

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mircera[®], 30 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Mircera[®], 50 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Mircera[®], 75 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Mircera[®], 120 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: metoksipolietilenglikol-epoetin beta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mircera, 30 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 30 mikrograma metoksipolietilenglikol-epoetina beta* u koncentraciji od 100 mikrograma/mL.

Mircera, 50 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 50 mikrograma metoksipolietilenglikol-epoetina beta* u koncentraciji od 167 mikrograma/mL.

Mircera, 75 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 75 mikrograma metoksipolietilenglikol-epoetina beta* u koncentraciji od 250 mikrograma/mL.

Mircera, 120 mikrograma/0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 120 mikrograma metoksipolietilenglikol-epoetina beta* u koncentraciji od 400 mikrograma/mL.

Ova jačina ukazuje na količinu proteinskog dela metoksipolietilenglikol-epoetin beta molekula, ne uzimajući u obzir glikozilaciju.

*Protein koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK na jajnim ćelijama kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) i kovalentno konjuguje za linearni metoksipolietilen glikol (PEG).

Aktivnost metoksipolietilenglikol-epoetina beta ne treba porediti sa jačinom drugog pegilovanog ili nepegilovanog proteina iste terapijske klase. Za više informacija, videti odeljak 5.1.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.
Ovaj rastvor je bistar, bezbojan do svetlo žućkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija simptomatske anemije povezane sa hroničnim oboljenjem bubrega (HOB), kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Terapija simptomatske anemije povezane sa hroničnom bolešću bubrega kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 meseca do manje od 18 godina koji prelaze sa drugog leka za stimulaciju eritropoeze (LSE) nakon što im je nivo hemoglobina stabilizovan primenom prethodnog LSE-a (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Mircera mora se započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Doziranje

Terapija simptomatske anemije kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega

Simptomi i posledice anemije mogu varirati u zavisnosti od starosti, pola i težine bolesti; neophodna je evaluacija kliničkog toka i stanja svakog pojedinačnog pacijenta od strane lekara.

Lek se primenjuje supkutano ili intravenski, sa ciljem da se koncentracija hemoglobina poveća do najviše 12 g/dL (7,45 mmol/L). Supkutana primena poželjna je kod pacijenata koji nisu na hemodijalizi, da bi se izbeglo punktiranje perifernih vena.

Zbog intraindividualne varijabilnosti, kod pacijenata se mogu povremeno uočiti vrednosti hemoglobina iznad i ispod željenih koncentracija hemoglobina. Varijabilnost koncentracije hemoglobina treba rešavati korekcijom doze leka, uzimajući u obzir da je preporučeni raspon ciljnih vrednosti hemoglobina od 10 g/dL (6,21 mmol/L) do 12 g/dL (7,45 mmol/L). Stabilnu koncentraciju hemoglobina veću od 12 g/dL (7,45 mmol/L) treba izbegavati; preporuke za prilagođavanje doze kada se koncentracija hemoglobina poveća iznad 12 g/dL (7,45 mmol/L) opisane su u nastavku teksta.

Treba izbegavati povećanje koncentracije hemoglobina veće od 2 g/dL (1,24 mmol/L) tokom perioda od četiri nedelje kod odraslih pacijenata odnosno 1 g/dL (0,62 mmol/L) tokom perioda od 4 nedelje kod pedijatrijskih pacijenata. Ukoliko ipak do toga dođe, dozu leka treba prilagoditi kao što je opisano.

Potrebno je pažljivo pratiti pacijente da bi se obezbedilo da se najmanja preporučena efektivna doza leka primenjuje uz obezbeđivanje odgovarajuće kontrole simptoma anemije dok se pritom održava koncentracija hemoglobina ispod ili na 12 g/dL (7,45 mmol/L).

Treba biti oprezan sa povećanjem doze leka kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom funkcije bubrega. Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na lečenje, potrebno je razmotriti drugo objašnjenje za slab odgovor (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Preporučuje se da se koncentracija hemoglobina prati na svake dve nedelje dok se ne stabilizuje, a potom da se prati periodično (videti odeljak 4.4).

