

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MIRCERA 50 mikrogram/0.3 mL S.C./I.V. kullanıma hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir kullanıma hazır şırınga 0.3 mL'de 50 mcg metoksi polietilen glikol-epoetin beta* içerir. Dozaj formu, metoksi polietilen glikol-epoetin beta molekülünün protein parçacığı miktarını gösterir.

Yardımcı maddeler:

- Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 0.414 mg
- Sodyum sülfat 1.704 mg

* Etkin madde metoksi polietilen glikol-epoetin beta, Çin Hamsteri Yumurtalık hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen bir protein ile doğrusal metoksi-polietilen glikolün (PEG) kovalent konjugatıdır. Bunun sonucunda yaklaşık 60 kDa moleküler ağırlık elde edilir. Mikrogram cinsinden dozaj yitiliği, glikozilasyon dikkate alınmaksızın, metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın protein parçacığının miktarını belirtmektedir.

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

Çözelti berraktır ve renksiz ile hafif sarımsı arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili anemi (renal anemi) tedavisi,
- Prediyaliz hastalarda semptomatik renal anemi tedavisi,
- MIRCERA ve diğer ESA (Eritropoiez Stimüle edici Ajan)'ların kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 10-11 g/dL'dir. Hedef hemoglobin Hb>11 g/dL üzerine çıkarılmamalıdır. ESA'lar Hb=11 g/dL olunca kesilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

MIRCERA ile tedavi renal yetmezlikli hastaların tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetiminde başlatılmalıdır.

Kronik böbrek hastalığı olan yetişkinlerde semptomatik aneminin tedavisi

Yaş, cinsiyet ve hastalığın toplam yüküne göre anemi semptomları ve sekeli çeşitli olabilir; bireysel hastanın klinik gidişatı ve durumunun bir hekim tarafından incelenmesi gereklidir. Hastalar arası değişkenlikten dolayı, istenilen hemoglobin düzeyinin üzeri veya altında olan bir hasta için geçici bireysel hemoglobin değerleri gözlenmelidir. Hemoglobin değişkenliğinde, 10 g/dL (6.21 mmol/L) ile 11 g/dL (6.83 mmol/L) hedef hemoglobin aralığı göz önünde tutularak, doz ayarlanmasına gidilmelidir. Sürekli bir 11 g/dL (6.83 mmol/L)'den yüksek hemoglobin düzeyinden kaçınılmalıdır; 11 g/dL (6.83 mmol/L)'yi aşan hemoglobin değerleri gözleendiğinde uygun doz ayarlaması kılavuzu aşağıda tanımlanmaktadır.

Dört haftalık bir süre zarfında 2 g/dL (1.25 mmol/L)'den fazla bir hemoglobin artışından kaçınılmalıdır. Eğer meydana gelirse, belirtilen uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Anemi semptomlarının yeterince kontrolünün sağlanması ve hemoglobin konsantrasyonunun 11 g/dl (6.83 mmol/l) veya altında tutulması amacıyla, onaylı en düşük ve etkili MIRCERA dozunun kullanılmasını garanti altına almak için, hastalar yakından takip edilmelidir.

Kronik renal yetmezliği olan hastalarda MIRCERA dozunun yükseltilmesi sırasında dikkatli olunmalıdır. MIRCERA'ya zayıf hemoglobin yanıtı gösteren hastalarda zayıf hemoglobin yanıtı oluşturabilecek alternatif olasılıklar düşünölmelidir.

Hemoglobinin, stabilize olana kadar iki haftada bir ve bundan sonra da periyodik olarak izlenmesi önerilir.

Şu an bir Eritropoiez Stimüle edici Ajan (ESA) ile tedavi edilmeyen hastalar

Diyalize girmeyen hastalar:

MIRCERA için önerilen başlangıç dozu, hemoglobin düzeyini 10 g/dL'nin (6.21 mmol/L) üzerine çıkarmak için tek bir s.c. enjeksiyon olarak ayda bir uygulanan 1.2 mikrogram/kg vücut ağırlığı şeklindedir. Alternatif olarak, 0.6 mikrogram/kg vücut ağırlığı başlangıç dozu tek bir i.v. veya s.c. enjeksiyon olarak iki haftada bir uygulanabilir.

Diyalize giren hastalar:

MIRCERA için önerilen 0.6 mcg/kg vücut ağırlığı başlangıç dozu, hemoglobin düzeyini 10 g/dL'nin (6.21 mmol/L) üzerine çıkarmak için tek bir i.v. veya s.c. enjeksiyon olarak iki haftada bir uygulanabilir.

