

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 50 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 167 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur



médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1 seringue préremplie.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/008

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 75 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 75 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 250 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.



Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbepoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 ( IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2. Boîte de 1 seringue préremplie.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/009

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 100 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 100 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 333 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-



érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/010

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 150 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 150 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 500 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).  
La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.



Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients en cours de traitement par un ASE :

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/011



**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 200 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 200 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 667 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients en cours de traitement par un ASE :

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbepoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur



médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/012

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 250 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 250 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 833 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE)

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients en cours de traitement par un ASE :

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.



Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/013

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 30 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 30 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 100 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-



érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE (voir rubrique 4.8). Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1 seringue préremplie.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/017

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 40 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 40 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 133 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.



Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/018



**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 60 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 60 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 200 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

### **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur



médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/019

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 120 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 120 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 400 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.



Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 ( IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/020

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 360 microgrammes/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 360 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 600 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC). La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques. MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients en cours de traitement par un ASE :

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.



Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8).

Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicable de la mortalité a été observée.

MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

## 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époetin alfa ou la darbepoetin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

### **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoetin alfa ou l'époetin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux

d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicite, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-epoétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-epoétin beta ont été observées 95 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-epoétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-epoétin beta ont été observées 72 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine  
Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.  
Boîte de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/021

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

21 juillet 2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 50 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 167 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.



Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2. Boîte de 3 (3x1) seringues préremplies conditionnées individuellement.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/023



**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 75 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 75 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 250 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.

Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 ( IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur



médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2. Boîte de 3 (3x1) seringues préremplies conditionnées individuellement.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/024

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 30 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 30 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta\* soit une concentration de 100 microgrammes/ml. Ce dosage correspond à la quantité du fragment protéique de la molécule de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta sans prendre en compte la glycosylation.

\* conjugaison d'une protéine produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et d'un méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) linéaire.

L'activité du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne devrait pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injectable).

La solution est transparente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC).

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies dans d'autres indications.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte

Le traitement par MIRCERA doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'insuffisance rénale.

Les symptômes et les séquelles de l'anémie pouvant varier avec l'âge, le sexe et la gravité globale de la maladie, une évaluation au cas par cas de l'évolution clinique et de l'état du patient par un médecin est nécessaire. MIRCERA doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse pour atteindre un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l). La voie sous-cutanée est préférable chez les patients non hémodialysés, pour préserver les veines périphériques.

MIRCERA peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites sont équivalents.

En raison de la variabilité intra-patient, le taux d'hémoglobine observé peut parfois être supérieur ou inférieur à celui souhaité chez un patient donné. La variabilité du taux d'hémoglobine doit être prise en charge par une adaptation posologique destinée à maintenir le taux d'hémoglobine cible, compris entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) et 12 g/dl (7,45 mmol/l). Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) doit être évité sur une période prolongée; les recommandations relatives à l'adaptation posologique appropriée lorsque le taux d'hémoglobine observé est supérieur à 12 g/dl (7,45 mmol/l) sont décrites ci-dessous.

Toute augmentation du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl (1,24 mmol/l) sur une période de quatre semaines doit être évitée. Si elle se produit, une adaptation posologique appropriée doit être instaurée.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer que la dose la plus faible approuvée de MIRCERA est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie.

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite.

*Patients non actuellement traités par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) :*

Afin d'amener le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose initiale recommandée chez les patients non dialysés est de 1,2 microgramme par kg de poids corporel, administrée en une injection sous-cutanée tous les mois.

De façon alternative, une dose initiale de 0,6 microgramme par kg de poids corporel peut être administrée en une injection intraveineuse ou sous-cutanée toutes les deux semaines chez les patients dialysés ou non dialysés.

La dose peut être augmentée d'environ 25% par rapport à la dose précédente si l'augmentation du taux d'hémoglobine est inférieure à 1,0 g/dl (0,621 mmol/l) en un mois. Des augmentations ultérieures d'environ 25% peuvent être effectuées à intervalles d'un mois jusqu'à l'obtention du taux d'hémoglobine cible.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Les patients traités une fois toutes les deux semaines dont le taux d'hémoglobine est supérieur à 10 g/dl (6,21 mmol/l) peuvent recevoir MIRCERA une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

*Patients en cours de traitement par un ASE :*

Pour les patients en cours de traitement par un ASE, MIRCERA peut être administré une fois par mois par injection intraveineuse ou sous-cutanée. La dose initiale de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire de darbepoetin alfa ou d'epoetin précédemment administrée au moment de la substitution, comme décrit dans le tableau 1. La première injection doit débiter à la date prévue dans le précédent schéma d'administration comprenant la darbepoetin alfa ou l'epoetin.

**Tableau 1 : Doses initiales de MIRCERA**

<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)</b>	<b>Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)</b>	<b>Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de MIRCERA (microgrammes/une fois par mois)</b>
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dose mensuelle peut être augmentée d'environ 25%.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 2 g/dl (1,24 mmol/l) en un mois ou si le taux d'hémoglobine augmente pour approcher 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose doit être réduite d'environ 25%. Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine redescende, puis le traitement doit être repris à une dose réduite d'environ 25% par rapport à la dose précédemment administrée. Après l'interruption du traitement, une diminution de l'hémoglobine d'environ 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) par semaine est attendue. Les adaptations de dose ne doivent pas être réalisées plus d'une fois par mois.

Dans la mesure où l'expérience du traitement est limitée chez les patients en dialyse péritonéale, la surveillance régulière de l'hémoglobine et l'adhésion stricte à l'ajustement de dose est recommandée chez ces patients.