Odrasli pacijenti koji trenutno nisu na terapiji lekovima za stimulaciju eritropoeze:

Da bi se koncentracija hemoglobina povećala na više od 10 g/dL (6,21 mmol/L), preporučena početna doza kod pacijenata koji nisu na dijalizi je 1,2 mikrograma/kg telesne mase, primenjena jednom mesečno kao pojedinačna supkutana injekcija.

Alternativno, početna doza od 0,6 mikrograma/kg telesne mase može biti primenjena jednom svake dve nedelje kao pojedinačna intravenska ili supkutana injekcija kod pacijenata na dijalizi ili onih koji još nisu na dijalizi.

Ova doza se može povećavati za približno 25% prethodne doze ako je brzina povećanja koncentracije hemoglobina manja od 1,0 g/dL (0,621 mmol/L) tokom mesec dana. Dalja povećanja za približno 25% mogu se vršiti jednom mesečno dok se ne dostigne individualna ciljna vrednost hemoglobina.

Ako je porast vrednosti hemoglobina veći od 2 g/dL (1,24 mmol/L) mesečno, ili ako se koncentracija hemoglobina povećava i približava vrednosti od 12 g/dL (7,45 mmol/L), dozu treba smanjiti za otprilike 25%. Ako koncentracija hemoglobina nastavi da raste, terapiju treba prekinuti sve dok koncentracija hemoglobina ne počne da se smanjuje, a onda je treba ponovo započeti, ali dozom koja je otprilike 25% manja od doze koju je pacijent prethodno primao. Nakon prekida terapije, očekivano je da koncentracija hemoglobina počne da se smanjuje brzinom od 0,35 g/dL (0,22 mmol/L) nedeljno. Prilagođavanje doze ne vršiti češće od jednom mesečno.

Pacijenti koji dobijaju lek jednom u dve nedelje, a čija koncentracija hemoglobina je iznad 10 g/dL (6,21 mmol/L) mogu primati metoksi polietilenglikol-epoetin beta jednom mesečno u dozi dvostruko većoj od one koja je prethodno primenjivana jednom u dve nedelje.

Odrasli pacijenti koji su trenutno na terapiji lekovima za stimulaciju eritropoeze:

Pacijenti koji trenutno primaju terapiju LSE mogu preći na terapiju metoksi polietilenglikol-epoetin beta, primenjenim jednom mesečno, u vidu pojedinačne intravenske ili supkutane injekcije. Početna doza metoksi polietilenglikol-epoetin beta bazira se na prethodno izračunatoj nedeljnoj dozi darbepoetina alfa ili epoetina u trenutku zamene terapije, kako je prikazano u Tabeli 1. Prvu injekciju treba dati u trenutku kada je na redu sledeća redovna injekcija prethodno primenjenog darbepoetina alfa ili epoetina.

Tabela 1: Početne doze metoksi polietilenglikol-epoetina beta kod odraslih pacijenata koji trenutno primaju LSE

Prethodna intravenska ili supkutana nedeljna doza darbepoetina alfa (mikrograma/nedeljno)	Prethodna intravenska ili supkutana nedeljna doza epoetina (i.j./nedeljno)	Mesečna intravenska ili supkutana doza metoksi polietilenglikol-epoetina beta (mikrograma/jednom mesečno)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Ako se zahteva prilagođavanje doze da bi se održala ciljna koncentracija hemoglobina iznad 10 g/dL (6,21 mmol/L), mesečna doza može se povećati za približno 25%.

Ako je povećanje vrednosti hemoglobina veći od 2 g/dL (1,24 mmol/L) mesečno, ili ako koncentracija hemoglobina raste i približava se vrednosti od 12 g/dL (7,45 mmol/L), ovu dozu treba smanjiti za približno 25%. Ukoliko koncentracija hemoglobina nastavlja da raste, terapiju treba prekinuti sve dok koncentracija hemoglobina ne počne da se smanjuje, a onda terapiju treba ponovo započeti sa dozom koja je približno 25% manja od one koja je prethodno primenjena. Po prekidu terapije, očekivano je smanjenje koncentracije hemoglobina za približno 0,35 g/dL (0,22 mmol/L) nedeljno. Dozu ne prilagođavati češće od jednom mesečno.

