



Amadora, 16 março de 2012  
Refª RSQ/083/2012

**Comunicação dirigida aos Profissionais de Saúde sobre dificuldades no fornecimento de MIRCERA (metoxi polietilenoglicol-epoetina beta) – recomendação para mudar para tratamentos alternativos**

Exmo (a). Sr (a). Dr (a).,

A Roche vem por este meio informar sobre dificuldades no fornecimento de MIRCERA® (metoxi polietilenoglicol-epoetina beta) e na eventual rutura de stock, resultantes de problemas no fabrico de um componente de MIRCERA, o reagente peguilado (polietilenoglicol-SBA). MIRCERA está indicado no tratamento da anemia sintomática associada à doença renal crónica (DRC).

▪ **O stock atualmente disponível em Portugal permite o normal fornecimento do mercado até:**

MIRCERA 120 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	outubro de 2012
MIRCERA 360 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	agosto de 2012
MIRCERA 200 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	junho de 2012
MIRCERA 30 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	junho de 2012
MIRCERA 75 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	maio de 2012
MIRCERA 250 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	maio de 2012
MIRCERA 150 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	março de 2012
MIRCERA 100 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	março de 2012
MIRCERA 50 µg/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia	março de 2012

- **Com base nesta informação solicita-se aos profissionais de saúde que alterem em conformidade, o tratamento dos doentes atualmente a receber Mircera para outro agente estimulador da eritropoiese (AEE) e que não iniciem o tratamento de novos doentes com Mircera.**

A alteração do tratamento de MIRCERA para um medicamento alternativo deve seguir as recomendações relevantes dos Resumos das Características do Medicamento e deve ser supervisionada por um médico com experiência no tratamento de doentes com compromisso renal. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente aos níveis de hemoglobina e reações imunológicas.

#### **Notificação de reações adversas**

*Relembramos que as suspeitas de reações adversas associadas à utilização de Mircera devem ser notificadas de acordo com o sistema de notificação espontânea nacional.*

As reações adversas devem continuar a ser notificadas como habitualmente ao INFARMED, I.P., através da ficha de notificação de reações adversas, e/ou à Roche Farmacêutica Química, Lda. Tais informações podem ser comunicadas através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Telefone: 217987140/41

Fax: 217987397

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Telefone: 214257101

Fax: 214257052

E-mail: [amadora.farmacovigilancia@roche.com](mailto:amadora.farmacovigilancia@roche.com)

A Roche lamenta qualquer inconveniente que esta situação lhe possa causar. A data prevista para a normalização da situação é ainda desconhecida. A Roche está a fazer todos os esforços para resolver o problema de fabrico e irá informar assim que o medicamento esteja novamente disponível.

Para informação adicional, por favor, contacte-nos através do número do telefone 214257083.

Agradecendo a atenção e colaboração prestadas a este assunto, subscrevemo-nos com os melhores cumprimentos,

Atentamente,



Branca Barata

*Business Unit Director*



Julien Boisdron

*Medical Director*

Em anexo: Resumo das Características do Medicamento de MIRCERA

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Estrada Nacional, 249 – 1  
2720-413 Amadora  
Portugal

Tel. +351 21 425 7000  
Fax. + 351 21 425 7052  
[www.roche.pt](http://www.roche.pt)

Capital Social € 1.090.000  
Contribuinte nº 500 233 810  
Reg. Cons. Amadora nº 6444

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

MIRCERA 30 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 40 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 50 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 60 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 75 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 100 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 120 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 150 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 200 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 250 micrograma/0,3 ml solução injetável em seringa pré-cheia  
MIRCERA 360 micrograma/0,6 ml solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma seringa pré-cheia contém 30 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 100 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 40 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 133 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 50 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 167 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 60 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 200 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 75 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 250 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 100 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 333 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 120 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 400 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 150 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 500 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 200 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 667 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 250 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 833 micrograma/ml.  
Uma seringa pré-cheia contém 360 micrograma de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta\* a uma concentração de 600 micrograma/ml.

A dosagem corresponde à quantidade da entidade proteica da molécula de metoxi polietilenoglicol-epoetina beta, não considerando a glicosilação.

