

Arzneimittelfachinformation

ROCHE

MIRCERA[®]

Zusammensetzung

Wirkstoff: methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta (gentechnologisch hergestellt in CHO-Zellen).

Hilfsstoffe: natrii dihydrogenophosphas, natrii sulfas, mannitolum, methioninum, poloxamerum 188, aqua ad iniectabilia.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Mircera 50 µg/0,3 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze enthält 50 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,3 ml.

Mircera 75 µg/0,3 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze enthält 75 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,3 ml.

Mircera 100 µg/0,3 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze enthält 100 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,3 ml.

Mircera 150 µg/0,3 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze enthält 150 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,3 ml.

Mircera 200 µg/0,3 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze enthält 200 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,3 ml.

Mircera 250 µg/0,3 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze mit gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält 250 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,3 ml.

Mircera 400 µg/0,6 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze mit gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält 400 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,6 ml.

Mircera 600 µg/0,6 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze mit gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält 600 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,6 ml.

Mircera 800 µg/0,6 ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 Fertigspritze mit gebrauchsfertiger Injektionslösung enthält 800 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 0,6 ml.

Mircera 50 µg/ml, Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 50 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 1 ml.

Mircera 100 µg/ml, Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 100 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 1 ml.

Mircera 200 µg/ml, Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 200 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 1 ml.

Mircera 300 µg/ml, Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 300 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 1 ml.

Mircera 400 µg/ml, Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 400 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 1 ml.

Mircera 600 µg/ml, Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 600 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 1 ml.

Mircera 1000 µg/ml, Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 1000 µg methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta.

Excip. q.s. ad solutionem 1 ml.

MIRCERA liegt als klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung vor.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung der renalen Anämie bei chronischer Nierenerkrankung bei dialysierten und nicht dialysierten erwachsenen Patienten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der MIRCERA Therapie wurde bei anderen Indikationen nicht belegt.

Dosierung/Anwendung

Die Behandlung mit MIRCERA muss unter Aufsicht eines/einer, in der Behandlung von Patienten mit beeinträchtiger Nierenfunktion, erfahrenen Arztes oder Ärztin eingeleitet werden.

Behandlung der Anämie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Die MIRCERA-Injektionslösung kann sowohl subkutan (s.c.) als auch intravenös (i.v.) verabreicht werden. Bei nicht hämodialysierten Patienten ist die subkutane Anwendung zu bevorzugen, um die Venen zu schonen.

MIRCERA kann subkutan in das Abdomen, in den Arm oder Schenkel injiziert werden. Alle drei Injektionsstellen eignen sich gleichermaßen für die subkutane Injektion von MIRCERA.

Es wird empfohlen, den Hämoglobinspiegel bis zur Stabilisierung alle 2 Wochen und danach in regelmässigen Abständen zu kontrollieren.

Patienten, die derzeit nicht mit einem ESA (erythropoiesis stimulating agent) behandelt werden:

Die empfohlene Anfangsdosis von MIRCERA beträgt 0,6 µg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Sie kann als intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht werden, um einen Hämoglobinwert über 11 g/dl (6,83 mmol/l) zu erreichen.

Falls der Anstieg des Hämoglobinwertes weniger als 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) innerhalb 1 Monat beträgt, kann die Dosis von MIRCERA um etwa 25% der vorigen Dosis erhöht werden. Weitere Dosiserhöhungen um etwa 25% sind in Abständen von 4 Wochen möglich, bis der individuelle Hämoglobin-Zielwert erreicht ist.