Budući da je terapijsko iskustvo ograničeno sa pacijentima koji su na peritonealnoj dijalizi, kod ovih pacijenata se preporučuje redovno praćenje vrednosti hemoglobina i strogo pridržavanje preporuka za doziranje.

Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 3 meseca do manje od 18 godina koji se trenutno leče lekovima za stimulaciju eritropoeze (LSE):

Pedijatrijski pacijenti kojima se nivo hemoglobina stabilizovao uz lečenje LSE-om mogu preći na metoksi polietilenglikol-epoetin beta primenjen jedanput svake 4 nedelje intravenskom ili supkutanom injekcijom, uz uslov da put primene ostane isti. Početna doza metoksi polietilenglikol-epoetina beta izračunava se na osnovu ukupne nedeljne doze LSE-a u trenutku prelaska na lek Mircera (Tabela 2).

Tabela 2. Početne doze metoksi polietilenglikol-epoetina beta kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 3 meseca do manje od 18 godina koji trenutno primaju LSE

Prethodna nedeljna doza darbepoetina alfa (mikrogram/tjedan)	Prethodna nedeljna doza epoetina (i.j./nedelja)	Doza metoksi polietilenglikol-epoetina beta jedanput svake 4 nedelje (mikrogram)
9 - <12	2000 - <2700	30
12 - <15	2700 - <3500	50
15 - <24	3500 - <5500	75

24 - <30	5500 - <6500	100
30 - <35	6500 - <8000	120
35 - <47	8000 - <10 000	150
47 - <60	10 000 - <13 000	200
60 - <90	13 000 - <20 000	250
≥90	≥20 000	360

Napunjeni špricevi nisu dizajnirani za primenu delimičnih doza. S obzirom na dostupne jačine doze napunjenih špriceva, pedijatrijski pacijenti čija doza LSE-a iznosi < 9 mikrograma/nedelja darbepoetina alfa odnosno < 2000 i.j./nedelja epoetina ne smeju preći na metoksipolietilenglikol-epoetin beta.

Ako je za održavanje ciljne koncentracije hemoglobina iznad 10 g/dL potrebno prilagođavanje doze, doza koja se primenjuje svake 4 nedelje može se prilagoditi za približno 25%.

Ako je porast nivoa hemoglobina tokom 4 nedelje veći od 1 g/dL (0,62 mmol/L) ili ako se nivo hemoglobina povećava i približava vrednosti od 12 g/dL (7,45 mmol/L), doza metoksipolietilenglikol-epoetina beta mora se smanjiti za približno 25%.

Ako se nivo hemoglobina nastavi povećavati nakon smanjenja doze, lečenje se mora prekinuti dok se nivo hemoglobina ne počne smanjivati. Lečenje tada treba ponovo započeti dozom približno 25% nižom od doze koju je pacijent prethodno primao.

Doza se ne sme prilagođavati češće od jedanput svake 4 nedelje.

Prekid terapije

Terapija je obično dugotrajna. Međutim, ona se može prekinuti u svakom trenutku, ukoliko je neophodno.

Propuštena doza

Ako se propusti jedna doza leka, tu propuštenu dozu treba primeniti što je moguće pre, a primenu leka nastaviti uz preporučenu učestalost doziranja.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost metoksipolietilenglikol-epoetina beta kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 3 meseca nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ne zahteva se prilagođavanje početne doze, kao ni izmena preporuka za prilagođavanje doziranja (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

U kliničkim studijama 24% pacijenata koji su primali metoksipolietilenglikol-epoetin beta bilo je između 65 i 74 godina starosti, dok je 20% imalo 75 i više godina. Za pacijente starosti 65 godina i više godina ne zahteva se posebno prilagođavanje doze.

Način primene

Lek se može primeniti supkutano ili intravenski.