\* Proteína produzida por tecnologia de ADN recombinante, em células de Ovírio de Hamster Chinês (CHO), conjugada covalentemente com metoxi-polietilenoglicol linear (PEG).

A potência da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta não deve ser comparada à de outra proteína pegulada ou não pegulada da mesma classe terapêutica. Para mais informações, ver a secção 5.1.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solução injetável (injetável).

A solução é límpida e incolor a ligeiramente amarelada.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da anemia sintomática associada à doença renal crónica (DRC).  
A segurança e a eficácia da terapêutica com MIRCERA, noutras indicações, não foram estabelecidas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

*Tratamento da anemia sintomática em doentes adultos com doença renal crónica*

O tratamento com MIRCERA deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com compromisso renal.

Os sintomas e as sequelas da anemia podem variar com a idade, o género e a gravidade global da doença; pelo que é necessária a avaliação médica da história clínica e da situação individual do doente. MIRCERA deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa para aumentar a hemoglobina para valores não superiores a 12 g/dl (7,45 mmol/l). A via subcutânea é preferível nos doentes que não estão em hemodíalise, para evitar a perfuração das veias periféricas.

MIRCERA pode ser administrado por via subcutânea no abdómen, no braço ou na coxa. Os três locais são igualmente adequados para a injeção.

Devido à variabilidade entre os doentes, ocasionalmente podem ser observados valores de hemoglobina individuais, acima ou abaixo do valor de hemoglobina desejado. A variabilidade da hemoglobina deve ser corrigida através da alteração da dose, tendo em conta o intervalo alvo de 10 g/dl (6,21 mmol/l) a 12 g/dl (7,45 mmol/l). Devem ser evitados valores mantidos de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,45 mmol/l). As recomendações para o ajuste adequado da dose quando se observam valores de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,45 mmol/l) estão descritas abaixo.

Deve ser evitado o aumento da hemoglobina superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), em quatro semanas. Caso este ocorra deve efectuar-se o ajuste adequado da dose, como descrito abaixo.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para assegurar que é utilizada a dose mais baixa aprovada de MIRCERA, para o controlo adequado dos sintomas da anemia.

Recomenda-se a monitorização da hemoglobina de 2 em 2 semanas, até à sua estabilização e de forma periódica.

*Doentes actualmente não tratados com um agente estimulador da eritropoiese (AEE):*

De modo a aumentar os níveis de hemoglobina acima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), a dose inicial recomendada em doentes que não estão em diálise é de 1,2 micrograma/kg de peso corporal, administrada uma vez por mês numa injeção única, subcutânea.

Alternativamente, pode administrar-se uma dose inicial de 0,6 micrograma/kg de peso corporal uma vez de duas em duas semanas numa injeção única intravenosa ou subcutânea em doentes que estão em diálise ou que não estão em diálise.

A dose pode ser aumentada em aproximadamente 25% da dose anterior, se a taxa de aumento da hemoglobina for inferior a 1,0 g/dl (0,621 mmol/l), num mês. Até ser atingido o valor individual previsto da hemoglobina, podem ser efectuados aumentos posteriores da dose, de aproximadamente 25%, com intervalos mensais.

Se a taxa de aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), num mês, ou se o valor da hemoglobina estiver a aumentar e a aproximar-se de 12 g/dl (7,45 mmol/l), a dose deve ser reduzida aproximadamente 25%. Se o valor da hemoglobina continuar a aumentar, a terapêutica deve ser interrompida até o valor da hemoglobina começar a diminuir, devendo a terapêutica ser reiniciada com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose previamente administrada. Após a interrupção da terapêutica é esperado um decréscimo da hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl (0,22 mmol/l), por semana. Não devem ser feitos ajustes da dose com uma frequência superior a uma vez por mês.

Os doentes tratados uma vez de duas em duas semanas, cuja concentração de hemoglobina seja superior a 10 g/dl (6,21 mmol/l), podem receber MIRCERA administrado uma vez por mês, utilizando o dobro da dose administrada anteriormente de duas em duas semanas.