#### Interruption du traitement

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme mais peut être interrompu à tout moment, si nécessaire.

#### Omission d'une dose

Si une dose de MIRCERA est omise, la dose manquante doit être administrée dès que possible et le traitement par MIRCERA doit reprendre à la fréquence d'administration prescrite.

#### Utilisation pédiatrique

MIRCERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité.

#### Patients âgés

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par MIRCERA étaient âgés de 65 à 74 ans et 20% de 75 ans et plus. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

#### Patients insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale, ni de modifier l'adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Hypertension artérielle non contrôlée.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une supplémentation martiale est recommandée chez tous les patients dont la ferritinémie est inférieure à 100 microgrammes/l ou dont le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. Afin d'assurer une érythropoïèse efficace, le statut martial doit être contrôlé chez tous les patients avant et pendant le traitement.

L'absence de réponse au traitement par MIRCERA doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B<sub>12</sub> diminuent l'efficacité des ASE et par conséquent doivent alors être corrigées. Des infections intercurrentes, des épisodes inflammatoires ou traumatiques, une perte de sang occulte, une hémolyse, une intoxication sévère par l'aluminium, des insuffisances hématologiques sous-jacentes ou une myélofibrose peuvent aussi altérer la réponse érythropoïétique. La numération des réticulocytes est un élément de l'évaluation de l'activité médullaire. Si toutes les conditions mentionnées ont été exclues et si le patient présente une soudaine diminution du taux d'hémoglobine associée à une réticulocytopenie et à des anticorps anti-

érythropoïétine, un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une érythroblastopénie doit être envisagé. En cas de diagnostic d'érythroblastopénie, l'administration de MIRCERA doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont MIRCERA. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par MIRCERA ne doit pas être instauré chez un patient pour lequel la présence d'anticorps est suspectée ou confirmée (voir rubrique 4.8).

Erythroblastopénie chez les patients atteints d'hépatite C : une diminution paradoxale du taux d'hémoglobine et l'apparition d'une anémie sévère associée à un faible nombre de réticulocytes doit inciter à interrompre le traitement par époétine et à effectuer une recherche d'anticorps anti-érythropoïétine. Des cas ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C traités de façon concomitante par interféron, ribavirine et époétines. Les époétines ne sont pas indiquées dans la prise en charge de l'anémie associée à l'hépatite C.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des agents stimulants l'érythropoïèse (ASEs) visait à obtenir un taux d'hémoglobine cible supérieur à 12 g/dl (7,5 mmol/l) (voir rubrique 4.8). Les essais cliniques contrôlés n'ont pas montré de bénéfices significatifs attribuables à l'administration d'époétines lorsque le taux d'hémoglobine est augmenté au-delà du seuil nécessaire pour contrôler les symptômes de l'anémie et pour éviter une transfusion sanguine.

Surveillance de la pression artérielle: comme avec les autres ASE, la pression artérielle peut augmenter lors d'un traitement par MIRCERA. La pression artérielle doit être correctement contrôlée chez tous les patients à l'initiation et durant le traitement par MIRCERA. Si l'hypertension est difficile à contrôler par un traitement médicamenteux ou des mesures diététiques, la posologie de MIRCERA doit être réduite ou le traitement suspendu (voir rubrique 4.2).

Effets sur la croissance tumorale : MIRCERA, comme les autres ASE, est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production des globules rouges. Des récepteurs à l'érythropoïétine pourraient s'exprimer à la surface de différents types de cellules tumorales. Comme tout facteur de croissance, les ASE pourraient stimuler la croissance de tout type de tumeur maligne. Au cours de deux études cliniques contrôlées dans lesquelles des érythropoïétines ont été administrées à des patients atteints de différents types de cancers, dont le cancer de la tête et du cou et le cancer du sein, une augmentation inexplicite de la mortalité a été observée. MIRCERA n'est pas autorisé dans le traitement de l'anémie des patients atteints de cancer.

La tolérance et l'efficacité de MIRCERA n'ont pas été établies chez les patients présentant une hémoglobinopathie, des crises comitiales, une hémorragie ou un antécédent hémorragique récent nécessitant une transfusion ou un taux de plaquettes supérieur à  $500 \times 10^9/l$ . Par conséquent, la prudence est nécessaire chez ces patients.

Un usage détourné de MIRCERA chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardio-vasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité de Mircera : Afin d'améliorer la traçabilité des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASEs), le nom de spécialité de l'ASE administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'y a pas de preuves de modification du métabolisme d'autres médicaments par MIRCERA.

#### 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

##### Grossesse :

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de MIRCERA chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal mais montrent une réduction réversible du poids fœtal liée à la classe thérapeutique (voir rubrique 5.3). MIRCERA ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

##### Allaitement :

On ne sait pas si le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta est excrété dans le lait maternel. Une étude animale a montré que le méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta passait dans le lait maternel. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou le traitement par MIRCERA doit prendre en compte les bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant et ceux de MIRCERA pour la mère.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

MIRCERA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues des essais cliniques incluant 3042 patients atteints d'une IRC, dont 1939 traités par MIRCERA et 1103 par un autre ASE. Environ 6% des patients traités par MIRCERA sont susceptibles de présenter des effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent rapporté a été une augmentation de la pression artérielle (fréquent).

##### Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 2 : Effets indésirables attribués à MIRCERA lors des essais contrôlés menés chez des patients atteints d'une IRC**

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
Affections du système nerveux	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose de l'abord vasculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
Affections vasculaires	Rare	Bouffée de chaleur
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité

Tous les autres événements attribués à MIRCERA ont été rares et la majorité a été de gravité légère à modérée. Ces événements coïncident avec les comorbidités connues dans la population considérée.



Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée lors de traitements par MIRCERA au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  a été observé chez 7 % des patients traités par MIRCERA et 4 % de ceux recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétin alfa ou la darbépoétin alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

#### Expérience depuis la commercialisation

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue (voir rubrique 4.4).

Des cas de thrombopénie ont été rapportés spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Des cas d'érythroblastopénie (PRCA) dus à des anticorps neutralisants anti-érythropoïétine ont été rapportés. Leur fréquence est inconnue. Si une érythroblastopénie est diagnostiquée, le traitement par MIRCERA doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

La marge thérapeutique de MIRCERA est large. La capacité individuelle de réponse doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement. Un surdosage peut résulter en des manifestations dues à l'exagération de l'effet pharmacodynamique, par exemple une érythropoïèse excessive. Si le taux d'hémoglobine est trop élevé, le traitement par MIRCERA doit être interrompu temporairement (voir rubrique 4.2). Une phlébotomie peut être effectuée en cas de nécessité clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations antianémiques, code ATC : B03XA03

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, substance active de MIRCERA, est un activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine qui montre une activité au niveau du récepteur différente de celle de l'érythropoïétine, caractérisée par une association plus lente et une dissociation plus rapide du récepteur, une activité spécifique plus faible *in vitro* et plus élevée *in vivo* ainsi qu'une demi-vie plus longue. Le poids moléculaire moyen est d'environ 60 kDa, la fraction protéique plus l'hydrate de carbone représentent environ 30 kDa.

MIRCERA stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Principal facteur de croissance pour le développement de la lignée érythrocytaire, l'érythropoïétine est une hormone naturelle produite par le rein et libérée dans la circulation sanguine en réponse à une hypoxie. Elle interagit alors avec les progéniteurs érythroïdes afin d'accroître la production d'érythrocytes.

Les données issues des études de correction chez des patients traités une fois toutes les deux semaines et une fois toutes les quatre semaines montrent que les taux de réponses de l'hémoglobine dans le groupe MIRCERA à la fin de la période de correction étaient élevés et comparables aux comparateurs. Le temps moyen de réponse était de 43 jours dans le groupe MIRCERA et de 29 jours dans le groupe

comparateur avec des augmentations du taux d'hémoglobine respectivement de 0,2 g/dl/semaine et 0,3 g/dl/semaine au cours des 6 premières semaines.

Quatre études randomisées et contrôlées ont été menées chez des patients dialysés traités par la darbepoétin alfa ou l'époétin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par MIRCERA afin de maintenir la stabilité du taux d'hémoglobine. A la période d'évaluation (semaines 29-36), les taux d'hémoglobine moyens et médians des patients du groupe MIRCERA étaient identiques à leurs valeurs à l'inclusion.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez 4038 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés et ayant un diabète de type II avec des taux d'hémoglobine  $\leq 11$  g/dL, les patients recevaient soit un traitement par darbepoétin alfa pour atteindre un taux d'hémoglobine de 13 g/dL soit un placebo (voir rubrique 4.4).

L'objectif principal visant à démontrer une diminution du risque de mortalité toutes causes, de la morbidité cardiovasculaire, ou de l'insuffisance rénale terminale (IRT) n'a pas été atteint. L'analyse des composantes individuelles des critères d'évaluation composites a montré les HR (IC 95 %) suivants : décès 1,05 (0,92-1,21), accident vasculaire cérébral 1,92 (1,38-2,68), insuffisance cardiaque congestive 0,89 (0,74-1,08), infarctus du myocarde 0,96 (0,75-1,23), hospitalisation pour ischémie myocardique 0,84 (0,55-1,27), IRT 1,02 (0,87-1,18).

L'érythropoïétine est un facteur de croissance qui stimule essentiellement la production de globules rouges. Les récepteurs de l'érythropoïétine peuvent s'exprimer à la surface de diverses cellules tumorales.

La survie et la progression tumorale ont été évaluées dans cinq grandes études contrôlées impliquant 2833 patients au total. Parmi ces études quatre étaient en double aveugle contrôlées versus placebo et une étude était en ouvert. Deux de ces études ont recruté des patients traités par chimiothérapie. Le taux d'hémoglobine cible était  $>13$  g/dl dans deux des études, et de 12 à 14 g/dl dans les trois autres études. Dans l'étude en ouvert, il n'y a pas eu de différence sur la survie globale entre les patients traités avec l'érythropoïétine humaine recombinante et le groupe contrôle. Dans les quatre études contrôlées versus placebo, le risque relatif pour la survie globale était compris entre 1,25 et 2,47 en faveur du groupe contrôle. Ces études ont montré une surmortalité inexplicée, statistiquement significative par rapport au groupe contrôle chez les patients ayant une anémie associée à différents cancers fréquents et traités par une érythropoïétine humaine recombinante. Le résultat sur la survie globale dans ces études n'a pas pu être expliqué de façon satisfaisante par les différences d'incidence des thromboses et autres complications liées entre les patients ayant reçu une érythropoïétine humaine recombinante et ceux du groupe contrôle.

