

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 30 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 50 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 75 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 100 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 120 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 150 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 200 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 250 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.
MIRCERA 360 microgrammes/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Une seringue préremplie contient 30 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 100 microgrammes/ml.

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

Une seringue préremplie contient 50 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 167 microgrammes/ml.

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

Une seringue préremplie contient 75 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 250 microgrammes/ml.

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

Une seringue préremplie contient 100 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 333 microgrammes/ml.

MIRCERA 120 microgrammes/0,3 ml solution injectable en seringue préremplie.

Une seringue préremplie contient 120 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 400 microgrammes/ml.

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

Une seringue préremplie contient 150 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 500 microgrammes/ml.

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

Une seringue préremplie contient 200 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 667 microgrammes/ml.

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

Une seringue préremplie contient 250 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta* soit une concentration de 833 microgrammes/ml.

MIRCERA 360 microgrammes/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie.

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 en seringue préremplie.
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) chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans lors du passage depuis un autre Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) après stabilisation de leur taux d'hémoglobine par l'ASE précédent (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Traitement de l'anémie symptomatique de l'insuffisance rénale chronique

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. Le traitement 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.

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) chez les patients adultes et 1 g/dl (0,62 mmol/l) chez les patients pédiatriques 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 efficace la plus faible approuvée du traitement est utilisée pour permettre un contrôle satisfaisant des symptômes de l'anémie, tout en maintenant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 12 g/dl (7,45 mmol/l).

La prudence s'impose lors de l'escalade de dose du traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine au traitement, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les deux semaines jusqu'à sa stabilisation, puis périodiquement par la suite (voir rubrique 4.4).

Patients adultes 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 seule 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 seule 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 du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta une fois par mois à une dose double de celle précédemment administrée une fois toutes les deux semaines.

Patients adultes en cours de traitement par un ASE :

Les patients en cours de traitement par un ASE peuvent passer au méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta administré une fois par mois par une seule 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 méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta chez les patients adultes recevant actuellement un ASE

Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)	Dose hebdomadaire précédente intraveineuse ou sous-cutanée d'epoetin (UI/semaine)	Dose mensuelle intraveineuse ou sous-cutanée de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta (microgrammes/une fois par mois)
< 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 sont recommandées chez ces patients.

Patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans actuellement traités par un ASE :

Les patients pédiatriques dont le taux d'hémoglobine a été stabilisé par un traitement avec un ASE peuvent passer au méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta administré une fois toutes les 4 semaines en injection IV ou SC tout en gardant la même voie d'administration. La dose initiale du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta est calculée sur la base de la dose hebdomadaire totale d'ASE au moment de la conversion (Tableau 2).

Tableau 2 : Doses initiales de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta pour les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans recevant actuellement un ASE

Dose hebdomadaire de darbepoétin alfa (microgrammes/semaine)	Dose hebdomadaire d'époétin (UI/semaine)	Dose toutes les 4 semaines de méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta (microgrammes)
9 - < 12	2 000 - < 2 700	30
12 - < 15	2 700 - < 3 500	50
15 - < 24	3 500 - < 5 500	75
24 - < 30	5 500 - < 6 500	100
30 - < 35	6 500 - < 8 000	120
35 - < 47	8 000 - < 10 000	150
47 - < 60	10 000 - < 13 000	200
60 - < 90	13 000 - < 20 000	250
≥ 90	≥ 20 000	360

Les seringues pré-remplies ne sont pas conçues pour l'administration de doses partielles. En raison des dosages disponibles en seringue préremplie, les patients pédiatriques ayant une dose d'ASE < 9 microgrammes/semaine (darbépoétine alfa) ou < 2000 UI/semaine d'époétine ne doivent pas passer au méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta.

Si une adaptation de la dose est nécessaire afin de maintenir la concentration d'hémoglobine cible au-dessus de 10 g/dl, la dose toutes les 4 semaines peut être ajustée d'environ 25 %.

Si l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure à 1 g/dl (0,62 mmol/l) en 4 semaines ou si le taux d'hémoglobine augmente et approche 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta doit être réduite d'environ 25%.

Si le taux d'hémoglobine continue d'augmenter après la réduction de la dose, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine commence à diminuer, moment auquel le traitement doit être repris à une dose environ 25 % inférieure à la dose précédemment administrée.

Les ajustements de doses ne doivent pas être fait plus souvent qu'une fois toutes les 4 semaines.

Interruption du traitement

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

Omission d'une dose

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières

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).

Population âgée

Lors des études cliniques, 24% des patients traités par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta 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.

Mode d'administration

Le traitement doit être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse. Il peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, le bras ou la cuisse. Ces trois sites d'injection sont équivalents. Pour plus d'instructions sur l'administration de ce médicament, se reporter à la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique 6.1).
Hypertension artérielle non contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La tolérance et l'efficacité d'un traitement par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta dans d'autres indications, notamment l'anémie des patients atteints de cancer, n'a pas été établie.

La prudence s'impose lors de l'escalade de dose du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique car des doses cumulées élevées d'époétines peuvent être associées à un risque accru de mortalité, d'évènements graves cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Chez les patients présentant une réponse faible du taux d'hémoglobine aux époétines, d'autres facteurs expliquant la faible réponse devront être envisagés (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Population pédiatrique:

Les patients pédiatriques, en particulier les enfants de moins de 1 an, doivent être évalués attentivement et le taux d'hémoglobine doit être stabilisé avant de changer de traitement par ASE. Après changement d'ASE, il est recommandé de surveiller le taux d'hémoglobine toutes les 4 semaines.

Si la dose d'ASE est actuellement < 9 microgrammes/semaine de darbépoétine alfa ou < 2000 UI/semaine d'époétine, le patient ne doit pas changer de traitement pour du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta, car la dose la plus faible en seringue pré-remplie disponible est de 30 microgrammes. L'administration de doses partielles avec des seringues pré-remplies n'est pas recommandée.

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 doit conduire rapidement à en rechercher les causes. Des carences en fer, en acide folique ou en vitamine B₁₂ 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 doit être prise en compte dans le cadre de l'évaluation. 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 du traitement doit être impérativement arrêtée et le patient ne doit pas recevoir un autre ASE.

Les médecins peuvent demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de tester ou de re-tester les échantillons de sérum dans un laboratoire de référence pour les cas suspectés ou confirmés d'érythroblastopénie due aux anticorps anti-érythropoïétine ou pour les cas de perte d'efficacité inexplicée du traitement (par exemple une perte d'efficacité observée cliniquement par une anémie sévère et un faible taux de réticulocytes).

Des cas d'érythroblastopénie dus à des anticorps anti-érythropoïétine ont été rapportés lors de traitement par tous les ASE, dont le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta 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.

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

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine (voir rubrique 4.8). Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou le syndrome de Lyell en raison de l'utilisation du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base d'ASE chez ce patient.