Hemoglobin artış hızı bir ay boyunca 1.0 g/dL'den (0.621 mmol/L) az olursa, doz önceki dozun yaklaşık %25'i kadar artırılabilir. Bireysel hedef hemoglobin düzeyi elde edilene kadar, birer ay aralıklarla yaklaşık %25'lik ilave artışlar yapılabilir.

Hemoglobin artış hızı bir ay içinde 2 g/dL'den (1.24 mmol/L) fazla olursa veya hemoglobin düzeyi yükseliyor ve 11 g/dL (6.83 mmol/L) değerine yaklaşıyorsa, doz yaklaşık %25 oranında azaltılmalıdır. Eğer hemoglobin düzeyi yükselmeye devam ederse, hemoglobin düzeyi düşmeye başlayana kadar tedavi kesilmeli ve hemoglobin düzeyi düşmeye başladığı zaman son uygulanan dozun yaklaşık %25 azı ile tedavi yeniden başlanmalıdır. Dozun kesilmesinden sonra hemoglobin düzeyinde yaklaşık 0.35 g/dL/hafta'lık bir düşüş beklenir.

İki haftada bir tedavi edilen ve hemoglobin konsantrasyonu 10 g/dL'nin (6.21 mmol/L) üzerine ulaşan hastalara, MIRCERA önceki iki haftada bir uygulanan dozun iki katına

eşdeğer dozda ayda bir kez uygulanabilir. Doz ayarlamaları ayda bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Şu an bir ESA ile tedavi edilen hastalar

Şu an bir ESA ile tedavi gören hastalar, ayda bir tek intravenöz veya subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan MIRCERA'ya geçirilebilir. Metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın başlangıç dozu, Tablo 1'de açıklandığı gibi, tedavi değişikliği sırasında verilen önceki haftalık darbepoetin alfa veya epoetin dozuna dayanarak hesaplanır. İlk MIRCERA enjeksiyonu, önceden uygulanan darbepoetin alfa veya epoetin tedavisinin bir sonraki planlı dozunda başlamalıdır.

Tablo 1: MIRCERA başlangıç dozları

| Önceki haftalık darbepoetin alfa intravenöz veya subkutan dozu (mikrogram/hafta) | Önceki haftalık epoetin intravenöz veya subkutan dozu (IU/hafta) | Aylık MIRCERA intravenöz veya subkutan dozu (mikrogram/ayda bir kez) |
|--|--|--|
| <40 | <8000 | 120 |
| 40-80 | 8000-16000 | 200 |
| >80 | >16000 | 360 |

Hedef hemoglobin konsantrasyonunu 10 g/dL (6.21 mmol/L) üzerinde tutmak için doz ayarlaması gerekirse, aylık doz yaklaşık %25 artırılabilir.

Bir ay boyunca hemoglobin artış hızı 2 g/dL'den (1.24 mmol/L) fazla olursa veya hemoglobin düzeyi yükseliyor ve 11 g/dL (6.83 mmol/L) değerine yaklaşıyorsa, doz yaklaşık %25 oranında azaltılmalıdır. Eğer hemoglobin düzeyi yükselmeye devam ederse, hemoglobin düzeyi düşmeye başlayana kadar tedavi kesilmeli ve hemoglobin düzeyi düşmeye başladığı zaman son uygulanan dozun yaklaşık %25 azı ile tedaviye yeniden başlanmalıdır. Dozun kesilmesinden sonra hemoglobin düzeyinde yaklaşık 0.35 g/dL (0.22 mmol/l) haftalık bir düşüş beklenir. Doz ayarlamaları ayda bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Peritoneal diyaliz hastalarında tedavi deneyimi kısıtlı olduğundan, bu hastalarda düzenli Hb takibine ve doz ayarlama kılavuzuna sıkı bir şekilde bağlı kalınması tavsiye edilir.

Tedaviye ara verilmesi

MIRCERA tedavisi normal olarak uzun süreli bir tedavidir. Bununla birlikte, gerekirse, herhangi bir zamanda tedaviye ara verilebilir.

Atlanan doz

Bir MIRCERA dozu atlanırsa, atlanan doz en kısa zamanda uygulanmalı ve MIRCERA uygulamasına önerilen dozlama sıklığında yeniden başlanmalıdır.