Une analyse des données patients a également été menée sur plus de 13.900 patients atteints de cancer (traités par chimiothérapie, radiothérapie, chimio-radiothérapie, ou sans traitement) et participant à 53 études cliniques contrôlées impliquant plusieurs époétines. La méta-analyse des données de survie globale a conduit à un hazard ratio estimé à 1,06 en faveur des contrôles (IC95%: 1.00 - 1.12 ; 53 études et 13 933 patients) et pour les patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie, le hazard ratio de la survie globale était de 1,04 (IC95% : 0.97 - 1.11 ; 38 études et 10 441 patients). De la même manière, la méta-analyse a indiqué une augmentation significative du risque relatif d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de cancer et recevant une érythropoïétine recombinante humaine (voir rubrique 4.4). Mircera n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubrique 4.1), aucun patient traité par Mircera ne faisait partie de cette analyse.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta a été étudiée chez des volontaires sains et des patients anémiques atteints d'une IRC dialysés ou non.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC non dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 95 heures (valeur

médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 54%. La demi-vie terminale d'élimination a été de 142 heures chez les patients atteints d'une IRC non dialysés.

Après administration sous-cutanée chez des patients atteints d'une IRC dialysés, les concentrations maximales sériques de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta ont été observées 72 heures (valeur médiane) après administration. La biodisponibilité absolue de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta après administration sous-cutanée a été de 62% et la demi-vie terminale d'élimination a été de 139 heures chez les patients atteints d'une IRC dialysés.

Après administration intraveineuse chez des patients atteints d'une IRC dialysés, la clairance systémique totale a été de 0,494 ml/h par kg. La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est de 134 heures.

Une comparaison des concentrations sériques du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta mesurées avant et après hémodialyse chez 41 patients atteints d'une IRC a montré que l'hémodialyse n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament.

Une analyse menée chez 126 patients présentant une IRC n'a révélé aucune différence pharmacocinétique entre patients dialysés et patients non dialysés.

Dans une étude évaluant l'administration de dose unique en intraveineuse, la pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez les patients insuffisants hépatiques sévères est similaire à celle chez les sujets sains (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, toxicologie en administration répétée, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Le potentiel carcinogène du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a pas été évalué par des études à long terme chez l'animal. Le produit n'a pas induit une réponse proliférative *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

Il n'a pas été observé de passage transplacentaire significatif du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta chez le rat et les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Cependant, il y avait une réduction réversible liée à la classe thérapeutique, du poids fœtal et une diminution de la prise du poids postnatal de la descendance à des doses provoquant des effets pharmacodynamiques exagérés chez les mères. Les développements physiques, cognitifs ou sexuels de la descendance de mères recevant du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pendant la gestation et l'allaitement n'ont pas été altérés. L'administration du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta par voie sous-cutanée chez des rats des deux sexes avant et pendant la période d'accouplement n'a pas altéré les capacités de reproduction, la fertilité et les paramètres spermatiques.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate monosodique monohydraté  
Sulfate de sodium  
Mannitol (E421)  
Méthionine

Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (matériel en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (matériel en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2. Boîte de 3 (3x1) seringues préremplies conditionnées individuellement.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La seringue préremplie est prête à l'emploi. La seringue stérile préremplie ne contient aucun conservateur et doit n'être utilisée que pour une seule injection. Une seule dose doit être administrée par seringue. Seules les solutions transparentes, incolores à jaune pâle et sans particules visibles peuvent être injectées.

Ne pas agiter.

Amener la seringue à température ambiante avant l'injection.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/022

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

20 juillet 2007

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Roche Diagnostics GmbH  
Werk Penzberg  
Nonnenwald 2  
D-82377 Penzberg  
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots pour les flacons

Roche Pharma AG  
Emil-Barrell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots pour les seringues préremplies

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

**B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

● **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

● **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

1. Avant la commercialisation, le titulaire de l'AMM doit convenir avec l'autorité nationale compétente de fournir aux médecins du matériel d'éducation qui comprend les informations suivantes :
  - La nécessité et l'importance clinique de la déclaration des effets indésirables en général.
  - Les données historiques sur les érythroblastopénies dues aux anticorps anti-érythropoïétines associées aux traitements par des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE).
  - Une liste de diagnostics ou d'événements indésirables qui engendrent la déclaration d'effets indésirables pour MIRCERA.
  - Un formulaire de recueil des données détaillées des déclarations d'effet indésirable.
  - La proposition du titulaire d'AMM de doser ou re-doser le taux d'anticorps dans un laboratoire de référence.
  - La littérature apportant des informations sur la perte d'efficacité et ses étiologies possibles, la définition d'une érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétines, le bilan diagnostique d'une suspicion d'érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétines, la nécessité d'arrêter le traitement par ASE étant donné la réactivité croisée avec les autres ASEs lors du diagnostic d'érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétines.