Taux d'hémoglobine : chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux d'hémoglobine 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 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.

La tolérance et l'efficacité du traitement 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.

Effets sur la croissance tumorale : le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta, 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 inexplicée de la mortalité a été observée.

Un usage détourné du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta chez des sujets sains peut entraîner une augmentation excessive du taux d'hémoglobine. Ceci peut être associé à des complications cardiovasculaires mettant en jeu le pronostic vital.

Traçabilité : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta 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). Le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte.

Allaitement

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

Fécondité

Aucune altération de la fécondité n'a été mise en évidence dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

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

Le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta 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

(a) Résumé du profil de tolérance

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

(b) Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 3 sont listés par système organe-classe MedDRA et fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : 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 3 : Effets indésirables attribués au méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta chez des patients adultes atteints d'une IRC

Les effets indésirables observés après commercialisation sont marqués (*).

Système Organe Classe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombocytopénie*
	Fréquence indéterminée	Erythroblastopénie*
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique*
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Céphalées
	Rare	Encéphalopathie hypertensive
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose*
	Rare	Bouffée de chaleur
	Rare	Embolie pulmonaire*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Eruption maculo-papuleuse
	Fréquence indéterminée	Syndrôme de Stevens-Johnson/ nécrolyse épidermique toxique*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Thrombose du site d'abord vasculaire

(c) Description d'effets indésirables particuliers

Patients adultes

Des cas de thrombocytopénie ont été rapportés depuis la commercialisation. Une légère diminution du taux de plaquettes demeurant dans les limites de la normale a été observée au cours des études cliniques.

Un taux de plaquettes inférieur à $100 \times 10^9/l$ a été observé chez 7 % des patients adultes traités par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta et 4 % des patients adultes recevant un autre ASE au cours du développement clinique. Lors d'une étude de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché avec une exposition prolongée au traitement allant jusqu'à 8,4 ans, des taux de plaquettes initiaux inférieurs à $100 \times 10^9/l$ ont été observés chez 2,1 % des patients adultes traités par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta et chez 2,4 % des patients adultes recevant un autre ASE. Lors de

cette étude, des taux de plaquettes inférieurs à $100 \times 10^9/l$ ont été observés chaque année chez 1,5 % à 3,0 % des patients adultes traités par le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta et chez 1,6 % à 2,5 % des patients adultes recevant un autre ASE.

Les données d'un essai clinique contrôlé mené avec l'époétine alfa ou la darbépoétine alfa ont rapporté une incidence fréquente d'accidents vasculaires cérébraux. Une étude de tolérance après l'autorisation de mise sur le marché a montré que l'incidence des accidents vasculaires cérébraux entre le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta (6,3 %) et les groupes recevant les ASE de référence (époétine alfa, darbépoétine alfa et époétine bêta) (7 %) était similaire.

Comme avec les autres ASEs, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).

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 le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta doit être interrompu, et un traitement par une autre érythropoïétine recombinante ne doit pas être instauré (voir rubrique 4.4).

Patients pédiatriques

Dans les deux études pédiatriques, la population pédiatrique étudiée comprend un total de 104 patients, parmi lesquels 12 étaient âgés de moins de 5 ans, 36 étaient âgés de 5 à 11 ans et 56 étaient âgés de 12 à 17 ans. Le profil de sécurité du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta dans la population pédiatrique incluse dans ces deux études était globalement cohérent avec celui connu chez la population adulte, sur la base d'une faible exposition des patients dans ces études (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration- voir [Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique du méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta 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 le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta 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

Mécanisme d'action

Le méthoxy polyéthylène glycol-époétin beta stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. 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.

Effets pharmacodynamiques

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.

Efficacité et tolérance cliniques

Population adulte

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 méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta 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 méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta 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'epoetin à l'inclusion. Les patients ont été randomisés avec poursuite du traitement lors de l'inclusion ou substitution par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta 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 méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta 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 ≤ 11 g/dl, les patients recevaient soit un traitement par darbepoetin 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).

Des analyses post-hoc poolées d'études cliniques réalisées avec les ASEs ont été conduites chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (dialysés, non dialysés, chez des patients diabétiques et non-diabétiques). Une tendance à l'augmentation des risques estimés de mortalité toutes causes, d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires a été observée en association à des doses cumulées d'ASE plus importantes, indépendamment du statut diabétique ou dialysé, (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 (IC 95%: 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 (IC 95% : 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). Aucun patient traité par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ne faisait partie de cette analyse.

Le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta n'est pas indiqué pour le traitement de patients atteints d'anémie induite par la chimiothérapie (voir rubriques 4.1 et 4.4).

Population pédiatrique

Deux études ont été conduites chez les populations pédiatriques. Une étude avec une administration intraveineuse (IV) et une autre étude avec une administration sous-cutanée (SC) du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta.

L'étude utilisant l'administration IV était une étude de phase II, de détermination de la dose, en ouvert, à un seul bras, multicentrique, à doses multiples (NH19707) menée chez 64 patients pédiatriques (âgés de 5 à 17 ans) atteints d'IRC sous hémodialyse, afin d'évaluer deux facteurs de conversion (groupe 1 et groupe 2) afin de passer du traitement d'entretien en IV (époétine alfa/bêta ou darbépoétine alfa) au méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta, administré en IV une fois toutes les 4 semaines pendant 20 semaines. L'efficacité a été évaluée sur la base de la variation de la concentration d'hémoglobine (g/dl) entre l'inclusion et les périodes d'évaluation. La variation moyenne ajustée du taux d'hémoglobine entre le début de l'étude et la période d'évaluation dans le groupe 1 était de -0,74 g/dl [IC à 95 % : -1,32 à -0,16] et dans le groupe 2 elle était de -0,09 g/dl [IC à 95 % : -0,45 à 0,26], 58 % et 75 % des patients ont maintenu le taux d'hémoglobine à ± 1 g/dl du taux initial et 75 % and 81 % ont maintenu le taux d'hémoglobine à ± 10 -12 g/dl respectivement dans le groupe 1 et le groupe 2. Les analyses en sous-groupes par tranches d'âge (5-11 ans et 12-17 ans) étaient cohérentes avec les observations dans la population globale. Les patients qui ont terminé les 20 semaines de traitement de base, qui ont maintenu leur taux d'hémoglobine de manière adéquate étaient éligibles pour entrer dans une période d'extension optionnelle de sécurité de 52 semaines avec la même fréquence d'administration.