Falls der Anstieg des Hämoglobinwerts über 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb 1 Monat beträgt oder wenn der Hämoglobinwert ansteigt und sich dem Wert 12 g/dl (7,45 mmol/l) nähert, ist die Dosis um etwa 25% zu reduzieren. Wenn der Hämoglobinspiegel weiter ansteigt, ist die Therapie zu unterbrechen, bis der Hämoglobinspiegel beginnt abzufallen. An diesem Punkt sollte die Therapie mit einer Dosis, die etwa 25% unter der zuletzt angewendeten Dosis liegt, fortgesetzt werden. Nach einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung kann es einige Wochen dauern, bis es zu einem klinisch signifikanten Abfall des Hämoglobinwerts kommt. Nach der Unterbrechung der Anwendung ist ein Hämoglobinabfall von etwa 0.35 g/dl in der Woche zu erwarten. Eine Dosisanpassung sollte nicht häufiger als einmal im Monat vorgenommen werden.

Wenn bei einem Patienten der Hämoglobin-Zielwert über 11 g/dl (6,83 mmol/l) erreicht wurde, kann 1 X pro Monat das Doppelte der vorher alle 2 Wochen verabreichten MIRCERA-Dosis injiziert werden.

Patienten, die derzeit mit einem ESA (erythropoiesis stimulating agent) behandelt werden:

Bisher mit einem ESA behandelte Patienten können auf MIRCERA umgestellt werden, das 1 X pro Monat als einmalige intravenöse oder subkutane Injektion verabreicht wird. Die Anfangsdosis MIRCERA wird auf der Grundlage der vorherigen wöchentlichen Dosis von ESA zum Zeitpunkt der Therapieumstellung berechnet, wie dies in Tabelle 1 beschrieben wird. Die erste Injektion von MIRCERA sollte zum Zeitpunkt der nächsten planmässigen Dosis des bisher verabreichten Darbepoetin alfa oder Epoetin stattfinden.

Tabelle 1: Anfangsdosen von MIRCERA

Bisherige wöchentliche i.v. oder s.c. Dosis Darbepoetin alfa (µg/Woche)	Bisherige wöchentliche i.v. oder s.c. Dosis Epoetin (IE/Woche)	Monatliche i.v. oder s.c. Dosis MIRCERA (µg/ 1 X pro Monat)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist, um den Hämoglobin-Zielwert über 11 g/dl (6,83 mmol/l) zu halten, kann die Dosis um etwa 25% angepasst werden.

Falls der Anstieg des Hämoglobinwerts über 2 g/dl (1,24 mmol/l) innerhalb 1 Monat beträgt oder wenn der Hämoglobinwert ansteigt und sich dem Wert 12 g/dl (7,45 mmol/l) nähert, ist die Dosis um etwa 25% zu reduzieren. Wenn der Hämoglobinspiegel weiter ansteigt, ist die Therapie zu unterbrechen, bis der Hämoglobinspiegel beginnt abzufallen. An diesem Punkt sollte die Therapie mit einer Dosis, die etwa 25% unter der zuletzt angewendeten Dosis liegt, fortgesetzt werden. Nach einer Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung kann es einige Wochen dauern, bis es zu einem klinisch signifikanten Abfall des Hämoglobinwerts kommt. Nach der Unterbrechung der Anwendung ist ein Hämoglobinabfall von etwa 0.35 g/dl in der Woche zu erwarten. Eine Dosisanpassung sollte nicht häufiger als einmal im Monat vorgenommen werden.

Vergessene Dosis

Falls eine Dosis von MIRCERA vergessen wurde, ist die vergessene Dosis so bald wie möglich zu verabreichen und die Behandlung mit MIRCERA in der verordneten Dosisfrequenz fortzusetzen.

Anwendung bei Kindern

MIRCERA wird wegen fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Anwendung bei älteren Patienten

In klinischen Studien waren 24% der mit MIRCERA behandelten Patienten 65 bis 74 Jahre alt und 20% waren 75 Jahre alt oder älter. Bei Patienten \geq 65 Jahren ist keine Dosisanpassung notwendig.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Mircera ist bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht geprüft worden. Deshalb ist bei dieser Patienten Vorsicht geboten.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

MIRCERA darf bei unbehandelter oder schwer kontrollierbarer Hypertonie nicht eingesetzt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Hämoglobinzielspiegel über 12 g/dl können mit einem gesteigerten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse einschliesslich Tod einhergehen. Kontrollierte klinische Studien zeigten keinen auf eine Anwendung von Epoetinen zurückzuführenden signifikanten Nutzen, wenn die

Hämoglobinkonzentration höher ist als das Niveau, welches zur Kontrolle der Anämiesymptome und zur Vermeidung der Bluttransfusion notwendig ist.