2. Le titulaire de l'AMM fournira à titre gratuit aux médecins sur demande des dosages d'anticorps anti-érythropoïétine.

- **AUTRES CONDITIONS**

**Système de pharmacovigilance**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

**Plan de gestion de risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le Plan de Pharmacovigilance, inclus dans la version 4.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 50 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 50 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/008

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 50 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 50 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 50 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 75 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 75 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 75 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/009

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 75 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 75 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 75 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 100 microgrammes****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 100 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 100 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/010

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 100 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 100 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 100 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 150 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 150 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 150 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/011

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 150 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 150 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 150 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 200 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 200 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 200 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/012

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 200 mcg



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 200 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 200 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 250 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 250 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 250 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/013

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 250 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 250 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 250 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 30 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 30 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 30 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/017

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 30 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 30 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 30 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 40 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 40 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 40 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière



**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/018

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 40 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 40 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 40 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 60 microgrammes****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 60 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 60 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/019

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 60 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 60 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 60 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 120 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 120 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 120 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/020

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 120 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 120 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 120 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 360 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 360 microgrammes/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 360 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,6 ml et une aiguille

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/021

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 360 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 360 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 360 µg/0,6 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 50 microgrammes****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 50 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Conditionnement multiple de 3 boîtes. Chaque boîte contient 1 seringue préremplie de 0,3 ml et 1  
aiguille.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/023

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 50 mcg

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 50 microgrammes**

Boîte de 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1 seringue préremplie) – sans blue-box

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 50 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

Composant d'un conditionnement multiple de 3 boîtes. Cette boîte contient 1 seringue préremplie de 0,3 ml et 1 aiguille.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/023

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 50 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 50 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 50 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 75 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 75 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 75 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Conditionnement multiple de 3 boîtes. Chaque boîte contient 1 seringue préremplie de 0,3 ml et 1  
aiguille.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/024

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 75 mcg

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 75 microgrammes**  
Boîte de 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1 seringue préremplie) – sans blue-box

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 75 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 75 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Composant d'un conditionnement multiple de 3 boîtes. Cette boîte contient 1 seringue préremplie de 0,3 ml et 1 aiguille.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/024

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 75 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 75 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 75 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 30 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 30 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 30 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Conditionnement multiple de 3 boîtes. Chaque boîte contient 1 seringue préremplie de 0,3 ml et 1 aiguille.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/022

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 30 mcg

**EMBALLAGE EXTERIEUR - SERINGUE PREREMPLIE de 30 microgrammes**

Boîte de 3 seringues préremplies (3 boîtes de 1 seringue préremplie) – sans blue-box

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

MIRCERA 30 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Une seringue préremplie contient 30 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Composant d'un conditionnement multiple de 3 boîtes. Cette boîte contient 1 seringue préremplie de 0,3 ml et 1 aiguille.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée ou intraveineuse  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP



**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/07/400/022

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

mircera 30 mcg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ETIQUETTE SERINGUE PREREMPLIE de 30 microgrammes**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

MIRCERA 30 µg/0,3 ml, injectable  
méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta  
SC/IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### MIRCERA

**30 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**40 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**50 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**60 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**75 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**100 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**120 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**150 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**200 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**250 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie**  
**360 microgrammes/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie**

méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que MIRCERA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser MIRCERA
3. Comment utiliser MIRCERA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver MIRCERA
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE MIRCERA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE**

Ce médicament vous a été prescrit car vous avez une anémie liée à votre insuffisance rénale chronique et associée à des symptômes typiques tels qu'une fatigue, une faiblesse et un essoufflement. Cela signifie que vous avez trop peu de globules rouges et que le taux d'hémoglobine dans votre sang est trop bas (les tissus de votre organisme peuvent ne pas recevoir suffisamment d'oxygène).

MIRCERA est utilisé afin de traiter l'anémie symptomatique liée à votre insuffisance rénale chronique. Il n'a pas été montré que MIRCERA puisse être utilisé pour traiter l'anémie liée à d'autres maladies.

MIRCERA est un médicament produit par génie génétique. Comme l'hormone naturelle, l'érythropoïétine, MIRCERA augmente le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine dans votre sang.

Comparé à d'autres médicaments de la même classe appelés Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE), MIRCERA reste dans l'organisme plus longtemps, et moins d'injections sont donc nécessaires pour votre traitement.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER MIRCERA**

### **N'utilisez jamais MIRCERA**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la méthoxy polyéthylène-glycol epoetin beta ou à l'un des autres composants contenus dans MIRCERA (voir paragraphe 6)
- si vous avez une hypertension artérielle qui ne peut être contrôlée

### **Faites attention avec MIRCERA :**

MIRCERA est indiqué pour traiter seulement les symptômes de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique. La tolérance et l'efficacité de MIRCERA dans d'autres indications n'ont pas été établies.

#### *Avant le traitement par MIRCERA*

- Une affection appelée érythroblastopénie (arrêt ou diminution de la production des globules rouges) due à des anticorps anti-érythropoïétine a été observée chez certains patients traités par des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE), dont MIRCERA.
- Si votre médecin suspecte ou confirme que ces anticorps sont présents dans votre sang, vous ne devez pas recevoir MIRCERA.
- Si vous êtes atteint d'un cancer, sachez que MIRCERA comme les autres ASEs peuvent agir comme un facteur de croissance. Parlez-en à votre médecin.
- On ne sait pas si MIRCERA exerce un effet différent chez les patients présentant une hémoglobinopathie (troubles associés à une hémoglobine anormale), des saignements antérieurs ou actuels, des convulsions ou un nombre élevé de plaquettes dans le sang. Si vous souffrez de l'une de ces affections, votre médecin en parlera avec vous et devra vous traiter avec prudence.
- Les personnes en bonne santé ne doivent pas utiliser MIRCERA. Son utilisation peut aboutir à une concentration trop élevée en hémoglobine et provoquer des troubles du cœur et des vaisseaux potentiellement mortels.