L'étude utilisant l'administration SC était une seconde étude de phase II, de recherche de dose, en ouvert, à un seul bras (NH19708) chez 40 patients pédiatriques (âgés de 3 mois à 17 ans) atteints d'IRC sous dialyse, ou pas encore sous dialyse afin d'évaluer le facteur de conversion utilisé dans le groupe 2 de l'étude IV, afin de passer du traitement d'entretien en SC par époétine alfa/bêta ou darbépoétine alfa au méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta administré en SC une fois toutes les 4 semaines pendant 20 semaines. De même, dans cette étude, le critère principal d'efficacité était la variation de la concentration d'hémoglobine (g/dl) entre l'inclusion et les périodes d'évaluation. La variation moyenne du taux d'hémoglobine pendant la période d'évaluation était de 0,48 g/dl [IC à 95 % : 0,15 à 0,82], ce qui était dans les limites d'équivalence de -1 à +1 g/dl. Les résultats de la variation moyenne du taux d'hémoglobine par tranche d'âge (< 5 ans, 5-11 ans, ≥ 12 ans) étaient cohérents avec les résultats du critère d'évaluation primaire pendant la période d'évaluation. Les patients qui ont terminé les 20 semaines de traitement de base, qui ont maintenu leur taux d'hémoglobine de manière adéquate étaient éligibles pour entrer dans une période d'extension optionnelle de sécurité de 24 semaines avec la même fréquence d'administration.

Dans les deux études, les valeurs moyennes d'hémoglobine sont restées entre 10 et 12 g/dl pendant toute la période d'évaluation et la période d'extension de sécurité pour la majorité des patients. Le profil de sécurité observé chez les patients pédiatriques dans les deux études était cohérent avec le profil de sécurité observé chez les adultes (voir rubrique 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Population adulte

La pharmacocinétique du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin 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-epoetin 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).

Population pédiatrique

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données de 103 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 17 ans, pesant entre 7 et 90 kg et 524 patients adultes. Les patients pédiatriques ont reçu du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta en IV (tous sous hémodialyse) ou en SC (sous dialyse péritonéale, hémodialyse ou pas encore sous dialyse). La clairance et le volume de distribution ont augmenté avec le poids corporel, et le volume de distribution avec l'âge. Les concentrations sériques maximales et minimales de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta observés les patients pédiatriques, collectées lorsque leurs taux d'hémoglobine se sont stabilisés, étaient comparables à celles observées chez les adultes pour les deux voies d'administration, IV et SC.

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 pré-remplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston laminé (en caoutchouc bromobutyl) et d'un protège-embout (en caoutchouc bromobutyl) et une aiguille 27G1/2.

Les seringues pré-remplies de 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200 et 250 microgrammes contiennent 0,3 ml de solution.

La seringue pré-remplie de 360 microgrammes contient 0,6 ml de solution.

Les seringues pré-remplies de 30, 50, 75 microgrammes sont disponibles en boîte de 1 ou 3 seringue(s) pré-remplie(s).

Les seringues pré-remplies de 100, 120, 150, 200, 250 et 360 microgrammes sont disponibles en boîte de 1 seringue pré-remplie.

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. Les seringues pré-remplies ne sont pas conçues pour l'administration de doses partielles. 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 MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) d'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/400/008
EU/1/07/400/009
EU/1/07/400/010
EU/1/07/400/011
EU/1/07/400/012
EU/1/07/400/013
EU/1/07/400/017
EU/1/07/400/020
EU/1/07/400/021
EU/1/07/400/022
EU/1/07/400/023
EU/1/07/400/024

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

Date de première autorisation : 20 juillet 2007

Date de renouvellement : 15 mai 2012

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**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Roche Diagnostics GmbH
Werk Penzberg
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots pour les seringues préremplies

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie 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. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

Chaque boîte contient trois seringues préremplies de 0,3 ml et trois aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

Ne pas agiter

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/400/008
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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie 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. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

Chaque boîte contient trois seringues préremplies de 0,3 ml et trois aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/400/009
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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

75 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie de 100 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 100 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 100 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

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
Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie de 150 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 150 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 150 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

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
Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

150 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie de 200 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 200 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 200 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

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
Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

200 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie de 250 microgrammes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIRCERA 250 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue préremplie contient 250 microgrammes de méthoxy polyéthylène glycol-époetin beta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Phosphate monosodique monohydraté, sulfate de sodium, mannitol (E421), méthionine, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

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
Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

250 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie 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. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Chaque boîte contient une seringue préremplie de 0,3 ml et une aiguille

Chaque boîte contient trois seringues préremplies de 0,3 ml et trois aiguilles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée ou intraveineuse

Lire la notice avant utilisation

Ne pas agiter

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/400/017
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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie 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. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

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
Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

120 µg/0,3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR - seringue préremplie 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. Se reporter à la notice pour plus d'informations.

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
Ne pas agiter

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**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

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

360 µg/0,6 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

MIRCERA

30 microgrammes/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie
50 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 car elle contient des informations importantes pour vous.

- 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 d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

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. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que MIRCERA et dans quel cas est-il utilisé

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 indiqué pour traiter uniquement l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique chez les patients adultes et les patients pédiatriques (âgés de 3 mois à moins de 18 ans) bénéficiant d'un traitement d'entretien par un Agent Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) après que leur taux d'hémoglobine ait été stabilisé par rapport à l'ASE précédent.

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.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser MIRCERA

N'utilisez jamais MIRCERA

- si vous êtes allergique à la méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une hypertension artérielle qui ne peut pas être contrôlée

Mises en garde et précautions

La tolérance et l'efficacité d'un traitement par MIRCERA dans d'autres indications, notamment l'anémie des patients atteints de cancer, n'a pas été établie.

La tolérance et l'efficacité du traitement par MIRCERA chez les patients pédiatriques ont été établies uniquement chez les patients dont le taux d'hémoglobine a été préalablement stabilisé par un traitement avec un ASE.

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 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.
- 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

- Si vous êtes atteint d'insuffisance rénale chronique, et en particulier si vous ne répondez pas de manière satisfaisante au traitement par MIRCERA, votre médecin vérifiera votre dose de MIRCERA car l'augmentation répétée de la dose de MIRCERA alors que vous ne répondez pas au traitement peut augmenter le risque d'avoir un problème au niveau du cœur ou des vaisseaux sanguins et pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès.
- 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

MIRCERA peut être utilisé pour le traitement des enfants et des adolescents, âgés de 3 mois à moins de 18 ans, avec une anémie associée à une maladie rénale chronique. Ils doivent être stabilisés avec un traitement d'entretien par un ASE avant de passer à MIRCERA et peuvent ou non être sous dialyse. Contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament si vous, ou votre enfant, avez moins de 18 ans.

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.

Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine.

Le SSJ/le syndrome de Lyell peuvent se manifester initialement au niveau du tronc, sous forme de taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales. Des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et gonflés) peuvent également apparaître. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal. Elles peuvent évoluer en un décollement cutané généralisé et en complications engageant le pronostic vital.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou un autre de ces symptômes, arrêtez de prendre Mircera et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical.

Prise d'autres médicaments et MIRCERA

Si vous prenez ou avez pris récemment ou si vous pouvez être amené à prendre un autre médicament, 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, allaitement et fécondité

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 débiter 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.