Eisen-Substitution

Eine Eisen-Substitution wird bei allen Patienten mit Serumferritinwerten unter 100 µg/l oder mit einer Transferrinsättigung unter 20% empfohlen. Um eine effektive Erythropoese sicherzustellen, muss der Eisenstatus bei allen Patienten vor und während der Behandlung kontrolliert werden.

Bei fehlendem Ansprechen auf die MIRCERA Therapie sollte sofort eine Suche nach den Ursachen erfolgen.

Ein Mangel an Eisen, Folsäure oder Vitamin B₁₂ vermindert die Wirkung von Erythropoese-stimulierenden Substanzen und sollte deshalb korrigiert werden. Interkurrente Infektionen, entzündliche oder traumatische Episoden, okkultes Blutverlust, Hämolyse, schwere Aluminiumtoxizität, grundlegende hämatologische Erkrankungen oder Knochenmarkfibrose können auch das erythropoetische Ansprechen beeinträchtigen. Eine Retikulozytenzählung sollte als Teil der Evaluierung in Betracht gezogen werden.

Wenn alle genannten Umstände ausgeschlossen werden können und bei dem Patienten ein plötzlicher Abfall des Hämoglobins in Verbindung mit einer Retikulozytopenie und Antikörpern gegen Erythropoetin auftritt, sollte eine Untersuchung des Knochenmarks zur Feststellung einer Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) in Betracht gezogen werden. Wird eine PRCA diagnostiziert, muss die Therapie mit MIRCERA abgebrochen werden, und die Patienten dürfen nicht auf ein anderes EPO-Präparat umgestellt werden.

Erythroblastopenie (PRCA)

Bei Behandlung mit ESAs wurde eine Erythroblastopenie (PRCA) aufgrund von Anti-Erythropoietin-Antikörpern angegeben. Diese Antikörper zeigen eine Kreuzreaktion mit allen Epoetin-Präparaten. Patienten mit vermuteten oder nachgewiesenen Antikörpern gegen Erythropoetin dürfen nicht auf MIRCERA umgestellt werden.

Blutdrucküberwachung

Wie bei anderen ESAs kann es auch während einer Behandlung mit MIRCERA zu einem Blutdruckanstieg kommen. Der Blutdruck sollte bei allen Patienten vor, bei Einleitung der Therapie und während der Behandlung mit MIRCERA ausreichend überwacht werden. Bei medikamentös oder diätetisch schwer kontrollierbarem Bluthochdruck muss die MIRCERA-Dosis reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden.

Auswirkung auf das Tumorwachstum

MIRCERA ist wie andere Erythropoese-stimulierende Arzneimittel (ESA) ein Wachstumsfaktor, welcher in erster Linie die Bildung von roten Blutkörperchen stimuliert. Erythropoietin-Rezeptoren können auf der Oberfläche verschiedener Tumorzellen exprimiert werden. Wie bei allen Wachstumsfaktoren bestehen Bedenken, ob ESA das Wachstum irgendwelcher Malignomtypen stimulieren könnte. Für ESA konnte bei Patienten mit Krebs-assoziierten Anämie keine Verbesserung der allgemeinen Überlebensrate oder des Risikos der Tumorprogression nachgewiesen werden. Verschiedene kontrollierte klinische Studien, bei denen ESA Patienten mit unterschiedlichen, häufig auftretenden Tumoren einschliesslich squamösen Zellkarzinomen im Kopf- und Halsbereich, Lungenkrebs und Brustkrebs verabreicht wurde, wiesen eine ungeklärte, gesteigerte Mortalität auf.

MIRCERA ist nicht zugelassen für die Behandlung einer Anämie bei Krebspatienten.