#### *Pendant le traitement par MIRCERA*

- Votre médecin pourra débuter le traitement par Mircera si la valeur de votre hémoglobine est inférieure ou égale à 10 g/dl (6,21 mmol/l). Après le début du traitement, votre médecin maintiendra votre taux d'hémoglobine entre 10 et 12 g/dl (7,45 mmol/l).
- Votre médecin vérifiera votre taux de fer dans le sang avant et pendant le traitement par MIRCERA. Si ce taux est trop bas, votre médecin vous prescrira un traitement complémentaire à base de fer.
- Votre médecin vérifiera votre pression artérielle avant et durant le traitement par MIRCERA. Si votre pression artérielle est élevée et ne peut être contrôlée par des médicaments appropriés ou un régime alimentaire particulier, votre médecin arrêtera votre traitement par MIRCERA ou en réduira la dose.
- Votre médecin vérifiera que votre hémoglobine ne dépasse pas un certain niveau car un niveau élevé d'hémoglobine pourrait vous exposer à un risque de problème au niveau du cœur ou des vaisseaux et pourrait entraîner un risque accru de thrombose, y compris d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.
- Contactez votre médecin si vous ressentez une fatigue, une faiblesse ou un essoufflement, car cela pourrait signifier que votre traitement par MIRCERA n'est pas efficace. Votre médecin vérifiera que votre anémie n'a pas une autre cause et pourra prescrire des examens de votre sang ou de votre moelle osseuse. Si vous avez développé une érythroblastopénie, votre traitement par MIRCERA sera arrêté. Vous ne devrez pas recevoir un autre ASE et votre médecin adaptera votre traitement.

#### *Enfants et adolescents*

Le traitement par MIRCERA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents en l'absence d'études chez ces patients.

### **Faites attention aux autres produits stimulant la production des globules rouges :**

**MIRCERA** fait partie d'un groupe de produits qui stimulent la production des globules rouges de la même manière que l'érythropoïétine humaine. Votre professionnel de santé enregistrera toujours le produit que vous utilisez.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aucune étude d'interaction n'a été conduite. Il n'y a pas de preuves d'interactions entre MIRCERA et d'autres médicaments en l'absence d'études spécifiques.

### **Aliments et boissons**

L'effet de MIRCERA n'est pas modifié par la prise de boissons et d'aliments.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

MIRCERA n'a pas été étudié chez des femmes enceintes ou en période d'allaitement.

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous souhaitez débuter une grossesse. Votre médecin déterminera le meilleur traitement pour vous au cours de votre grossesse. Prévenez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez de le faire. Votre médecin vous conseillera de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement ou votre traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

MIRCERA n'affecte pas votre aptitude à conduire ou utiliser certains outils ou machines.

### **Information importante concernant certains composants de MIRCERA**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. COMMENT UTILISER MIRCERA**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Le traitement par MIRCERA doit toujours débuter sous la surveillance d'un professionnel de santé. Les injections suivantes peuvent être effectuées par un professionnel de santé ou par vous-même, après avoir suivi une formation (voir les instructions à la fin de cette notice).

MIRCERA peut être injecté sous la peau au niveau de l'abdomen, d'un bras ou d'une cuisse, ou dans une veine. Votre médecin décidera du type d'injection qui vous convient le mieux.

Votre médecin vous prescrira régulièrement des analyses de sang afin de connaître votre taux d'hémoglobine et de savoir ainsi comment votre anémie répond au traitement.

#### **- Si vous ne recevez pas actuellement un ASE**

- Si vous n'êtes pas dialysé, la dose initiale recommandée de MIRCERA est de 1,2 microgramme par kilogramme de poids corporel administrée sous la peau une fois par mois en une seule injection.  
Par ailleurs, votre médecin peut décider d'administrer une dose initiale de MIRCERA de 0,6 microgramme par kg de poids corporel. La dose doit être administrée une fois toutes les deux semaines en une seule injection sous la peau ou dans une veine. Une fois votre anémie corrigée, votre médecin pourra modifier la fréquence des injections à raison d'une fois par mois.

- Si vous êtes dialysé, la dose initiale recommandée est de 0,6 microgramme par kilogramme de poids corporel. La dose doit être administrée une fois toutes les deux semaines en une seule injection sous la peau ou dans une veine. Une fois votre anémie corrigée, votre médecin pourra modifier la fréquence des injections à raison d'une fois par mois.

Votre médecin pourra augmenter ou diminuer la dose ou arrêter temporairement votre traitement afin d'ajuster votre taux d'hémoglobine à la valeur la plus adaptée pour vous. La dose ne sera pas modifiée plus d'une fois par mois.

**- Si vous recevez actuellement un autre ASE**

Votre médecin peut remplacer votre médicament actuel par MIRCERA, que vous recevrez à raison d'une seule injection une fois par mois. Votre médecin calculera la dose initiale de MIRCERA sur la base de la dernière dose de votre médicament précédent. La première dose de MIRCERA sera administrée le jour prévu pour l'injection de votre médicament précédent.

Votre médecin pourra augmenter ou diminuer la dose ou arrêter temporairement votre traitement afin d'ajuster votre taux d'hémoglobine à la valeur la plus adaptée pour vous. La dose ne sera pas modifiée plus d'une fois par mois.

**Si vous avez une hépatite C et que vous recevez de l'interféron et de la ribavirine**

Parlez-en à votre médecin car une association des ASEs avec l'interféron et la ribavirine a conduit dans de rares cas à une perte d'efficacité et à l'apparition d'une affection appelée érythroblastopénie, une forme grave d'anémie. Les ASEs ne sont pas indiqués dans le traitement de l'anémie associée à l'hépatite C.

**- Si vous avez une maladie chronique du rein et une anémie traitée par un ASE et que vous êtes également atteint d'un cancer** sachez que les ASEs peuvent avoir un impact négatif sur votre état. Discutez des options de traitement de l'anémie avec votre médecin.