Aucune altération de la fécondité n'a été mise en évidence chez l'animal avec MIRCERA. Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

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

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Votre médecin utilisera la plus faible dose efficace afin de contrôler les symptômes de votre anémie.

Si vous ne répondez pas correctement au traitement par MIRCERA, votre médecin vérifiera votre dose et vous informera si vous avez besoin d'une modification de posologie de MIRCERA.

Le traitement par MIRCERA doit toujours débiter sous la surveillance d'un professionnel de santé. Les injections suivantes peuvent être effectuées par un professionnel de santé ou par vous-même, si vous êtes un adulte, après avoir suivi une formation. Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas s'injecter seul MIRCERA, l'administration doit être réalisée par un professionnel de santé ou un adulte formé pour donner ces soins (suivre les instructions à la fin de cette notice sur comment utiliser la seringue préremplie de MIRCERA afin de réaliser votre injection par vous-même ou une autre personne).

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 êtes un adulte et 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 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 indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence d'éventuels effets indésirables est listée ci-dessous.

Effet indésirable fréquent (qui peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : hypertension (élévation de la pression artérielle).

Effets indésirables peu fréquents (qui peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- maux de tête
- thrombose du site d'abord vasculaire (caillots sanguins dans votre dispositif d'abord pour dialyse)
- thrombocytopénie
- thrombose

Effets indésirables rares (qui peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- 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'une confusion, des troubles de la parole des crises d'épilepsie ou des convulsions).
- embolie pulmonaire.
- 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.

Au cours des études cliniques, des patients ont présenté une légère diminution de leur taux de plaquettes. Depuis la commercialisation, il a été signalé des taux de plaquettes au-dessous de la limite inférieure de la normale (thrombocytopénie).

Des réactions d'hypersensibilité, dont des cas de réaction anaphylactique et des éruptions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Elles peuvent apparaître au niveau du tronc sous forme de taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, être accompagnées d'un décollement cutané, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal. Si vous développez ces symptômes, arrêtez d'utiliser Mircera et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical. Voir également rubrique 2.

Comme avec les autres ASEs, des cas de thrombose, y compris des embolies pulmonaires, ont été rapportés depuis la commercialisation.

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 ASEs, dont MIRCERA.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V*](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver MIRCERA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament 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 de ce 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 d'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.

La solution ne doit être injectée que si elle est transparente, incolore à jaune pâle et dépourvue de particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient MIRCERA

- La substance active est la méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta. Une seringue préremplie contient :
30, 50, 75, 100, 120, 150, 200 ou 250 microgrammes dans 0,3 ml et 360 microgrammes dans 0,6 ml.
- 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 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. Les seringues pré-remplies ne sont pas conçues pour l'administration de doses partielles. MIRCERA est disponible en boîte de 1 pour tous les dosages et en boîte de 3 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals IA/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

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

Seringue préremplie de MIRCERA Mode d'emploi

Les instructions suivantes expliquent comment utiliser la seringue préremplie de MIRCERA afin de réaliser votre injection par vous-même ou une autre personne.

Il est important de lire et de respecter ces instructions pour utiliser la seringue préremplie correctement et en toute sécurité.

Ne tentez pas de vous faire une injection tant que vous n'êtes pas certain(e) d'avoir compris comment utiliser la seringue préremplie, en cas de doute, contactez un professionnel de santé. Les enfants et adolescents de moins de 18 ans **ne doivent pas** s'injecter seul MIRCERA, l'administration doit être réalisée par un professionnel de santé ou un adulte formé pour donner ces soins.

Veillez toujours suivre toutes les instructions de ce mode d'emploi car elles peuvent différer de votre expérience. Ces instructions contribueront à éviter des erreurs de traitements, ou des risques tels qu'une blessure par piqûre d'aiguille ou d'une activation précoce du dispositif de sécurité de l'aiguille, ou des problèmes liés à la fixation de l'aiguille.

INFORMATIONS IMPORTANTES

- Utilisez la seringue préremplie de MIRCERA uniquement si le médicament vous a été prescrit.
- Lisez le conditionnement et assurez-vous que la dose correspond à celle prescrite par votre médecin.
- **N'utilisez pas** MIRCERA si la seringue, l'aiguille, la boîte ou l'étui en plastique contenant la seringue semble avoir été endommagé.
- L'aiguille est fragile ; manipulez-la avec précaution.
- **Ne touchez pas** aux protections d'activation (voir figure A) car cela pourrait endommager la seringue et la rendre inutilisable.
- **N'utilisez pas** la seringue si son contenu est trouble ou contient des particules.
- Ne tentez en aucun cas de démonter la seringue.
- Ne tirez pas sur le piston de la seringue et ne la tenez pas par le piston.
- **Ne retirez pas** la gaine protectrice de l'aiguille avant d'être prêt(e) à effectuer l'injection.
- **N'avalez pas** le médicament contenu dans la seringue.
- **Ne faites pas** l'injection à travers vos vêtements.
- **Ne réutilisez ou ne restérilisez pas** la seringue ou l'aiguille.
- Les seringues pré-remplies ne sont pas conçues pour l'administration de doses partielles.
- Conservez seringue, aiguille et matériel hors de la portée des enfants.

STOCKAGE

Conservez la seringue préremplie, l'aiguille et le collecteur résistant à l'épreuve des perforations ou récipient adapté aux objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.

Conservez la seringue et l'aiguille dans leur boîte d'origine jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être utilisées.

Conservez toujours la seringue et l'aiguille au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Ne congelez pas le médicament et conservez-le, ainsi que l'aiguille, à l'abri de la lumière. Conservez la seringue et l'aiguille à l'abri de l'humidité.

MATERIEL INCLUS DANS L'EMBALLAGE (Figure A) :