#### Doentes actualmente tratados com um AEE:

Os doentes actualmente tratados com um AEE podem mudar a terapêutica para MIRCERA, administrado numa injeção única por via intravenosa ou subcutânea, uma vez por mês. A dose inicial de metoxi polietilenglicol-epoetina beta é calculada com base na dose semanal prévia de darbepoetina alfa ou epoetina aquando da transferência, tal como descrito na Tabela 1. A primeira injeção deve ser administrada quando estava prevista a administração da dose seguinte de darbepoetina alfa ou epoetina.

**Tabela 1: Dose inicial de MIRCERA**

Dose semanal anterior de darbepoetina alfa, por via intravenosa ou subcutânea (micrograma/semana)	Dose semanal anterior de epoetina, por via intravenosa ou subcutânea (U/semana)	Dose mensal de MIRCERA, por via intravenosa ou subcutânea (micrograma/mês)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Se for necessário o ajuste de dose para manter a concentração alvo de hemoglobina acima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), a dose mensal pode ser aumentada aproximadamente 25%.

Se a taxa de aumento da hemoglobina for superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l), num mês, ou se o valor da hemoglobina estiver a aumentar e a aproximar-se de 12 g/dl (7,45 mmol/l), a dose deve ser reduzida aproximadamente 25%. Se o valor da hemoglobina continuar a aumentar, a terapêutica deve ser interrompida até o valor da hemoglobina começar a diminuir, devendo a terapêutica ser reiniciada com uma dose aproximadamente 25% inferior à dose previamente administrada. Após a interrupção da terapêutica é esperado um decréscimo da hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dl (0,22 mmol/l), por semana. Não devem ser feitos ajustes da dose com uma frequência superior a uma vez por mês.

A experiência é limitada no tratamento de doentes em diálise peritoneal, pelo que, nestes doentes recomenda-se a monitorização regular da hemoglobina e o cumprimento rigoroso das recomendações de ajuste da dose.

#### Interrupção do tratamento

O tratamento com MIRCERA é normalmente de longa duração. No entanto, pode ser interrompido em qualquer altura, se necessário.

#### Esquecimento da dose

Se for esquecida uma dose de MIRCERA, esta deve ser administrada assim que possível e a administração de MIRCERA deve ser re-iniciada de acordo com a frequência prescrita.

#### Utilização em crianças

MIRCERA não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

#### Doentes idosos

Nos ensaios clínicos, 24% dos doentes tratados com MIRCERA tinham idade compreendida entre 65 e 74 anos e 20% dos doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. Não é necessário o ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

#### Doentes com disfunção hepática

Não são necessários ajustes da dose inicial nem das regras de modificação de dose em doentes com disfunção hepática (ver secção 5.2).

#### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Hipertensão não controlada.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Recomenda-se a terapêutica suplementar com ferro em todos os doentes com níveis séricos de ferritina inferiores a 100 micrograma/l ou com a saturação da transferrina inferior a 20%. Para assegurar que a eritropoiese é efectiva, o nível de ferro deve ser avaliado em todos os doentes, antes e durante o tratamento.

A falência da resposta à terapêutica com MIRCERA requer a avaliação dos factores causais. A deficiência em ferro, ácido fólico ou vitamina B12 reduzem a efectividade dos AEEs, pelo que devem ser corrigidas. As infecções intercorrentes, os episódios inflamatórios ou traumáticos, a perda de sangue oculta, a hemólise, a toxicidade grave ao alimento, as doenças hematológicas subjacentes ou a fibrose da medula óssea podem também comprometer a resposta eritropoética. A contagem de reticulócitos deve ser considerada como parte da avaliação. Se forem excluídas todas as situações acima mencionadas e o doente apresentar uma descaída súbita da hemoglobina, associada a reticulocitopenia e anticorpos anti-eritropoietina, deve ser considerado o exame da medula óssea, para o diagnóstico de Aplasia Eritróide Pura (AEP). Em caso de diagnóstico de AEP, a terapêutica com MIRCERA deve ser descontinuada e os doentes não devem mudar a terapêutica para outro AEE.

A Aplasia Eritróide Pura, causada por anticorpos anti-eritropoietina, tem sido notificada em associação com todos os AEEs, incluindo MIRCERA. Estes anticorpos têm demonstrado reactividade cruzada a todos os AEEs. Os doentes em que se suspeite de anticorpos anti-eritropoietina, ou estes tenham sido confirmados, não devem mudar a terapêutica para MIRCERA (ver secção 4.8).