Supkutano se može ubrizgavati u abdomen, nadlakticu ili butinu. Sva tri mesta ubrizgavanja su jednako pogodna. Za uputstvo za primenu leka, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Nekontrolisana hipertenzija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost metoksipolietilenglikol-epoetin beta za druge indikacije, uključujući anemiju kod pacijenata sa kancerom.

Treba biti oprezan pri povećanju doze metoksipolietilenglikol-epoetin bete kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega iz razloga što visoka kumulativna doza epoetina može biti povezana sa povećanim rizikom od smrtnog ishoda, ozbiljnim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim događajima. Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na epoetin treba tražiti druga objašnjenja za slab odgovor (videti odeljak 4.2 i 5.1).

Pedijatrijska populacija:

Pedijatrijske pacijente, a naročito decu mlađu od 1 godine, treba pažljivo proceniti i stabilizovati im nivo hemoglobina pre prebacivanja sa lečenja drugim LSE-om. Nakon prelaska sa drugog LSE-a, preporučuje se kontrolisati nivo hemoglobina svake 4 nedelje.

Budući da najmanja dostupna jačina doze napunjenog šprica iznosi 30 mikrograma, pacijenti čija trenutna doza LSE-a iznosi < 9 mikrograma darbepoetina alfa nedeljno odnosno < 2000 i.j. epoetina nedeljno ne smeju preći na metoksipolietilenglikol-epoetin beta. Primena delimičnih doza napunjenim špricevima se ne preporučuje.

Dopunska terapija gvožđem preporučuje se svim pacijentima sa vrednostima feritina u serumu manjom od 100 mikrograma/L ili zasićenošću transferina manjom od 20%. U cilju obezbeđivanja delotvorne eritropoeze, kod svih pacijenata se pre i tokom terapije mora određivati status gvožđa.

Ako pacijent ne reaguje na terapiju metoksipolietilenglikol-epoetinom beta mora se odmah potražiti uzročnik takvog stanja. Nedostatak gvožđa, folne kiseline ili vitamina B12 smanjuje efikasnost LSE (lekovistimulacije eritropoeze) i zato to treba korigovati. Povremene infekcije, zapaljenske ili traumatske epizode, okultno krvarenje, hemoliza, teška intoksikacija aluminijumom, osnovno teško hematološko oboljenje ili fibroza koštane srži mogu takođe da ugroze eritropoetski odgovor. Kao deo procene treba određivati i broj retikulocita. Ako se isključe sva navedena stanja, i ako je nagli pad koncentracije hemoglobina kod pacijenta povezan sa retikulocitopenijom i anti-eritropoetskim antitelima, treba razmisliti o pregledu koštane srži u cilju dijagnostikovanja izolovane aplazije crvene krvne loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA). Ako se dijagnostikuje PRCA, terapija se mora prekinuti i pacijenta treba prebaciti na neki drugi LSE.

Lekari mogu tražiti od nosioca dozvole za lek testiranje ili ponovno testiranje uzoraka seruma u referentnoj laboratoriji u slučaju sumnjive ili potvrđene izolovane aplazije crvene krvne loze izazvane anti-eritropoetskim antitelima ili nerazjašnjenog gubitka delovanja tokom lečenja (npr. koji se klinički manifestuje teškom anemijom i malim brojem retikulocita).

Izolovana aplazija crvene krvne loze izazvana anti-eritropoetskim antitelima prijavljena je u vezi sa primenom svih LSE, uključujući metoksipolietilenglikol-epoetin beta. Pokazano je da ova antitela stupaju u unakrsne reakcije sa svim LSE, pa kod pacijenata kod kojih se sumnja da imaju antitela na eritropoetin, ili kod kojih je ovo stanje potvrđeno, ne treba prelaziti na metoksipolietilenglikol-epoetin beta (videti odeljak 4.8).