Uygulama şekli:

Hemoglobini 11 g/dL (6.83 mmol/L) üzerine çıkmayacak şekilde artırmak için MIRCERA subkutan veya intravenöz olarak uygulanabilir. Periferel damarların delinmesinden sakınmak için hemodiyalize girmeyen hastalarda subkutan kullanım tercih edilir.

MIRCERA karın, kol veya uyluktan subkutan yolla enjekte edilebilir. Üç enjeksiyon bölgesi de MIRCERA uygulaması için aynı derece uygundur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MIRCERA kronik böbrek hastalarında, görülen semptomatik aneminin tedavisinde kullanıldığından, kısa ürün bilgilerinin tamamı bu hasta grubuna yönelik bilgiler içermektedir. Bu sebeple, bu bölümde böbrek yetmezlikli hastalar için ayrıca özel bir bilgi verilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ne başlangıç dozunda ne de doz modifikasyonu kurallarında ayarlama yapmak gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililik verilerinin olmaması nedeniyle, MIRCERA'nın çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda MIRCERA ile tedavi edilen hastaların %20'si 75 yaş ve üzerindeyken, %24'ü 65 ile 74 yaş arasındadır. 65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
- Kontrol edilemeyen hipertansiyonlu hastalarda kontrendikedir.
- Kanser ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Eritropoiez Stimüle edici Ajan)'ların kullanılmasının morbidite ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle kanser, kansere bağlı ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darboepoetin alfa, metoksi polietilen glikol-epoetin beta ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: ESA'LAR ÖLÜM, MİYOKARD INFARKTÜS, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TÜMÖR PROGRESYONU VEYA NÜKSETMESİ RİSKİNİ ARTIRIR.

Kronik böbrek hastaları ile yapılan kontrollü araştırmalarda, eritropoezis-stimüle edici ajanlar hedef hemoglobin seviyesi 11 g/dL'nin üzerinde uygulandığında hastalarda ölüm, ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar ve inme riskinde artış görülmüştür.

Kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisine, hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında olduğu

zaman başlanılmalıdır.

Serum ferritin değeri 100 mcg/L'nin altında veya transferrin doygunluğu %20'nin altında olan tüm hastalar için destekleyici demir tedavisi önerilir. Etkili eritropoiezin sağlanması için, tedaviden önce ve tedavi sırasında tüm hastaların demir durumu değerlendirilmelidir.

MIRCERA tedavisine cevap alınmasındaki başarısızlık durumunda nedensel faktörler araştırılmalıdır. Demir, folik asit veya B12 vitamini eksikliği ESA'ların etkinliğini azaltır ve bu sebeple düzeltilmelidir. Araya giren enfeksiyonlar, inflamatuvar veya travmatik episodlar, gizli kan kaybı, hemoliz, ciddi alüminyum toksisitesi, alta yatan hematolojik hastalıklar veya kemik iliği fibrozu da eritropoetik cevabı tehlikeye sokabilir. Retikülosit sayımı değerlendirmenin bir bölümü olarak düşünülmelidir. Belirtilen tüm koşullar hariç tutulursa ve hasta retikülositopeni ve anti-eritropoietin antikoruyla ilişkili ani bir hemogloblin düzeyinde düşüş yaşarsa, Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA) tanısı için kemik iliğinin incelenmesi düşünülmelidir. PRCA tanısı koyulursa, MIRCERA tedavisi kesilmeli ve hastalar başka bir ESA'ya geçirilmemelidir.

MIRCERA da dahil olmak üzere ESA'lar ile ilişkili olarak, anti-eritropoietin antikoru neden olduğu Saf Kırmızı Hücre Aplazisi rapor edilmiştir. Bu antikoru tüm ESA'lar ile çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir ve eritropoietin antikoru olduğundan şüphe edilen veya bu durumu doğrulanan hastalarda MIRCERA tedavisine başlanılmamalıdır.