Anderes

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit MIRCERA wurden bei Patienten mit Hämoglobinopathien, schwerer Lebererkrankung, Anfallsleiden, Blutungen oder kürzlich

aufgetretenen Blutungen, die Transfusion erfordern, oder Thrombozytenwerten über $500 \times 10^9/l$ nicht untersucht. Bei diesen Patienten ist daher Vorsicht geboten.

Missbrauch

Der Missbrauch durch Gesunde (z.B. für Dopingzwecke) kann zu einem übermässigen Anstieg des Hämoglobinwertes führen. Dies ist mit dem Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems (Thromboserisiko durch Hämokonzentration bei Polyglobulie) verbunden.

Interaktionen

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Klinische Studien erbrachten keine Hinweise auf eine Interaktion von MIRCERA mit anderen Arzneimitteln. Der Effekt anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von MIRCERA wurde in einer Populationsanalyse untersucht. Es fanden sich keine Hinweise auf eine Auswirkung auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von MIRCERA.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verwendung von MIRCERA bei schwangeren Frauen vor.

Tierstudien zeigten keine schädlichen Wirkungen auf Trächtigkeit, embryonale/fetale Entwicklung und Geburtsverlauf (siehe *Präklinische Daten*). Bei der Verordnung von MIRCERA für schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Eine Tierstudie zeigte, dass methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta in die Muttermilch übertritt. Bei der Entscheidung, ob das Stillen unter einer Therapie mit MIRCERA abgesetzt oder fortgeführt werden sollte oder die Therapie mit MIRCERA abgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der MIRCERA-Therapie für die Frau abzuwägen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

MIRCERA hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Unerwünschte Wirkungen

Die Sicherheitsdaten für MIRCERA aus klinischen Studien stammen von 2737 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, darunter 1789 mit MIRCERA und 948 mit einem ESA behandelten Patienten. Bei etwa 6% der mit MIRCERA behandelten Patienten ist das Auftreten unerwünschter Wirkungen zu erwarten. Die am häufigsten angegebene unerwünschte Wirkung war eine Hypertonie (häufig).

Tabelle 2: Auf die Behandlung mit MIRCERA zurückgeführte unerwünschte Wirkungen in kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Organklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Reaktion
Gefässe	Häufig	Hypertonie
Reaktionen an der Applikationsstelle	Gelegentlich	Thrombose am Gefässzugang
Haut	Selten	Exanthem (makulo-papulös, schwerwiegend)
Immunsystem	Selten	Überempfindlichkeit
Nervensystem	Selten	Hypertensive Enzephalopathie

Alle anderen auf MIRCERA zurückgeführten Reaktionen waren selten und in der Mehrzahl von leichter bis mässiger Intensität. Diese Reaktionen liessen sich durch die in der Population bekannten Begleiterkrankungen erklären.

In klinischen Studien wurde während der Behandlung mit MIRCERA eine geringfügige Abnahme der Thrombozytenzahl beobachtet, die jedoch im Normbereich blieb.

Bei 5% der mit MIRCERA und 2% der mit ESAs behandelten Patienten wurden Thrombozytenzahlen unter $100 \times 10^9/l$ festgestellt.

Überdosierung

MIRCERA hat einen breiten therapeutischen Bereich. Bei Einleitung einer Behandlung mit MIRCERA muss das individuelle Ansprechen berücksichtigt werden. Eine Überdosis kann zu einer Verstärkung des pharmakodynamischen Effekts führen, z. B. zu einer übermässigen Erythropoese. Bei zu hohen Hämoglobinspiegeln sollte die Behandlung mit MIRCERA zeitweilig unterbrochen werden (siehe *Dosierung/Anwendung*). Bei entsprechender klinischer Indikation kann eine Phlebotomie durchgeführt werden.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: B03XA03

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta, der Wirkstoff von MIRCERA, ist ein kontinuierlicher Erythropoetinrezeptoraktivator, der im Unterschied zu Erythropoietin auf Rezeptorebene eine andersartige Aktivität zeigt. Diese ist gekennzeichnet durch eine langsamere Assoziation zum und eine schnellere Dissoziation vom Rezeptor, eine verringerte spezifische Aktivität in vitro und eine größere Aktivität in vivo sowie durch eine verlängerte Halbwertszeit. Das durchschnittliche Molekulargewicht beträgt etwa 60 kDa, wobei der Proteinanteil zusammen mit dem Kohlenhydratanteil etwa 30 kDa ausmacht.