PRCA kod pacijenata sa hepatitisom C: ukoliko dođe do paradoksalnog pada koncentracije hemoglobina i razvoja teške anemije sa smanjenim brojem retikulocita, treba brzo prekinuti lečenje sa epoetinom i testirati pacijenta na anti-eritropoetska antitela. Prijavljeni su slučajevi kod pacijenata sa hepatitisom C koji su lečeni interferonom i ribavirinom, pri istovremenoj upotrebi epoetina. Epoetini nisu dozvoljeni za lečenje anemije udružene sa hepatitisom C.

Praćenje krvnog pritiska: kao i sa drugim LSE, tokom terapije metokspolietilenglikol-epoetinom beta može doći do povećanja krvnog pritiska. Zbog toga, pre, tokom uvođenja, i kasnije tokom terapije metokspolietilenglikol-epoetinom beta kod svih pacijenata treba na odgovarajući način kontrolisati krvni pritisak. Ako se visok krvni pritisak teško kontroliše lekovima i promenom načina ishrane, dozu treba ili smanjiti ili potpuno obustaviti (videti odeljak 4.2).

Teške neželjene reakcije kože (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili smrtonosne, su prijavljene u vezi sa terapijom epoetinom (videti odeljak 4.8). Neželjene reakcije bile su teže kod dugodelujućih epoetina. U trenutku propisivanja leka, pacijentima treba ukazati na znake i simptome i pažljivo pratiti reakcije kože. Ako se jave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, treba odmah obustaviti primenu metokspolietilenglikol-epoetina beta i treba razmotriti drugu terapiju. Ako je pacijent razvio tešku neželjenu reakciju kože kao što su SJS ili TEN usled uzimanja metokspolietilenglikol-epoetina beta, ne sme se ponovo započinjati terapija LSE kod ovog pacijenta u bilo kom trenutku.

Koncentracija hemoglobina: kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega, koncentracija hemoglobina tokom održavanja ne sme da pređe gornju granicu ciljne koncentracije hemoglobina, preporučene u odeljku 4.2. U kliničkim studijama, primećeno je povećanje rizika od nastanka smrti i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja, uključujući i trombozu ili cerebrovaskularnih događaja, uključujući šlog, kada su LSE bili primenjivani da bi se postigla ciljna vrednost hemoglobina veća od 12 g/dL (7,5 mmol/L) (videti odeljak 4.8).

Kontrolisane kliničke studije nisu pokazale značajnu korist ukoliko bi se epoetini primenjivali da bi se koncentracija hemoglobina povećala iznad vrednosti neophodnih da se kontrolišu simptomi anemije i da se izbegne transfuzija krvi.

Bezbednost i efikasnost lečenja nisu utvrđeni kod pacijenata koji imaju hemoglobinopatije, konvulzije, krvarenja ili nedavna krvarenja koja su iziskivala transfuziju ili kojima je broj trombocita veći od $500 \times 10^9/L$. Prema tome, kod ovih pacijenata je potreban oprez.

Dejstvo na rast tumora: Metokspolietilenglikol-epoetin beta, kao i drugi LSE, jeste faktor rasta koji prvenstveno stimuliše produkciju eritrocita. Receptori eritropoetina mogu se eksprimirati na površini brojnih tumorskih ćelija. Kao što je to slučaj i sa svim drugim faktorima rasta, postoji mogućnost i rizik da bi LSE mogli da stimulišu rast bilo kog oblika maligniteta. Dve kontrolisane kliničke studije u kojima su epoetini primenjivani pacijentima sa različitim vrstama kancera, uključujući kancer glave i vrata, kao i kancer dojke, pokazali su neobjašnjeno povećanje mortaliteta.

Zloupotreba metokspolietilenglikol-epoetina beta od strane zdravih ljudi može da dovede do prekomernog povećanja koncentracije hemoglobina. Ovo može da bude povezano sa kardiovaskularnim komplikacijama koje su životno ugrožavajuće.

Praćenje: Kako bi se poboljšalo praćenje bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno evidentirati

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po mL, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija. Nema dokaza da metokspolietilenglikol-epoetin beta utiče na metabolizam drugih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni metokspolietilenglikol-epoetina beta kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktno štetno dejstvo na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj, ali ukazuju na reverzibilno smanjenje telesne mase fetusa koje je karakteristično za celu grupu ovih lekova (videti odeljak 5.3). Kada se ovaj lek propisuje trudnicama potreban je oprez.