Hepatit C'li hastalarda Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA): Hemogloblin seviyesinde çelişkili bir düşüş ve düşük retikülosit sayılı ağır aneminin gelişmesi durumunda eritropoietin tedavisi kesilmeli ve anti-eritropoietin antikoru testi yapılmalıdır. İnterferon ve ribavirin tedavisi yanında eritropoietinlerin uygulandığı Hepatit C'li hastalarda bildirilmiştir. Eritropoietinlerin Hepatit C'ye bağlı anemilerin tedavisinde kullanımı onaylanmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda idame hemogloblin konsantrasyonu, bölüm 4.2'de tavsiye edilen hedef hemogloblin konsantrasyonlarının üst limitini aşmamalıdır. Kronik böbrek hastaları ile yapılan kontrollü çalışmalarda, eritropoezis-stimüle edici ajanlar hedef hemogloblin seviyesi 11 g/dL'nin üzerinde uygulandığında hastalarda ölüm, ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar ve inme riskinde artış görülmüştür. Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisine, hemogloblin düzeyi 10 g/dL'nin altında olduğu zaman başlanması düşünülmelidir. Doz bireyselleştirilmeli ve kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Kronik renal yetmezliği olan hastalarda MIRCERA dozunun yükseltilmesi sırasında yüksek kümülatif epoetin dozları mortalite riskine, ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. MIRCERA'ya zayıf hemogloblin yanıtı gösteren hastalarda zayıf hemogloblin yanıtı oluşturabilecek alternatif olasılıklar düşünülmelidir.

Kontrollü klinik çalışmalar, hemogloblin konsantrasyonu anemi semptomlarının kontrolü ve kan transfüzyonundan kaçınmak için ihtiyaç duyulan düzeyin üzerine çıktığında, epoetinlerin kullanılmasının belirgin faydası olmadığını göstermiştir.

Diğer tüm ESA'larda olduğu gibi, MIRCERA ile anemi tedavisi sırasında kan basıncı yüksek olabilir. MIRCERA tedavisine başlanmadan önce, başlandığı sırada ve MIRCERA tedavisi süresince tüm hastalarda kan basıncı yeterince kontrol edilmelidir. İlaç tedavisiyle

veya diyet önlemleriyle yüksek kan basıncını kontrol etmek güçse, MIRCERA dozu azaltılmalı veya verilmemelidir (bkz. bölüm 4.2).

Hemoglobinopatileri bulunan, felçli, kanamalı veya yakın geçmişte transfüzyon gerektiren kanama hikayesi olan veya trombosit düzeyi $500 \times 10^9/L$ üzerinde olan hastalarda MIRCERA tedavisinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Diğer ESA'lar gibi MIRCERA da öncelikli olarak kırmızı kan hücresi üretimini stimule eden bir büyüme faktörüdür. Eritroprotein reseptörleri birçok tümör hücresinin yüzeyinde de eksprese edilebilir. Diğer tüm büyüme faktörlerinde olduğu gibi, ESA'ların herhangi bir kötü huylu tümör tipininin büyümesini stimule edebileceği noktasında endişe bulunmaktadır. Baş ve boyun kanseri ile meme kanseri gibi çeşitli kanseri olan hastalara epoetin verilen iki kontrollü klinik araştırmada açıklanamayan artan mortalite görülmüştür.

MIRCERA'nın sağlıklı insanlar tarafından suistimali hemoglobin değerinin aşırı yükselmesine yol açabilir. Bu yaşamı tehdit edici kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir.

ESA'ların izlenebilirliğini geliştirmek amacıyla kullanılan ESA'nın ticari adı hasta dosyasında açık olarak belirtilmeli veya kaydedilmelidir.

Yardımcı maddeler: Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilir".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. MIRCERA'nın diğer tıbbi ürünlerin metabolizmasını değiştirdiğine ilişkin kanıt yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/ fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Ancak, fetal ağırlıkta bu sınıf ilaçlara bağlı olan geri dönüşlü bir azalma görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu yüzden gebelik sırasında ilaç tedavisinin faydaları fetusda meydana gelebilecek muhtemel riske karşı incelenerek, gebelik döneminde kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bir hayvan çalışması, metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MIRCERA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MIRCERA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, MIRCERA uygulandığında, üreme performansı, doğurganlık ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MIRCERA'nın araç ve makine kullanım yeteneği üzerine etkisi yoktur veya önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

a) Güvenlilik profili özeti

MIRCERA için klinik çalışmalardan elde edilen güvenlilik veritabanı, MIRCERA ile tedavi edilen 1939 hasta ve başka bir ESA ile tedavi edilen 1103 hastayı içeren 3042 Kronik Böbrek Yetmezliği hastasından oluşur.