**Si vous avez pris plus de MIRCERA que vous n'auriez dû**

Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez utilisé une dose trop élevée de MIRCERA, car il pourra être nécessaire d'effectuer des analyses de sang et d'interrompre votre traitement.

**Si vous oubliez de prendre MIRCERA**

Si vous oubliez une injection de MIRCERA, effectuez-la dès que vous vous apercevez de l'oubli et demandez à votre médecin quand injecter les doses suivantes.

**Si vous arrêtez de prendre MIRCERA**

Le traitement par MIRCERA est habituellement à long terme. Il peut toutefois être arrêté à tout moment sur conseil de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, MIRCERA est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

La fréquence d'éventuels effets indésirables listés ci-dessous est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (survenant chez plus de 1 utilisateur sur 10) ; fréquent (survenant chez 1 à 10 utilisateurs sur 100) ; peu fréquent (survenant chez 1 à 10 utilisateurs sur 1000) ; rare (survenant chez 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) ; très rare (survenant chez moins de 1 utilisateur sur 10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Effet indésirable fréquent : hypertension (élévation de la pression artérielle).

Effets indésirables peu fréquents :

- maux de tête
- thrombose de l'abord vasculaire (caillots sanguins dans votre dispositif d'abord pour dialyse).

Effets indésirables rares :

- encéphalopathie hypertensive (pression artérielle très élevée qui peut entraîner des maux de tête, particulièrement soudains, en coup de poignard et à type de migraine, ainsi qu'en une confusion, des troubles de la parole ou des convulsions). Si vous ressentez ces troubles, contactez immédiatement votre médecin afin de recevoir un traitement.
- éruption maculo-papuleuse (rougeur de la peau pouvant s'accompagner de boutons ou de plaques)
- bouffée de chaleur
- hypersensibilité (réaction allergique pouvant entraîner une respiration sifflante ou des difficultés à respirer inhabituelles, gonflement de la langue, du visage ou de la gorge ou autour du site d'injection, sensation de tête vide, malaise ou perte de connaissance). Si vous ressentez ces troubles, contactez immédiatement votre médecin afin de recevoir un traitement.

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique, ont été rapportées spontanément. Leur fréquence est inconnue.

Comme avec les autres agents stimulants l'érythropoïèse, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation. Leur fréquence est inconnue.

Au cours des études cliniques, des patients ont présenté une légère diminution de leur taux de plaquettes, dans certains cas au-dessous de la limite inférieure de la normale.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER MIRCERA**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser MIRCERA après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur et l'étiquette de la seringue préremplie après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Vous pouvez sortir votre MIRCERA en seringue préremplie du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas 30°C durant une période de un mois. Durant cette période lorsque vous avez conservé MIRCERA à température ambiante ne dépassant pas 30 °C, vous ne pouvez pas remettre MIRCERA dans le réfrigérateur avant utilisation. Une fois que vous avez sorti votre médicament du réfrigérateur, vous devez l'utiliser au cours de cette période d'un mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.



## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient MIRCERA

- La substance active est la méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta. Une seringue préremplie avec 0,3 ml ou 0,6 ml contient 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200, 250 microgrammes ou 360 microgrammes.
- Les autres composants sont : phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

### Qu'est ce que MIRCERA et contenu de l'emballage extérieur

MIRCERA 0,3 ml ou 0,6 ml est une solution injectable en seringue préremplie.

La solution est transparente, incolore à jaune pâle et dépourvue de particules visibles.

MIRCERA se présente en seringue préremplie avec un bouchon-piston laminé et un capuchon protecteur avec une aiguille 27G1/2. Chaque seringue préremplie contient 0,3 ml ou 0,6 ml. Mircera est disponible en boîte de 1 pour tous les dosages et en boîte de 3x1 seringues préremplies pour les dosages à 30, 50 et 75 microgrammes/ 0,3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

### Fabricant

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Malta

(See United Kingdom)

### Danmark

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**  
Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**  
Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**  
Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**  
Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenija**  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ísland**  
Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Slovenská republika**  
Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**  
Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**  
Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**  
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**  
Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**United Kingdom**  
Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Lietuva**  
UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le [MM/AAAA]**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

---

## COMMENT VOUS INJECTER VOUS-MÊME MIRCERA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre infirmier/infirmière.

La seringue préremplie de MIRCERA est prête à l'emploi et vous pouvez vous injecter ce médicament vous-même sous la peau ou, si vous êtes hémodialysé, par la ligne d'hémodialyse, selon les conseils de votre médecin. La seringue préremplie ne contient aucun conservateur et doit être utilisée en une seule injection. Ne pas utiliser une même seringue préremplie pour l'injection de plusieurs doses. Ne pas mélanger la solution avec d'autres médicaments injectables. Conservez la seringue préremplie dans son emballage extérieur.

### Mesures de sécurité

- Assurez-vous que la seringue préremplie n'a pas été sortie du réfrigérateur pendant plus d'une seule période ne dépassant pas un mois.
- N'utilisez pas une seringue préremplie qui a été congelée et ne pas l'exposer à une température supérieure à 30°C.
- N'utilisez pas une seringue préremplie après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette.
- N'utilisez la seringue préremplie que si la solution est transparente, incolore (une couleur jaune pâle est acceptée) et dépourvue de particules visibles.
- Ne pas agiter la seringue préremplie, si la solution a été agitée et qu'il y a apparition de mousse, ne l'utilisez pas (l'agitation ou l'exposition à la lumière de MIRCERA peut altérer le médicament).
- Quand vous manipulez des seringues, ne touchez pas les aiguilles.
- N'utilisez pas la seringue plus d'une fois.