Dojenje

Nije poznato da li se metoksipolietilenglikol-epoetin beta izlučuje u majčino mleko. Jedna studija na životinjama je pokazala da se metoksipolietilenglikol-epoetin beta izlučuje u majčino mleko. Odluka o tome da li da se nastavi ili prekine sa dojenjem, ili da se nastavi ili prekine terapija metoksipolietilenglikol-epoetinom beta treba da se bazira na proceni koristi terapije metoksipolietilenglikol-epoetinom beta za ženu u odnosu na korist dojenja za dete.

Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale štetan uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Metoksipolietilenglikol-epoetin beta nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a) Sažetak bezbednosnog profila

Bazom podataka o bezbednosti dobijenom iz kliničkih studija obuhvaćeno je 3042 odrasla pacijenta sa HOB, uključujući i 1939 odrasla pacijenta koji su primali metoksipolietilenglikol-epoetin beta i 1103 koji su primali drugi LSE. Očekuje se da približno 6% pacijenata koji primaju metoksipolietilenglikol-epoetin beta imaju neke neželjene reakcije. Najčešće prijavljena neželjena reakcija bila je hipertenzija (često).

(b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije u Tabeli 3 prikazne su u skladu sa MedDRA klasom sistema organa i prema učestalosti.

Učestalost se definiše prema sledećoj konvenciji:

veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3: Neželjene reakcije koje su pripisane terapiji metoksipolietilenglikol-epoetinom beta kod odraslih pacijenata sa HOB.

Neželjene reakcije koje su primećene samo nakon puštanja leka u promet su obeležene (*)

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Trombocitopenija*
	Nepoznato	Izolovana aplazija crvene krvne loze*
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Preosetljivost
	Nepoznato	Anafilaktička reakcija*
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Glavobolja
	Retko	Hipertenzivna encefalopatija
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Povremeno	Tromboza*
	Retko	Naleti vrućine
	Retko	Plućna embolija*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Retko	Osip, makulopapularni
	Nepoznato	Stevens-Johnson-ov sindrom/toksična epidermalna nekroliza *
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremeno	Tromboza na mestu vaskularnog pristupa

c) Opisi odabranih neželjenih reakcija

Odrasla populacija

Nakon puštanja leka u promet prijavljivani su i slučajevi trombocitopenije. U kliničkim studijama je zabeleženo neznatno smanjenje broja trombocita koji je ostajao u granicama normale.

Kod 7% odraslih pacijenata koji su bili na terapiji lekom Mircera i kod 4% odraslih pacijenata koji su primali druge LSE zabeležen je broj trombocita manji od $100 \times 10^9/L$. U ispitivanju bezbednosti nakon dobijanja dozvole, u kom se ispitivala bezbednost leka kod dugoročne izloženosti do 8,4 godina, početni broj trombocita manji od $100 \times 10^9/L$ bio je prisutan kod 2,1% odraslih pacijenata u grupi lečenoj metoksipolietilenglikol-epoetinom beta i kod 2,4% odraslih pacijenata u grupi koja je primala druge lekove za stimulaciju eritropoeze. Tokom ispitivanja, broj trombocita manji od $100 \times 10^9/L$ primećen je svake godine kod 1,5% - 3,0% odraslih pacijenata lečenih metoksipolietilenglikol-epoetinom beta i kod 1,6% - 2,5% odraslih pacijenata koji su primali druge lekove za stimulaciju eritropoeze.

Podaci iz kontrolisanog kliničkog ispitivanja sa epoetinom alfa i darbepoetinom alfa, ukazuju da je pojava šloga prijavljivana kao česta neželjena reakcija. U ispitivanju bezbednosti nakon dobijanja dozvole zabeležena je slična učestalost moždanog udara u grupi lečenoj metoksipolietilenglikol-epoetinom beta (6,3%) i grupama koje su primale referentne lekove za stimulaciju eritropoeze (epoetin alfa, darbepoetin alfa i epoetin beta) (7%).