AEP em doentes com Hepatite C, uma diminuição paradoxal na hemoglobina e o desenvolvimento de anemia grave associada a um número de reticulócitos baixo deve alertar para a descontinuação do tratamento com epoetina e a realização da análise dos anticorpos anti-eritropoietina. Foram notificados casos em doentes com hepatite C tratados com interferão e ribavirina, quando as epoetinas foram utilizadas concomitantemente. As epoetinas não estão aprovadas no controlo da anemia associada à hepatite C.

**Concentração da hemoglobina:** Nos doentes com doença renal crónica, a concentração da hemoglobina, em manutenção, não deve exceder o limite superior do intervalo alvo de concentração recomendado na secção 4.2. Nos ensaios clínicos foi observado um aumento do risco de morte, acontecimentos cardiovasculares graves incluindo trombose, ou acontecimentos cerebrovasculares incluindo acidente vascular cerebral quando os agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) foram administrados para se atingirem valores alvo de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l) (ver secção 4.8).

Ensaio clínicos controlados não evidenciaram benefícios significativos atribuíveis à administração de epoetinas, quando a concentração da hemoglobina é superior ao necessário para controlar os sintomas da anemia e evitar transfusões sanguíneas.

**Monitorização da pressão arterial:** A pressão arterial pode aumentar durante o tratamento com MIRCERA, tal como com outros AEEs. A pressão arterial deve ser adequadamente controlada em todos os doentes antes, no início e durante o tratamento com MIRCERA. Se a pressão arterial elevada for difícil de controlar com tratamento médico ou medidas dietéticas, a dose deve ser reduzida ou a sua administração descontinuada (ver secção 4.2).

Efeito no crescimento do tumor: MIRCERA é um fator de crescimento que estimula principalmente a produção dos eritrócitos, tal como os outros AEEs. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de uma variedade de células tumorais. Como com todos os fatores de crescimento, existe a preocupação se os AEEs podem estimular o crescimento de qualquer tipo de neoplasia. Dois ensaios clínicos controlados onde foram administradas epoetinas a doentes com várias neoplasias, incluindo a neoplasia da cabeça e pescoço e a neoplasia da mama, revelaram um aumento inexplicado da mortalidade.

MIRCERA não está aprovado no tratamento da anemia em doentes com cancro.

A segurança e eficácia da terapêutica com MIRCERA não foram estabelecidas em doentes com hemoglobinopatias, convulsões, hemorragia ou história recente de hemorragia necessitando de transfusão ou níveis de plaquetas superiores a  $500 \times 10^9/l$ . Por conseguinte, recomenda-se precaução nestes doentes.

A utilização indevida de MIRCERA por indivíduos saudáveis pode originar um aumento excessivo da hemoglobina, que pode estar associado a complicações cardiovasculares potencialmente fatais.

Rastreabilidade de MIRCERA: De modo a melhorar a rastreabilidade dos agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs), o nome comercial do AEE administrado deve ser claramente registado (ou mencionado) no processo do doente.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não existe evidência que MIRCERA altere o metabolismo de outros medicamentos.

#### 4.6 Fertilidade, g ravidez e aleitamento

##### Gravidez:

Não existem dados sobre a utilização de MIRCERA em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal, mas indicam uma redução reversível no peso do feto, relacionada com a classe (ver secção 5.3). Recomenda-se precaução na prescrição a mulheres grávidas.

##### Lactação:

Não se sabe se a metoxi polietilenoglicol-epoetina beta é excretada no leite humano. Um estudo em animais demonstrou a excreção da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta no leite materno. A decisão de continuar ou descontinuar a amamentação ou de continuar ou descontinuar a terapêutica com MIRCERA deve ter em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com MIRCERA para a mulher.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de MIRCERA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A base de dados de segurança dos ensaios clínicos abrangeu 3.042 doentes com DRC, incluindo 1.939 doentes tratados com MIRCERA e 1.103 doentes tratados com outro AEE. Prevê-se a ocorrência de reacções adversas em aproximadamente 6% dos doentes tratados com MIRCERA. A reacção adversa notificada mais frequentemente foi a hipertensão (frequente).