### Préparation de l'injection

Rassemblez tous les éléments dont vous avez besoin pour une injection et placez-les sur une surface propre :

Vous trouvez dans la boîte :

- Une seringue préremplie de MIRCERA et une aiguille pour injection séparée.

Non inclus dans la boîte :

- Des tampons alcoolisés pour nettoyage
- De la gaze stérile
- Un récipient pour déchets

Les instructions suivantes vous montrent comment utiliser la seringue préremplie de MIRCERA afin de vous injecter vous-même ce médicament. Veuillez lire attentivement ces instructions et les suivre étape par étape.

Sortez la boîte contenant MIRCERA du réfrigérateur. Laissez le médicament dans sa boîte à l'abri de la lumière pendant au moins 30 minutes afin qu'il atteigne la température ambiante.

Sortez l'étui en plastique de MIRCERA de la boîte sans enlever le film protecteur.

Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau chaude.

- Enlevez le film protecteur de l'étui en plastique et sortez la seringue et l'aiguille.

## Préparation de la seringue préremplie de MIRCERA et de l'aiguille pour injection.

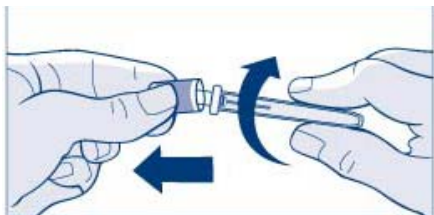


Image 1. Tenez fermement l'aiguille dans vos deux mains. Rompez la protection de l'aiguille par mouvement de pression et retirez le capuchon. N'enlevez pas le protège aiguille.

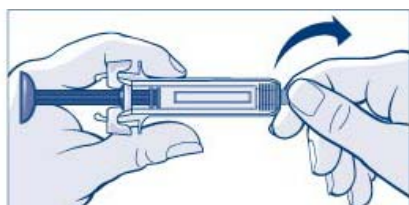


Image 2. Enlevez l'embout en caoutchouc situé à l'extrémité de la seringue (tournez et tirez).

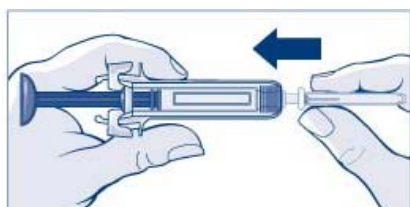


Image 3. Fixez ensemble l'aiguille et la seringue en les poussant fermement.

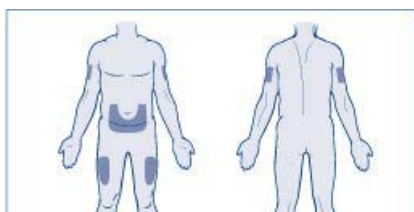


Image 4. Choisissez un des sites d'injection recommandé: le bras, la cuisse ou l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). N'injectez pas MIRCERA sur une région où la peau est sensible ou sur une cicatrice.



Image 5. Nettoyez la peau avec un nouveau tampon alcoolisé et attendez que la peau sèche.

Saisissez la seringue et le protège aiguille et tirez fermement afin d'enlever la protection. Afin d'éliminer les bulles d'air présentes dans la seringue, tenez la seringue avec la pointe de l'aiguille tournée vers le haut. Tapotez délicatement la seringue afin d'amener toute bulle vers le haut. Poussez lentement le piston jusqu'au trait indiquant la dose exacte, comme votre professionnel de santé vous l'a montré.

### Injection de la solution

Si votre médecin a prescrit l'injection de MIRCERA à travers la ligne d'hémolyse ou dans une veine, injectez la dose de la façon qui vous a été montrée par votre professionnel de santé.

Si MIRCERA doit être injecté sous votre peau, effectuez l'injection de la façon suivante :



Image 6. Pincez un pli de peau. Insérez l'aiguille dans la peau d'un mouvement rapide identique à un « lancé de fléchette ».



Image 7. Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce que la totalité de la dose soit injectée. Ne relâchez pas le piston.

### Enlever l'aiguille

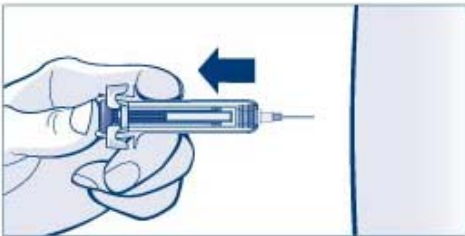


Image 8. Retirez l'aiguille de la peau sans relâcher le piston.

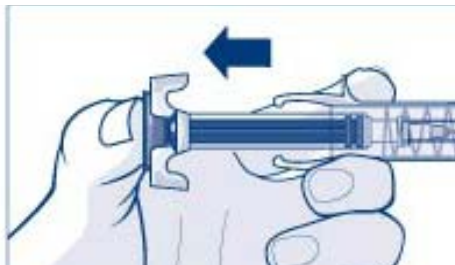


Image 9. Relâchez le piston pour permettre au système de protection de couvrir l'aiguille.

Posez un tampon de coton sur le site d'injection.

Ne massez pas le site d'injection.

En cas de saignement, recouvrez-le au moyen d'un pansement adhésif.

### Elimination

La seringue est à usage unique et doit être jetée après l'injection. Jetez la seringue dans un récipient adapté à l'épreuve des perforations.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.