MIRCERA stimuliert die Erythropoese durch Interaktion mit dem Erythropoetinrezeptor auf Vorläuferzellen im Knochenmark. Das natürliche Hormon Erythropoetin wird als primärer Wachstumsfaktor für die Entwicklung der roten Blutkörperchen von der Niere gebildet und entsprechend dem Grad der Sauerstoffsättigung der Gewebe in die Blutbahn abgegeben. In Reaktion auf eine Hypoxie kommt es zu einer Interaktion des natürlichen Hormons Erythropoetin mit erythroiden Vorläuferzellen, deren Bildung daraufhin gesteigert wird.

In einer randomisierten kontrollierten Studie bei nicht dialysierten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde mit MIRCERA bei 97,5% der Patienten eine Korrektur der Anämie

erreicht. In den ersten 8 Behandlungswochen betrug der Anteil der Patienten mit einem Hämoglobinwert über 13 g/dl in der MIRCERA-Gruppe 11,4% und in der wirkstoffkontrollierten Vergleichsgruppe 34%.

Bei derzeit mit ESA behandelten Dialysepatienten wurden vier randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert einer Fortsetzung ihrer bisherigen Behandlung oder einer Umstellung auf MIRCERA zugeteilt, um stabile Hämoglobinspiegel zu erreichen. In der Evaluationsphase (Woche 29-36) war der mittlere und mediane Hämoglobinspiegel bei den mit MIRCERA behandelten Patienten ungefähr mit ihrem Hämoglobinausgangswert identisch.

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften von MIRCERA erlauben wegen der langen Eliminationshalbwertszeit eine 1 X monatliche Behandlung der Patienten. Die Eliminationshalbwertszeit von MIRCERA nach intravenöser Verabreichung ist 15- bis 20-mal länger als die von rekombinantem humanem Erythropoetin.

Die Pharmakokinetik von MIRCERA wurde bei gesunden Probanden sowie bei dialysierten und nicht dialysierten Patienten mit renaler Anämie bei chronischer Nierenerkrankung untersucht.

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung waren die Clearance und das Verteilungsvolumen von MIRCERA nicht dosisabhängig.

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde die Pharmakokinetik von MIRCERA nach der ersten Dosis und nach Verabreichung in Woche 9 und in Woche 19 oder 21 untersucht. Die wiederholte Gabe hatte keine Auswirkungen auf die Clearance, das Verteilungsvolumen und die Bioverfügbarkeit von MIRCERA. Nach Verabreichung von MIRCERA alle 4 Wochen an Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kam es praktisch zu keiner Kumulation von MIRCERA, wie der Kumulationsquotient von 1,03 zeigte. Nach Verabreichung alle 2 Wochen betrug der Kumulationsquotient 1,12.

Ein Vergleich der Serumkonzentrationen von MIRCERA vor und nach einer Hämodialyse bei 41 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung zeigte, dass die Hämodialyse keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von MIRCERA hat.

Eine Analyse bei 126 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ergab keinen pharmakokinetischen Unterschied zwischen dialysierten und nicht dialysierten Patienten.

Nach subkutaner Verabreichung an Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde die Serummaximalkonzentration von methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta 72 Stunden nach der Injektion erreicht (Medianwert).

Die absolute Bioverfügbarkeit von methoxy-polyethylenglycolum epoetinum beta nach subkutaner Verabreichung betrug bei dialysierten Patienten 62% und bei nicht dialysierten Patienten 54%.

Eine Studie bei 400 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung hat ergeben, dass das Verteilungsvolumen von MIRCERA zirka 5 l beträgt.