A frequência é definida como se segue:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Reacções adversas atribuíveis ao tratamento com MIRCERA nos ensaios clínicos controlados em doentes com DRC**

Classe de sistema de órgão	Frequência	Reacção adversa
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Cefaleias
Doenças do sistema nervoso	Raros	Encefalopatia hipertensiva
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Erupção cutânea máculopapulosa
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Trombose do acesso vascular
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
Vasculopatias	Raros	Afrontamentos
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade

Todos os outros acontecimentos atribuíveis a MIRCERA foram notificados raramente e a maioria destes foram de gravidade ligeira a moderada. Estes efeitos foram consistentes com as co-morbilidades conhecidas para a população.

Nos ensaios clínicos, durante o tratamento com MIRCERA observou-se uma ligeira diminuição do número de plaquetas, que se manteve dentro do intervalo normal. Em 7% dos doentes tratados com MIRCERA e em 4% dos doentes tratados com outros AEEs foi observado um número de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9/l$ .

Os dados de estudos clínicos controlados com epoetina alfa ou darbepoetina alfa notificaram a incidência de acidente vascular cerebral como frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

##### Experiência pós-comercialização

Foram notificadas espontaneamente com frequência desconhecida reacções de hypersensibilidade, incluindo casos de reacção anafiláctica.

Tal como com outros agentes estimuladores da eritropoiese, foram notificados casos de trombose, incluindo embolismo pulmonar, no período pós-comercialização, com frequência desconhecida (ver secção 4.4).

Foram notificados espontaneamente com frequência desconhecida casos de trombocitopenia.

Aplasia eritróide pura (AEP), mediada por anticorpos anti-eritropoietina neutralizantes, com frequência desconhecida. Se for diagnosticada AEP, a terapêutica com MIRCERA deve ser descontinuada e os doentes não devem ser transferidos para outra proteína eritropoética recombinante (ver secção 4.4).

#### 4.9 Sobredosagem

O intervalo terapêutico de MIRCERA é amplo. No início do tratamento deve ser considerada a resposta individual. A sobredosagem pode resultar em manifestações exageradas do efeito farmacodinâmico, por exemplo eritropoiese excessiva. O tratamento com MIRCERA deve ser

temporariamente descontinuado, em caso de níveis de hemoglobina excessivos (ver secção 4.2). Pode ser realizada uma flebotomia se esta for clinicamente indicada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações antianémicas, código ATC: B03XA03

A metoxi polietilenoglicol-epoetina beta, a substância activa de MIRCERA, é um activador contínuo do receptor da eritropoietina, apresentando uma actividade diferenciada ao nível do receptor, que se caracteriza pela associação mais lenta ao receptor e a dissociação mais rápida e pela actividade específica reduzida, *in vitro*, com a actividade e tempo de semi-vida aumentados, *in vivo*, em contraste com a eritropoietina. A massa molecular média é de aproximadamente 60 kDa, da qual a porção proteica e a parte de hidratos de carbono constituem aproximadamente 30 kDa, cada uma.

MIRCERA estimula a eritropoiese pela interacção com o receptor da eritropoietina das células progenitoras da medula óssea. Sendo o principal factor de crescimento do desenvolvimento eritrocitário, a hormona eritropoietina natural é produzida pelo rim e libertada na circulação sanguínea, em resposta à hipoxia. Ao responder à hipoxia, a hormona eritropoietina natural interage com as células progenitoras eritrocitárias aumentando a produção de eritrocitos.

Os resultados dos ensaios clínicos de correcção com doentes tratados uma vez de duas em duas semanas e uma vez de quatro em quatro semanas demonstraram que no final do período de correcção, a taxa de resposta da hemoglobina no grupo do MIRCERA foi elevada e comparável ao grupo do comparador. A mediana do tempo de resposta foi de 43 dias no grupo do MIRCERA e de 29 dias no grupo do comparador, com aumentos de hemoglobina de 0,2 g/dl/semana e 0,3 g/dl/semana, respectivamente, nas primeiras 6 semanas.