- Une seringue préremplie de MIRCERA
- Une aiguille d'injection

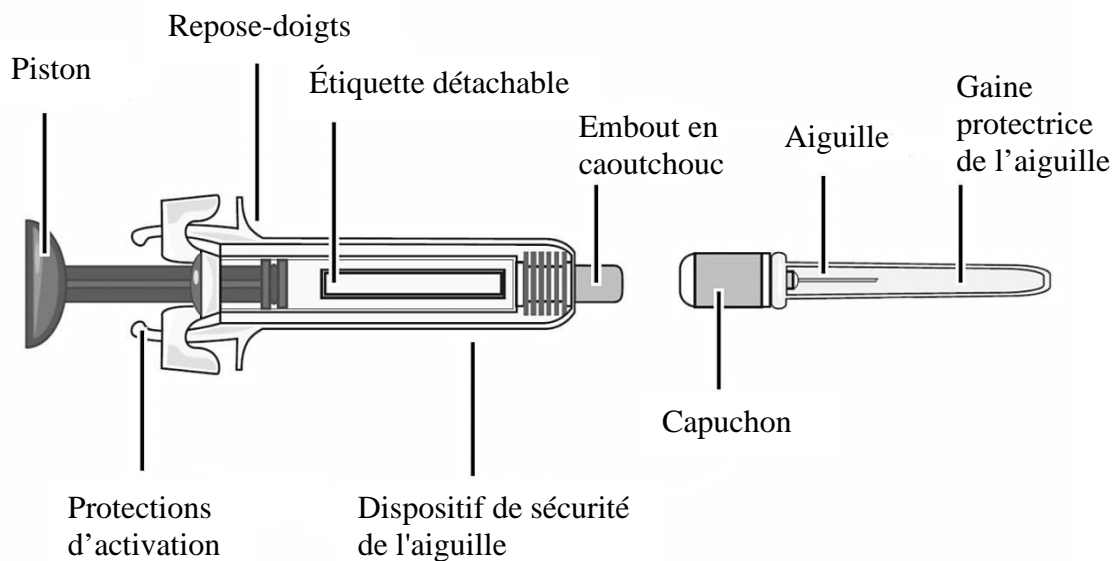


Figure A

MATERIEL NON INCLUS DANS L'EMBALLAGE (Figure B) :

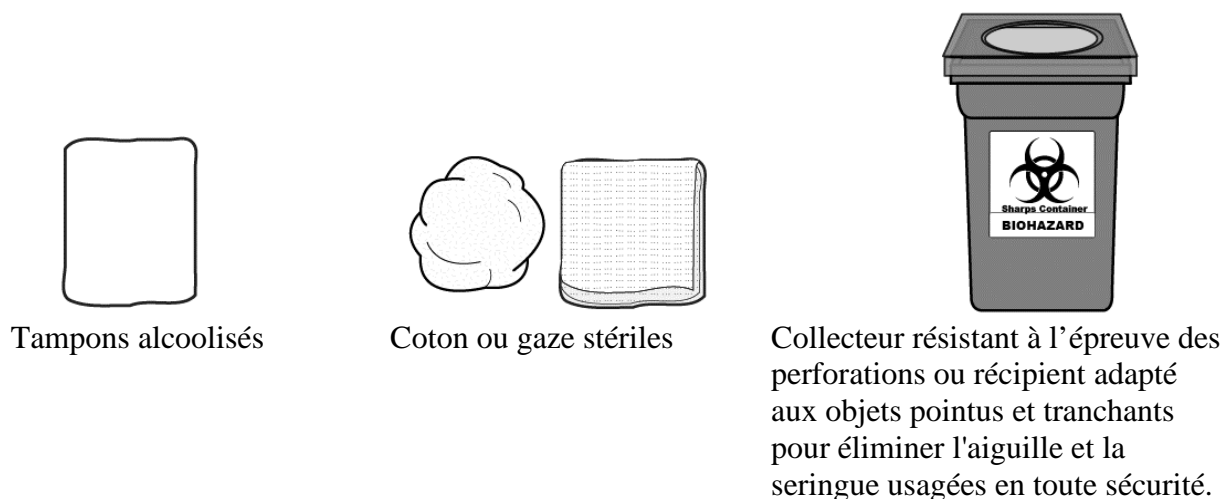


Figure B

Rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin pour l'injection sur une surface propre, plane et bien éclairée, telle qu'une table.

COMMENT REALISER L'INJECTION

Etape 1 : Laissez la seringue atteindre la température ambiante

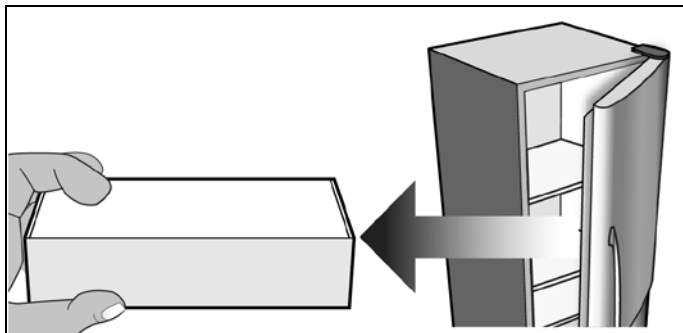


Figure C

Sortez avec précaution la boîte contenant la seringue préremplie de MIRCERA du réfrigérateur. Conservez la seringue et l'aiguille dans leur boîte à l'abri de la lumière et attendez au moins 30 minutes afin qu'elles atteignent la température ambiante (Figure C).

- Si vous n'attendez pas que la seringue soit à température ambiante, l'injection pourrait être désagréable et il pourrait être difficile d'appuyer sur le piston.
- **Ne réchauffez pas** la seringue d'une autre façon.

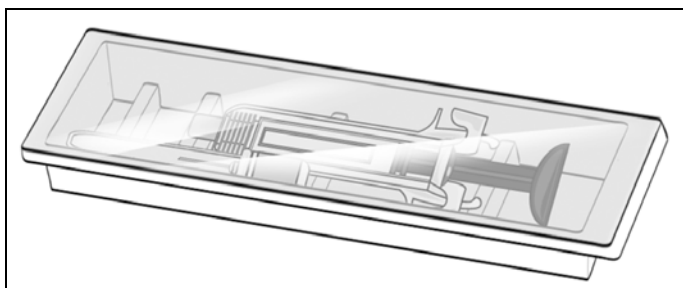


Figure D

Ouvrez la boîte et sortez l'étui en plastique contenant la seringue préremplie de MIRCERA de la boîte sans retirer le film protecteur (Figure D).

Etape 2 : Lavez-vous les mains.



Figure E

Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau chaude et du savon ou avec une solution antiseptique (Figure E).

Etape 3 : Ouvrez l'étui et vérifiez la seringue préremplie

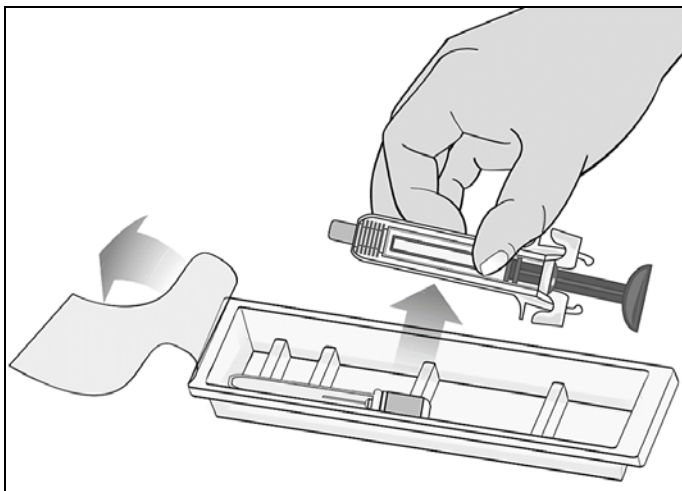


Figure F

Retirez le film protecteur de l'étui en plastique et sortez l'aiguille et la seringue emballées en tenant la seringue par le milieu du corps sans toucher aux protections d'activation (Figure F).