MIRCERA ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %6'sının advers ilaç reaksiyonları yaşamaları beklenmektedir. En sık rapor edilen advers reaksiyon hipertansiyon olmuştur (yaygın).

b) Advers etkilerin listelendiği tablo

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: KBY hastalarında yapılan MIRCERA tedavisine bağlı olarak görülen advers ilaç reaksiyonları. Sadece pazarlama sonrasında gözlemlenen advers reaksiyonlar (*) işaretli olarak gösterilmiştir.

| Sistem organ sınıfı | Görülme sıklığı | İstenmeyen etki |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Bilinmiyor | Trombositopeni* |
| | Bilinmiyor | Saf kırmızı hücre aplazisi* |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Seyrek | Aşırı duyarlılık |
| | Bilinmiyor | Anaflaktik reaksiyon* |
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın olmayan | Baş ağrısı |

| | | |
|--|----------------|---|
| | Seyrek | Hipertansif ensefalopati |
| Vasküler hastalıklar | Yaygın | Hipertansiyon |
| | Seyrek | Sıcak basması |
| | Bilinmiyor | Tromboz*, Pulmoner emboli* |
| Deri ve derialtı doku hastalıkları | Seyrek | Makulopapüler döküntü |
| | Bilinmiyor | Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz* |
| Zedelenme, zehirlenme ve uygulama komplikasyonları | Yaygın olmayan | Vasküler trombozu |

c) Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Sıklığı bilinmeyen trombositopeni vakaları spontan olarak bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, normal aralık içinde kalan hafif bir trombosit sayısında düşüş gözlenmiştir.

MIRCERA ile tedavi edilen hastaların %7'sinde ve diğer ESA'lar ile tedavi edilen hastaların %4'ünde $100 \times 10^9/L$ 'nin altında bir trombosit sayımı gözlenmiştir.

Epoetin alfa veya darbepoetin alfa ile yapılan kontrollü klinik çalışmadan elde edilen veriler inme insidansının yaygın olduğunu göstermiştir.

MIRCERA'ya bağlanan diğer tüm olaylar seyrek sıklıkla rapor edilmiş olup, çoğunluğu hafif ila orta şiddettedir. Bu olaylar, popülasyonda bilinen komorbiditeler ile tutarlılık göstermiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyimlerde, MIRCERA tedavisine bağlı olarak, nötrofizan anti-eritropoietin antikoru sebebiyle saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.4), görülme sıklığı bilinmemektedir. PRCA teşhisi koyulan durumlarda MIRCERA tedavisi kesilmeli ve hastalar başka bir rekombinant eritropoietik proteine geçmemelidir.

Diğer eritropoietinlerde olduğu gibi, pazarlama sonrası deneyimlerde pulmoner emboli dahil tromboz vakaları bildirilmiştir, görülme sıklığı bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

MIRCERA'nın terapötik aralığı geniştir. Tedaviye başlandığında bireysel cevap dikkate alınmalıdır. Doz aşımı, abartılı farmakodinamik bir etkinin kendini göstermesine (örn. aşırı eritropoiez) neden olabilir. Hemoglobinin düzeylerinin aşırı olması durumunda, geçici olarak MIRCERA verilmemelidir (bkz. bölüm 4.2). Klinik açıdan endike ise flebotomi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan ve kan yapıcı organlar
ATC kodu: B03XA03

Etki mekanizması

MIRCERA'nın etkin maddesi olan metoksi polietilen glikol epoetin beta Devamlı Eritropoietin Reseptör Aktivatörüdür. Eritropoietinin aksine, MIRCERA reseptörle daha yavaş birleşme ve reseptörden daha hızlı ayrılma, *in vitro* düşük spesifik aktivite ve *in vivo* yüksek aktivite ve bunların yanı sıra yarılanma ömründe artış gibi özelliklerle karakterize, reseptör düzeyinde farklı bir aktivite sergiler. Bu ayırt edici farmakolojik özellikler, hastalara ayda bir kez dozlama rejimi ile MIRCERA verilebilmesinde önem taşır. Ortalama moleküler kütlesi yaklaşık 60 kDA olup, yaklaşık 30 kDA'sı protein parçacığı ve karbonhidrat kısmından oluşmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

MIRCERA, kemik iliğindeki progenitör hücrelerde eritropoietin reseptörüyle etkileşime girerek eritropoiezi uyarır. Eritroid gelişim için primer büyüme faktörü olarak doğal hormon eritropoietin, böbrekte üretilir ve hipoksiye cevap olarak kan dolaşımına salınır. Hipoksiye cevap vermek üzere alyuvar üretimini artırır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Düzeltilme çalışmalarından elde edilen veriler, hemogloblin (Hb) cevap oranlarının düzeltilme süresi sonunda MIRCERA grubunda yüksek (çalışmalarda diyalize giren ve diyalize girmeyen hastalar için sırasıyla % 93.3 ve % 97.5) ve de diğer tedavilerle (sırasıyla % 91.3 ve % 96.3) karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. Cevap için medyan süre, MIRCERA çalışma kolunda 43 gün ve karşılaştırma çalışma kolunda 29 gün olup, hemogloblin artışı ilk 6 haftada sırasıyla 0.2 g/dL/hafta ve 0.3 g/dL/hafta'dır.