Foram realizados quatro ensaios clínicos controlados e aleatorizados, em doentes submetidos a diálise tratados com darbepoetina alfa ou epoetina na altura do recrutamento. Os doentes foram aleatorizados para continuarem o tratamento que realizavam na altura do recrutamento ou mudarem a terapêutica para MIRCERA, com o objectivo de manterem os valores de hemoglobina estáveis. No período de avaliação (semana 29-36), o valor médio e mediano da hemoglobina foi virtualmente idêntico ao valor da hemoglobina basal, nos doentes tratados com MIRCERA.

Num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo que envolveu 4 038 doentes com doença renal crónica não submetidos a diálise com diabetes tipo 2 e níveis de hemoglobina  $\leq 11$  g/dl, os doentes receberam tratamento com darbepoetina alfa até atingirem níveis alvo de hemoglobina de 13 g/dl ou placebo (ver secção 4.4). Este estudo clínico não atingiu nem o objectivo primário de demonstrar uma redução do risco da mortalidade por todas as causas, nem o risco de morbidade cardiovascular ou doença renal de fase terminal (DRFT). A análise dos componentes individuais dos objectivos compostos demonstraram a seguinte estimativa de taxa de risco (HR) (IC 95%): morte 1,05 (0,92, 1,21), acidente vascular cerebral 1,92 (1,38, 2,68), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) 0,89 (0,74, 1,08), enfarte do miocárdio (EM) 0,96 (0,75, 1,23), hospitalização por isquemia miocárdica 0,84 (0,55, 1,27), DRT 1,02 (0,87, 1,18).

A eritropoietina é um factor de crescimento que estimula principalmente a produção de eritócitos. Os receptores da eritropoietina podem ser expressos na superfície de várias células tumorais.

A sobrevivência e a progressão do tumor foram estudadas em cinco ensaios clínicos controlados, de grandes dimensões, envolvendo um total de 2 883 doentes. Destes ensaios clínicos, quatro eram ensaios em dupla ocultação, controlados com placebo e um era um ensaio aberto. Dois ensaios recrutaram doentes a receber tratamento com quimioterapia. A concentração alvo da hemoglobina em dois ensaios foi de  $>13$  g/dl; nos restantes três ensaios foi de 12-14 g/dl. No ensaio clínico aberto, não se verificou diferença na sobrevivência global entre os doentes tratados com eritropoietina humana

recombinante e o controlo. Nos quatro ensaios clínicos controlados com placebo, a taxa de risco da sobrevivência global variou entre 1,25 e 2,47 favorável aos controlos. Estes ensaios clínicos evidenciaram um excesso de mortalidade, consistente, não explicado e estatisticamente significativo, nos doentes com anemia associada a vários cânceres comuns, que receberam eritropoietina humana recombinante em comparação com os controlos. O resultado da sobrevivência global nos ensaios clínicos não pôde ser explicado de forma satisfatória pela diferença na incidência de trombose e complicações relacionadas, entre os doentes que receberam eritropoietina humana recombinante e os doentes no grupo controlo.

Uma análise dos dados a nível do doente foi realizada em mais de 13 900 doentes com cancro (quimio-, radio-, quimioradio-, ou sem terapia) que participaram em 53 ensaios clínicos controlados envolvendo várias epoetinas. A meta-análise dos dados de sobrevivência global estimou uma taxa de risco de 1,06 favorável aos controlos (IC 95%: 1,00, 1,12; 53 ensaios e 13 933 doentes) e nos doentes com cancro tratados com quimioterapia, a taxa de risco da sobrevivência global foi de 1,04 (IC 95%: 0,97, 1,11; 38 ensaios e 10 441 doentes). As meta-análises também indicaram de forma consistente um significativo aumento do risco relativo de acontecimentos tromboembólicos em doentes com cancro tratados com eritropoietina humana recombinante (ver secção 4.4). MIRCERA não está aprovado no tratamento de doentes com anemia induzida por quimioterapia (ver secção 4.1). Nenhum doente tratado com MIRCERA foi incluído nesta análise de dados.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta foi estudada em voluntários saudáveis e em doentes anémicos com DRC, incluindo doentes em diálise e não submetidos a diálise.

Após a administração subcutânea a doentes com DRC não submetidos a diálise, as concentrações séricas máximas da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta foram observadas 95 horas (valor mediano) após a administração. A biodisponibilidade absoluta da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta foi de 54%, após a administração subcutânea. O tempo de semi-vida de eliminação terminal observado em doentes com DRC não submetidos a diálise foi de 142 horas.