Tenez toujours la seringue par le corps pour la manipuler car tout contact avec les protections d'activation activerait prématurément le dispositif de sécurité.

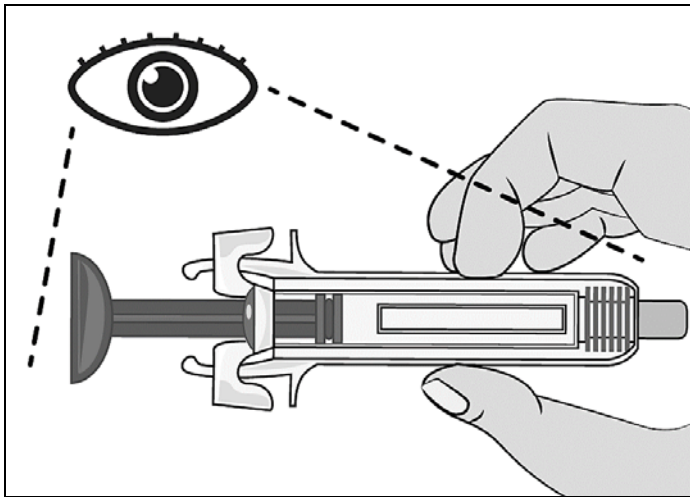


Figure G

Examinez la seringue pour vérifier qu'elle ne soit pas endommagée et vérifiez la date de péremption figurant sur la seringue et sur la boîte. Ces vérifications sont importantes afin de s'assurer que la seringue et le médicament puissent être utilisés en toute sécurité (Figure G).

N'utilisez pas la seringue si :

- Vous l'avez faite tomber accidentellement.
- Un élément de la seringue semble être endommagé.
- Son contenu est trouble ou contient des particules.
- Si la couleur est autre qu'incolore à légèrement jaunâtre.
- La date de péremption est dépassée.

Etape 4 : Fixez l'aiguille à la seringue

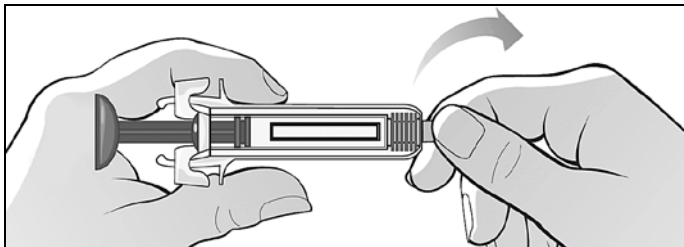


Figure H

Saisissez la seringue par le milieu du corps, maintenez fermement l'embout en caoutchouc et retirez l'embout en caoutchouc de la seringue (en l'inclinant et en le tirant) (Figure H).

- Une fois retiré, jetez immédiatement l'embout en caoutchouc dans le conteneur résistant à l'épreuve des perforations ou récipient adapté aux objets pointus et tranchants.
- **Ne touchez pas** aux protections d'activation.
- **Ne poussez pas** le piston.
- **Ne tirez pas** le piston

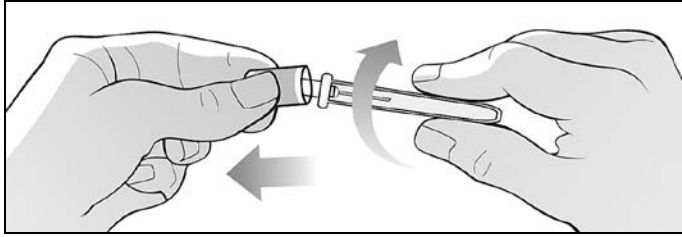


Figure I

Saisissez l'aiguille fermement des deux mains et vérifiez qu'elle n'est pas endommagée. Rompez le sceau de l'aiguille par un mouvement de rotation et retirez le capuchon de l'aiguille tel qu'illustré (Figure I). Jetez immédiatement le capuchon de l'aiguille dans le collecteur résistant à l'épreuve des perforations ou récipient adapté aux objets pointus et tranchants.

Ne retirez pas la gaine protectrice de l'aiguille, qui protège l'aiguille.

N'utilisez pas l'aiguille si :

- vous avez fait tomber accidentellement l'aiguille ;
- une partie de l'aiguille semble endommagée.

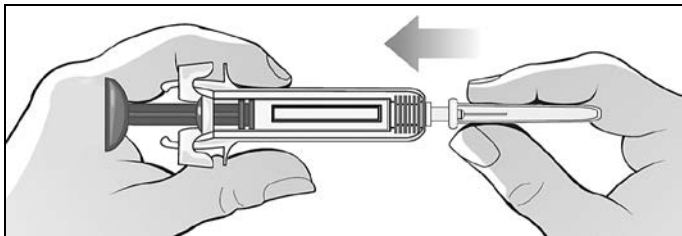


Figure J

Fixez l'aiguille sur la seringue en l'enfonçant fermement tout droit sur la seringue et en la tournant légèrement (Figure J).

Étape 5 : Retirez la gaine protectrice de l'aiguille et préparez-vous à l'injection

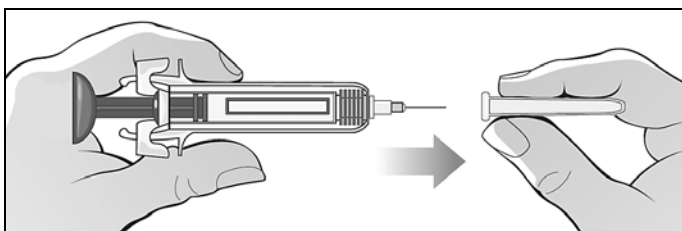


Figure K

Tenez la seringue fermement d'une main par le milieu du corps et retirez la gaine protectrice de l'aiguille d'un seul coup de l'autre main. Jetez la gaine protectrice de l'aiguille dans le collecteur prévu à cet effet (Figure K).

- Dès que la gaine protectrice de l'aiguille est retirée, **ne touchez pas** l'aiguille et ne la laissez pas toucher une surface quelconque, car l'aiguille pourrait être contaminée et provoquer une blessure ou une douleur en cas de contact.
- Vous pourrez voir une goutte de liquide apparaître au bout de l'aiguille. C'est normal.
- Ne remplacez jamais la gaine protectrice de l'aiguille après l'avoir retirée.

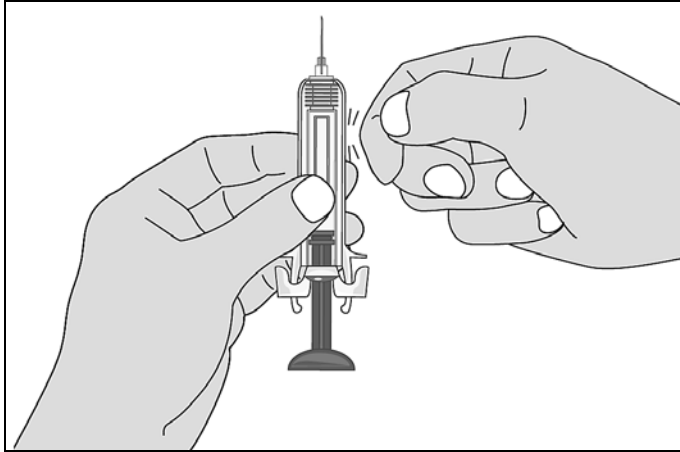


Figure L

Pour éliminer les bulles d'air présentes dans la seringue préremplie, tenez la seringue de telle sorte que l'aiguille pointe vers le haut.