Darbepoetin alfa veya epoetin tedavisi görmekte olan diyaliz hastaları üzerinde dört randomize, kontrollü çalışma yapılmıştır. Stabil hemogloblin düzeylerine ulaşabilmek amacıyla, hastalar mevcut tedavilerinde kalmak veya MIRCERA'ya geçirilmek üzere randomize edilmiştir. Değerlendirme döneminde (29-36. hafta), MIRCERA ile tedavi edilen hastaların ortalama ve medyan hemogloblin düzeyi, başlangıç hemogloblin düzeyleriyle hemen hemen aynı çıkmıştır.

Tip 2 diyabetli ve hemogloblin seviyeleri ≤ 11 g/dl olan, diyalize girmeyen 4038 KBY hastasının katıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada hastalar 13 g/dl'lik hemogloblin seviyesine ulaşmak için darbepoetin veya plasebo almışlardır (bkz. Bölüm 4.4). Çalışma, tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler ölüm veya son evre böbrek yetmezliği riskinde azalmayı gösteren primer noktaya ulaşamamıştır. Kompozit sonlanım noktalarının bireysel bileşenlerinin analizi şu risk oranlarını göstermiştir (GA: %95): Ölüm 1.05 (0.92, 1.21), inme 1.92 (1.38, 2.68), konjestif kalp yetmezliği 0.89 (0.74, 1.08), miyokard enfarktüsü 0.96 (0.75, 1.23), miyokardiyal iskemi için hospitalizasyon 0.84 (0.55, 1.27), son evre böbrek yetmezliği 1.02 (0.87, 1.18).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda (diyalize giren, diyalize girmeyen, diyabetik olan veya diyabetik olmayan hastalarda) klinik çalışmaların toplu post hoc analizi gerçekleştirilmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölüm ile diyabet veya diyaliz durumundan bağımsız olarak daha yüksek kümülatif ESA dozları ile ilişkili kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için artan risk tahmini eğilimi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Eritroprotein öncelikli olarak kırmızı kan hücresi üretimini stimüle eden bir büyüme faktörüdür. Eritroprotein reseptörleri birçok tümör hücresinin yüzeyinde de eksprese edilebilir.

Sağkalım ve tümör progresyonu, dördü çift kör plasebo kontrollü ve biri açık olmak üzere toplamda 2833 hastanın katıldığı beş büyük kontrollü çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan ikisi kemoterapi tedavisi gören hastalar üzerinde yapılmıştır. İki çalışmadaki hedef hemoglobin konsantrasyonu >13 g/dl olup kalan diğer üç çalışmada bu hedef 12-14 g/dl olarak belirlenmiştir. Açık çalışmada genel sağkalımda rekombinant insan eritroproteini ile tedavi edilen hastalar ve kontrol grubu arasında bir fark görülmemiştir. Plasebo kontrollü dört çalışmada genel sağkalım için risk oranı kontrol grubu lehine 1.25 ve 2.47 arasında değişmiştir. Bu çalışmalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, rekombinant insan eritroproteini kullanan ve çeşitli yaygın kanser ile ilişkili anemisi olan hastalarda devamlı açıklanamayan istatistiksel olarak anlamlı ölüm artışı göstermiştir. Çalışmalardaki genel sağkalım verileri rekombinant insan eritroproteini kullananlar ile kontrol grubundakiler arasındaki tromboz ve ilişkili komplikasyonların insidansındaki farklar ile yeteri kadar açıklanamamıştır.

