRCERA toegediend kregen tijdens zwangerschap en borstvoeding, werden niet beïnvloed. Wanneer MIRCERA subcutaan werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten voorafgaand aan en tijdens het paren, werden de voortplantingscapaciteit, vruchtbaarheid en sperma beoordelingsparameters niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat
Natriumsulfaat
Mannitol (E421)
Methionine
Poloxameer 188
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De gevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De eindgebruiker kan het geneesmiddel uit de koelkast halen om bij kamertemperatuur (niet boven 30°C) te bewaren voor een enkele periode van 1 maand. Eenmaal buiten de koelkast, moet het product binnen deze periode worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vorgevulde spuit (glas type I) met een gelamineerde plunjer (broombutylrubber) en een afsluitdopje (broombutylrubber) en een 27G1/2 naald.

Vorgevulde spuiten van 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200 en 250 microgram bevatten 0,3 ml oplossing.

Vorgevulde spuit van 360 microgram bevat 0,6 ml oplossing.

Vorgevulde spuiten van 30, 50 en 75 microgram zijn beschikbaar in verpakkingsgrootten van 1 of 3 vorgevulde spuiten.

Vorgevulde spuiten van 40, 60, 100, 120, 150, 200, 250 en 360 microgram zijn beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 vorgevulde spuit.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De vorgevulde spuit is klaar voor gebruik. De steriele vorgevulde spuit bevat geen conserveermiddel en is voor eenmalig gebruik. Per vorgevulde spuit dient slechts één dosis te worden toegediend. Alleen oplossingen die helder, kleurloos tot licht gelig zijn en vrij zijn van zichtbare deeltjes mogen worden geïnjecteerd.

Niet schudden.

Laat de vorgevulde spuit op kamertemperatuur komen vóór het injecteren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2007

Datum van laatste verlenging: 15 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

8 december 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.