Tapotez délicatement la seringue pour faire remonter les bulles (Figures L et M).

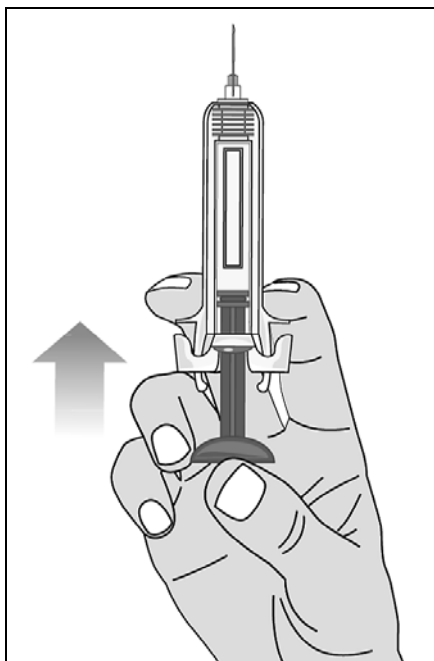


Figure M

Poussez lentement le piston pour éliminer toutes les bulles d'air, comme votre professionnel de santé vous l'a montré (Figure M).

Etape 6 : Réalisez l'injection

MIRCERA peut être administré de deux manières (voies d'administration). Suivez les recommandations de votre professionnel de santé concernant la manière d'injecter MIRCERA.

VOIE SOUS-CUTANEE :

Si vous devez vous injecter MIRCERA sous la peau, administrez-vous la dose requise comme décrit ci-dessous.

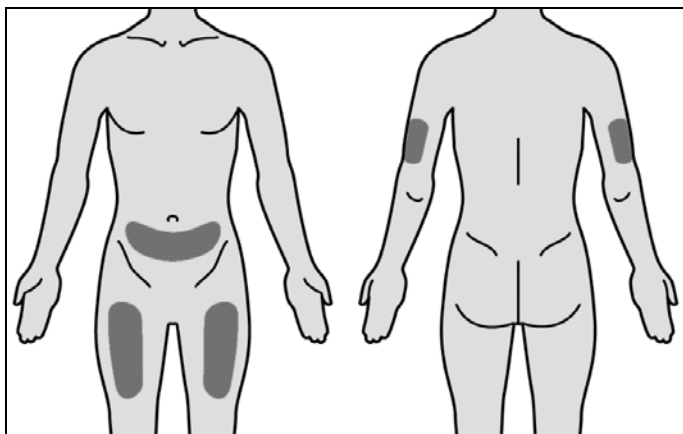


Figure N

Choisissez l'un des sites d'injection recommandés comme présenté.

Vous pouvez vous injecter MIRCERA dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen mais pas dans la zone autour du nombril (Figure N).

Le dos du haut du bras n'est pas un site d'auto-injection recommandé.

Utilisez ce site d'injection uniquement si vous injectez une autre personne.

Lors de la sélection d'un site d'injection :

- Vous devez utiliser un site d'injection différent à chaque injection, distant d'au moins trois centimètres du site d'injection précédent.
- **Ne vous faites pas d'injection** à des endroits qui pourraient être irrités par une ceinture.
- **Ne vous faites pas d'injection** dans des grains de beauté, des bleus ni dans des zones où la peau est douloureuse, rouge, dure ou lésée.



Figure O

Nettoyez le site d'injection choisi avec un tampon alcoolisé pour réduire le risque d'infection ; respectez scrupuleusement les instructions fournies avec le tampon alcoolisé (Figure O).

- Laissez sécher la peau pendant environ 10 secondes.
- Veillez à ne pas toucher la zone nettoyée avant l'injection et **ne ventilez pas** la zone propre et **ne soufflez pas** dessus.
- Jetez immédiatement le tampon alcoolisé.

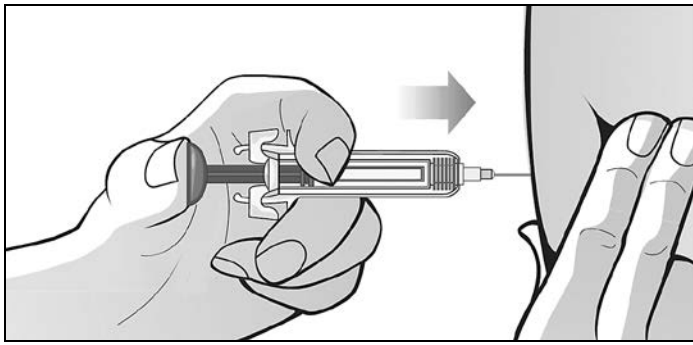


Figure P

Adoptez une position confortable avant de procéder à l'injection de MIRCERA.

Pour être certain(e) que l'aiguille puisse être insérée correctement sous la peau, utilisez votre main libre pour pincer un pli de peau au niveau du site d'injection propre. Il est important de pincer la peau pour vous assurer d'injecter le médicament sous la peau (dans le tissu graisseux) et pas plus en profondeur (dans le muscle). Une injection dans un muscle serait douloureuse (Figure P).

Insérez entièrement avec précaution l'aiguille dans la peau à un angle de 90° d'un mouvement rapide, comme « un lancer de fléchette ». Puis maintenez la seringue en place et arrêtez de pincer la peau.

Ne bougez pas l'aiguille lorsqu'elle est insérée dans la peau.

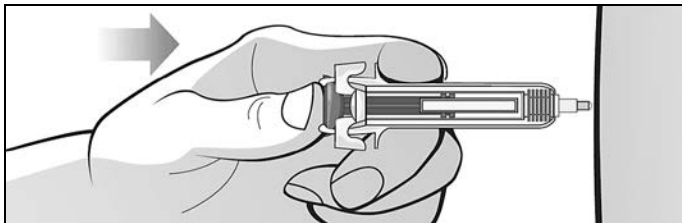


Figure Q

Dès que l'aiguille est bien insérée dans la peau, appuyez lentement sur le piston avec votre pouce en tenant la seringue entre l'index et le majeur de part et d'autre des repose-doigts, jusqu'à ce que tout le médicament soit injecté.

La tige du piston doit être complètement enclenchée (enfouie) et vous entendrez un clic indiquant l'activation du dispositif de sécurité de l'aiguille (Figure Q).

Ne relâchez pas le piston avant la fin de l'injection ni avant que le piston ne soit entièrement enfoué.