Após a administração subcutânea a doentes com DRC em diálise, as concentrações séricas máximas da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta foram observadas 72 horas (valor mediano) após a administração. A biodisponibilidade absoluta da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta foi de 62% e o tempo de semi-vida de eliminação terminal foi de 139 horas após a administração subcutânea a doentes com DRC submetidos a diálise.

Após a administração intravenosa a doentes com DRC submetidos a diálise, a depuração sistémica total foi de 0,494 ml/h por Kg. O tempo de semi-vida de eliminação foi de 134 horas após a administração intravenosa da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta.

A comparação das concentrações séricas da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta avaliadas antes e após a hemodiálise, em 41 doentes com DRC, demonstrou que a hemodiálise não tem efeito na farmacocinética do medicamento.

Uma análise em 126 doentes com DRC demonstrou não existirem diferenças na farmacocinética entre os doentes em diálise e os doentes não submetidos a diálise.

Num estudo de dose única, a farmacocinética da metoxi polietilenoglicol-epoetina beta, após administração por via intravenosa, foi similar nos doentes com disfunção hepática grave e nos indivíduos saudáveis (ver secção 4.2).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o homem, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança cardiovascular, toxicidade de dose reiterada e toxicidade reprodutiva.

O potencial carcinogénico da metoxi polietilénoglicol-epoetina beta não foi avaliado em estudos de longa duração em animais. *In vitro*, não induziu uma resposta proliferativa em linhagens celulares tumorais não hematológicas. Num estudo de toxicidade no rato, com a duração de 6 meses, não se observaram respostas tumorogénicas ou mitogénicas inesperadas em tecidos não hematológicos. Adicionalmente, utilizando um painel de tecidos humanos, *in vitro*, apenas se observou a ligação da metoxi polietilénoglicol-epoetina beta às células alvo (células progenitoras da medula óssea). No rato não se observou a passagem significativa da metoxi polietilénoglicol-epoetina beta através da placenta e os estudos em animais não indicam efeitos nefastos na gravidez, desenvolvimento embrionário, parto ou desenvolvimento pós-natal. No entanto, verificou-se a redução reversível do peso do feto e a diminuição do aumento do peso corporal pós-natal do recém nascido, relacionadas com a classe, nas doses que causaram efeitos farmacodinâmicos exagerados na mãe. O desenvolvimento físico, cognitivo ou sexual da descendência de mães a receber metoxi polietilénoglicol-epoetina beta durante a gestação e a lactação não foram afectados. O desempenho reprodutivo, a fertilidade e os parâmetros de avaliação do esperma não foram afectados quando a metoxi polietilénoglicol-epoetina beta foi administrada, por via subcutânea, a ratos machos e fêmeas, antes e durante o acasalamento.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Sódio, dihidrogênio fosfato mono-hidratado  
Sódio, sulfato anidro  
Manitol (E421)  
Metionina  
Poloxâmero 188  
Água para preparações injetáveis

### 6.2. Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3. Prazo de validade

3 anos

### 6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

O utilizador final pode retirar o medicamento do frigorífico e armazená-lo a temperatura ambiente não superior a 30°C, por um período único de 1 mês. Uma vez retirado do frigorífico, o medicamento deve ser utilizado nesse período.

### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia (de vidro do tipo I), com um êmbolo rolha laminado (material de borracha bromobutilo), tampa (material de borracha bromobutilo) e uma agulha 27G1/2.

Embalagem com 1 seringa.

Embalagem múltipla contendo 3 x 1 seringas pré-cheias embaladas individualmente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa pré-cheia está pronta a ser utilizada. A seringa pré-cheia esterilizada não contém qualquer conservante e destina-se a uma administração única. Deve ser apenas administrada uma dose por seringa. Apenas as soluções límpidas, incolores e ligeiramente amareladas e isentas de partículas visíveis devem ser injectadas.

Não agitar.

Deixar que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente antes da injeção.

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/400/008-013  
EU/1/07/400/017-024

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

20 de Julho de 2007

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

20 de Outubro de 2011

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>