Hasta seviyesinde bir veri analizi de yapılmıştır. Bu analizde, birkaç epoetin içeren 53 kontrollü klinik çalışmada toplamda 13900'den fazla kanser hastası (kemoterapi, radyoterapi, kemoradyoterapi gören veya tedavi görmeyen) yer almıştır. Genel sağkalım verilerinin meta analizi kontrol grubu lehine 1.06 risk oranı ile sonuçlanmış (%95 GA: 1.00, 1.12; 53 çalışma ve 13933 hasta) ve kemoterapi tedavisi gören kanser hastaları için genel sağkalım risk oranı 1.04 olmuştur (%95 GA: 0.97, 1.11; 38 çalışma ve 10441 hasta). Meta analizleri, rekombinant insan eritroproteini kullanan kanser hastalarında (bkz. Bölüm 4.4) tromboembolik olayların anlamlı olarak artmış ilgili risk oranını tutarlı bir biçimde göstermiştir. MIRCERA tedavisi gören hastalar bu veri analizine dahil edilmemiştir.

MIRCERA, kemoterapi sonucu oluşan aneminin tedavisi için onaylanmamıştır (bkz. Bölüm 4.1 ve Bölüm 4.4)

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

MIRCERA'nın farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve diyalize girenler ve girmeyenler dahil KBY'li anemik hastalarda incelenmiştir.

KBY hastalarında, metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın klerensi ve dağılım hacmi doza bağlı olmamıştır.

MIRCERA'nın farmakokinetiği KBY hastalarında ilk dozdan sonra ve 9. haftadaki ve 19 veya 21. haftadaki uygulamalardan sonra incelenmiştir. Çoklu doz uygulamasının, metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın klerensi, dağılım hacmi ve biyoyararlanımı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. KBY hastalarına 4 haftada bir doz uygulanmasından sonra,

1.03 birikme oranı ile de gösterildiği gibi MIRCERA ile neredeyse hiç birikme olmadığı gözlenmiştir. 2 haftada bir doz uygulamasından sonra birikme oranı 1.12 olarak bulunmuştur.

41 KBY hastasında hemodiyalizden önce ve sonra ölçülen metoksi polietilen glikol-epoetin beta serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması, hemodiyalizin metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

126 KBY hastası üzerinde yapılan bir analiz, diyalize giren veya girmeyen hastalar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark olmadığını göstermiştir.

42 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmanın sonuçları, subkutan enjeksiyon bölgesinin (karın, kol ve uyluk) MIRCERA'nın farmakokinetiği, farmakodinamiği veya lokal toleransı üzerine klinik olarak ilgili bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak, üç enjeksiyon bölgesinin de subkutan MIRCERA uygulaması için uygun olduğu düşünülmektedir.

Emilim:

Subkutan uygulamadan sonra emilim

KBY hastalarına s.c. uygulamanın ardından, metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın maksimum serum konsantrasyonları, diyalize giren hastalarında uygulamadan 72 saat sonra (medyan değer) ve diyalize girmeyen hastalarda uygulamadan 95 saat sonra gözlenmiştir.

Subkutan uygulama sonrasında metoksi polietilen glikol-epoetin beta'nın mutlak biyoyararlanımı, diyalize giren veya girmeyen hastalarda sırasıyla %62 ve %54 bulunmuştur.

Dağılım:

400 KBY hastası üzerinde yapılan bir çalışma, MIRCERA'nın dağılım hacminin yaklaşık 5 L olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

MIRCERA bir tek metoksi polietilen zincirinin bir glikoprotein (Epoetin beta) ile konjugasyonundan oluşmaktadır. Protein metabolizması genel olarak anlaşıldığından (ör. daha küçük peptitlere ve amino asitlere enzimatik olarak degradasyon), sitokrom P450'nin katıldığı bir biyotransformasyon beklenmemektedir. Sonuç olarak, klasik biyotransformasyon çalışmalarının yapılmasına gerek olmadığı düşünülmüş ve biyotransformasyon çalışması yapılmamıştır.

Eliminasyon:

KBY hastalarına i.v. uygulama sonrasında, MIRCERA'nın yarılanma ömrü 134 saat [veya 5.6 gün] ve toplam sistemik klerens kg başına 0.494 mL/saat çıkmıştır. S.c. uygulamanın ardından diyalize giren KBY hastalarında gözlenen terminal eliminasyon yarılanma ömrü 139 saat, diyalize girmeyen KBY hastalarında gözlenen terminal eliminasyon yarılanma ömrü 142 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sağlıklı gönüllülerde test edilen doz aralığında (0.4 ila 3.2 µg/kg) çoklu dozlardan sonra, MIRCERA'nın farmakokinetiği (Cmaks ve EAA) dozla orantılıdır. Tek dozlardan sonra doğrusal farmakokinetikte küçük bir sapma gözlenmiştir; ancak MIRCERA farmakokinetiği bakımından denekler arasında gözlenen yüksek değişkenlik karşısında, bunun klinik açıdan anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca, KBY hastalarında, klerens ve dağılım hacminin doza bağımlı olmadığı gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