Retirez l'aiguille de la peau **SANS** relâcher le piston (Figure R).

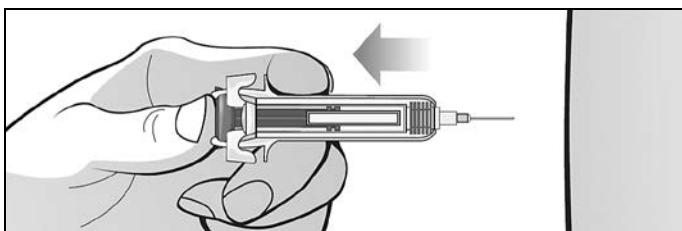


Figure R

Relâchez le piston ce qui permet au dispositif de sécurité de l'aiguille de protéger l'aiguille (Figure S).

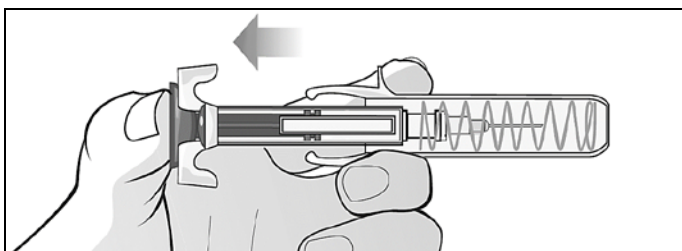
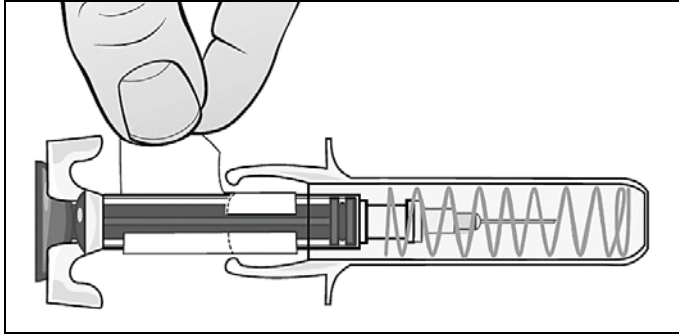


Figure S



Vous pouvez maintenant retirer l'étiquette amovible si nécessaire (Figure T).

Figure T

Après l'injection :

- Placez un coton ou une gaze stérile sur le site d'injection et appuyez quelques secondes.
- Jetez immédiatement le coton ou la gaze stérile après utilisation.
- **Ne frottez pas** le site d'injection avec une main ou un vêtement sale.
- Si besoin, vous pouvez recouvrir le site d'injection avec un pansement.

Jetez la seringue :

- **N'essayez pas** de replacer la gaine protectrice de l'aiguille sur l'aiguille.
- **Ne réutilisez ou ne restérilisez pas** la seringue et/ou l'aiguille.
- **Ne jetez pas** la seringue usagée avec l'aiguille avec les ordures ménagères.
- Jetez les seringues usagées dans un collecteur résistant à l'épreuve des perforations ou un récipient adapté aux objets pointus et tranchants et/ou conformément à la réglementation locale en vigueur.
- Eliminez le collecteur résistant à l'épreuve des perforations ou le récipient adapté aux objets pointus et tranchants rempli.

VOIE INTRAVEINEUSE :

Si votre professionnel de santé vous a recommandé de vous injecter MIRCERA dans une veine, suivez la procédure décrite ci-dessous.

Après préparation de la seringue comme décrit aux étapes 1 à 5 :

Nettoyez le port IV de la tubulure d'hémodialyse avec un tampon imbibé d'alcool conformément aux instructions du fournisseur ou du fabricant. Jetez immédiatement le tampon imbibé d'alcool après utilisation.

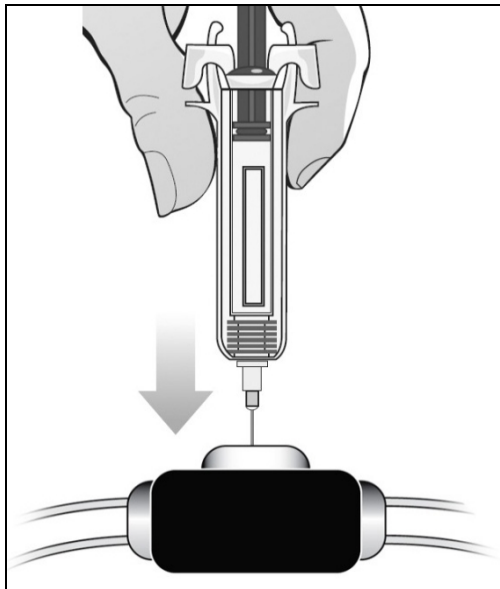


Figure U

Insérez l'aiguille de la seringue préremplie dans le port IV **nettoyé** (Figure U).

Ne touchez pas le site d'injection du port IV.

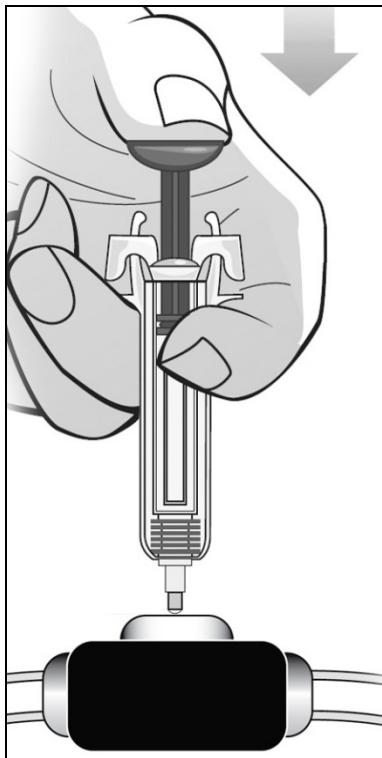


Figure V

Appuyer sur le piston avec le pouce en tenant la seringue entre l'index et le majeur de part et d'autre des repose-doigts, jusqu'à ce que tout le médicament soit injecté (Figure V).

Retirez la seringue préremplie du port IV **SANS** relâcher le piston.

Une fois retirée, relâchez le piston, ce qui permet au dispositif de sécurité de l'aiguille de protéger l'aiguille.

Vous pouvez maintenant retirer l'étiquette amovible si nécessaire (Figure T).

Étape 7 : Jetez la seringue usagée avec l'aiguille

- **N'essayez pas** de replacer la gaine protectrice de l'aiguille sur l'aiguille.
- **Ne réutilisez ou ne restérilisez pas** la seringue et/ou l'aiguille.
- **Ne jetez pas** la seringue usagée avec l'aiguille avec les ordures ménagères.
- Jetez les seringues usagées dans un collecteur résistant à l'épreuve des perforations ou le récipient adapté aux objets pointus et tranchants et/ou conformément à la réglementation locale en vigueur.
- Éliminez le collecteur résistant à l'épreuve des perforations ou le récipient adapté aux objets pointus et tranchants rempli.