Nach intravenöser Verabreichung an Patienten mit chronischer Nierenerkrankung betrug die Halbwertszeit von MIRCERA 134 Stunden (5,6 Tage) und die systemische Gesamtklearance 0,494 ml/h pro kg. Nach subkutaner Verabreichung betrug die terminale Halbwertszeit bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung 139 Stunden (5,8 Tage).

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur kardiovaskulären Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das kanzerogene Potenzial von MIRCERA wurde nicht in tierexperimentellen Langzeitstudien untersucht. MIRCERA induzierte *in vitro* keine proliferative Reaktion in nicht-hämatologischen Tumorzelllinien. In einer 6-monatigen Toxizitätsstudie bei Ratten wurden in nicht-hämatologischen Geweben keine tumorigenen oder mitogenen Reaktionen festgestellt. Zudem wurde in einem

Panel humaner Gewebe nur in Zielzellen (Knochenmarkvorläuferzellen) eine In-vitro-Bindung von MIRCERA beobachtet.

Tierstudien erbrachten keinen Hinweis auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung und Geburtsverlauf. In peri-postnatalen Untersuchungen wurde eine verminderte Gewichtszunahme in Neugeborenen beobachtet. Nach subkutaner Verabreichung von MIRCERA an männliche und weibliche Ratten vor und während der Paarung wurden weder Reproduktionsfähigkeit, Fruchtbarkeit noch die untersuchten Spermienparameter beeinflusst.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf MIRCERA nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (+2°C bis +8°C)

Nicht einfrieren.

Fertigspritze und Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Fertigspritze

Der Patient kann die Fertigspritze einmalig für einen Zeitraum von 1 Monat ausserhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahren. Ab erstmaliger Entnahme aus dem Kühlschrank muss das Präparat innerhalb von 1 Monat verbraucht werden.

Injektionslösung

Die MIRCERA Durchstechflasche kann einmalig für einen Zeitraum von maximal 7 Tagen ausserhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden. Ab erstmaliger Entnahme von der MIRCERA Durchstechflasche aus dem Kühlschrank müssen Sie es innerhalb von 7 Tagen verwenden.

Hinweise für die Handhabung

Die MIRCERA-Fertigspritze ist gebrauchsfertig. Die sterile Fertigspritze bzw. Durchstechflasche enthalten keine Konservierungsmittel und sind nur für eine einmalige Injektion bestimmt. Pro Spritze bzw. Durchstechflasche darf nur eine Dosis verabreicht werden. Es dürfen nur Lösungen injiziert werden, die klar, farblos bis leicht gelblich und frei von sichtbaren Partikeln sind.

Nicht schütteln.

Die Fertigspritze bzw. Durchstechflasche sollten vor der Injektion Raumtemperatur erreicht haben.

Alle nicht verbrauchten Präparate oder Abfälle entsprechend den örtlichen Bestimmungen entsorgen.

Zulassungsnummer

57860, 57861 (Swissmedic)

Packungen

MIRCERA 50 µg/0,3 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 75 µg/0,3 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 100 µg/0,3 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 150 µg/0,3 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 200 µg/0,3 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 250 µg/0,3 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 400 µg/0,6 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 600 µg/0,6 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 800 µg/0,6 ml, Fertigspritze und Kanüle 27 G¹/₂: 1.

MIRCERA 50 µg/ml, 1 Durchstechflasche: 1.

MIRCERA 100 µg/ml, 1 Durchstechflasche: 1.

MIRCERA 200 µg/ml, 1 Durchstechflasche: 1.

MIRCERA 300 µg/ml, 1 Durchstechflasche: 1.

MIRCERA 400 µg/ml, 1 Durchstechflasche: 1.

MIRCERA 600 µg/ml, 1 Durchstechflasche: 1.

MIRCERA 1000 µg/ml, 1 Durchstechflasche: 1.

Zulassungsinhaberin

Roche Pharma (Schweiz) AG, 4153 Reinach

Stand der Information

August 2007