MIRCERA kronik böbrek hastalarında görülen semptomatik aneminin tedavisinde kullanıldığından, kısa ürün bilgilerinin tamamı bu hasta grubuna yönelik bilgiler içermektedir. Bu sebeple, bu bölümde böbrek yetmezlikli hastalar için ayrıca özel bir bilgi verilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Bir tek doz çalışmasında, IV uygulamadan sonra, MIRCERA'nın farmakokinetiği, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarla sağlıklı olgular karşılaştırıldığında benzerdir (bkz. bölüm 4.2).

Diğer özel popülasyonlar:

Demografik özelliklerin MIRCERA'nın farmakokinetiği üzerine potansiyel etkileri popülasyon analizlerinde değerlendirilmiştir. Bu analizlerin sonuçları yaş, cinsiyet veya ırka göre başlangıç dozunun ayarlanmasına gerek olmadığını göstermiştir. Bir popülasyon farmakokinetik çalışması da diyalize giren ve girmeyen hastalar arası farmakokinetik farklılıklar göstermemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Geleneksel kardiyovasküler güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

MIRCERA'nın karsinojenik potansiyeli uzun süreli hayvan çalışmalarında değerlendirilmemiştir. MIRCERA, *in vitro* hematolojik olmayan tümör hücresi dizilerinde proliferatif bir cevabı indüklememiştir. Altı ay süreli bir sıçan toksisitesi çalışmasında, hematolojik olmayan dokularda herhangi bir tümörijenik veya beklenmeyen mitojenik cevap gözlenmemiştir. Ayrıca, bir insan dokusu paneli kullanılarak MIRCERA'nın *in vitro* bağlanması yalnızca hedef hücrelerde (kemik iliği progenitör hücreleri) olduğu gözlenmiştir.

Sıçanlarda MIRCERA'nın belirgin bir plasental geçişi gözlenmemiştir ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde MIRCERA'nın herhangi bir zararlı etkisi olduğunu göstermemiştir. Ancak, bu sınıf ilaçlara bağlı fetal ağırlıkta geri dönüşlü bir azalma ve annelerde abartılı farmakodinamik etkilere yol açan dozlarda doğum sonrası yavrunun kilo almasında azalma olmuştur. Gebelik ve laktasyon dönemlerinde MIRCERA alan annelerin yavrularının, fiziksel, kognitif veya seksüel gelişmeleri etkilenmemiştir. Çiftleşme öncesinde ve çiftleşme sırasında erkek ve dişi sıçanlara subkutan yoldan MIRCERA uygulandığında, üreme performansı, doğurganlık ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Sodyum sülfat
Mannitol (E421)

Metionin
Poloksamer 188
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından MIRCERA başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2-8°C'de) saklanmalıdır.

Dondurmamalıdır.

Kullanıma hazır şırıngayı ışıktan korumak için karton kutusunun içinde tutulmalıdır.

Hasta, ürünü oda sıcaklığında (30°C'nin altında) saklamak amacıyla, bir kereye mahsus olmak üzere 1 aylık dönem için buzdolabından çıkarılabilir. Ürün buzdolabından çıkarıldıktan sonra bu dönem içerisinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1'lik ambalaj boyutunda, lamine edilmiş piston tapa ve iğne ucu ile birlikte kullanıma hazır şırınga (tip I cam) içinde 0.3 mL enjeksiyonluk çözelti ve 27G1/2 iğne.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MIRCERA diğer ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Steril MIRCERA kullanıma hazır şırınga hiçbir koruyucu madde içermez.

Kullanıma hazır şırınga başına yalnızca bir doz uygulanmalıdır.

Yalnızca berrak, renksiz ile hafif sarımsı arası renkte ve hiç görünen partikül bulunmayan çözeltiler enjektelerde edilmelidir.

Çalkalanmamalıdır.

Enjektelerde etmeden önce kullanıma hazır şırınganın oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,

Uniq İstanbul

Ayazağa Cad. No:4

D/101 Maslak 34396

Sarıyer- İstanbul

Tel: (0212) 366 90 00

Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

127/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.04.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