Kao i kod ostalih LSE, u postmarketinškom praćenju, prijavljivani su slučajevi tromboza, uključujući i plućnu emboliju (videti odeljak 4.4.).

Prijavljivana je izolovana aplazija crvene krvne loze (PRCA) izazvana neutrališućim antieritropoetinskim antitelima, nepoznate učestalosti. Ukoliko je dijagnostikovana PRCA, terapija metoksipolietilenglikol-epoetinom beta se mora prekinuti i pacijenta ne treba lečiti nekim drugim rekombinantnim eritropoetinskim proteinom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

U dva pedijatrijske studije, ispitivana pedijatrijska populacija se sastojala od ukupno 104 pacijenta, od kojih je 12 imalo manje od 5 godina, 36 bilo uzrasta od 5 do 11 godina i 56 bilo uzrasta od 12 do 17 godina. S obzirom na nisku izloženost pacijenata u tim ispitivanjima, bezbednosni profil metoksipolietilenglikol-epoetina beta u pedijatrijskoj populaciji uključenoj u ta dva ispitivanja sveukupno je odgovarao poznatom bezbednosnom profilu za odraslu populaciju (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Terapijski raspon metoksipolietilenglikol-epoetina beta je širok. Kada se započinje terapija, mora se imati u vidu individualnost odgovora. Predoziranje može da dovede do manifestacija prekomernog farmakodinamskog dejstva, npr. prekomerne eritropoeze. U slučaju prevelikih koncentracija hemoglobina

primenu metoksipolietilenglikol-epoetina beta treba privremeno obustaviti (videti odeljak 4.2). Ako je to klinički indikovano, može se uraditi flebotomija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antianemijski preparati

ATC šifra: B03XA03

Mehanizam dejstva

Metoksipolietilenglikol-epoetin beta stimuliše eritropoezu interakcijom sa receptorima eritropoetina na progenitorskim ćelijama u koštanoj srži. Metoksipolietilenglikol-epoetin beta, aktivna supstanca leka Mircera, predstavlja kontinuirani aktivator receptora eritropoetina koji pokazuje različitu aktivnost na nivou receptora i odlikuje se sporijom asocijacijom ka receptoru i bržom disocijacijom od receptora, smanjenom specifičnom aktivnošću *in vitro*, uz povećanu aktivnost *in vivo*, kao i produženim poluvremenom eliminacije, za razliku od eritropoetina. Prosečna molekulska masa mu je približno 60 kDa, od čega proteinski deo zajedno sa ugljeno-hidratnim delom čini približno 30 kDa.

Farmakodinamsko dejstvo

Kao primarni faktor rasta za eritroidni razvoj, prirodni hormon eritropoetin se proizvodi u bubrezima i oslobađa u krvotok kao odgovor na hipoksiju. U tom odgovoru na hipoksiju, prirodni hormon eritropoetin ulazi u interakciju sa eritroidnim progenitorskim ćelijama da povećava produkciju eritrocita.

Klinička efikasnost i bezbednost

Odrasla populacija

Podaci studija korekcije hemoglobina kod pacijenata koji su lek dobijali jednom u dve nedelje i jednom u četiri nedelje pokazuju da su stope odgovora vrednosti hemoglobina u grupi koja je primala metoksipolietilenglikol-epoetin beta na kraju perioda ispitivanja bile velike i bile slične komparativnim preparatima. Medijana vremena do postizanja odgovora u grupi koja je primala metoksipolietilenglikol-epoetin beta bila je 43 dana, a u kontrolnoj grupi je iznosila 29 dana, gde je povećanje vrednosti hemoglobina u prvih 6 nedelja iznosio 0,2 g/dL/nedeljno, odnosno 0,3 g/dL/nedeljno.

Sprovedene su četiri randomizovane kontrolisane studije sa pacijentima na dijalizi koji su u vreme uključenja u studiju primali darbepoetin alfa ili epoetin. Pacijenti su randomizovani u grupe tako da ostanu na tekućoj terapiji ili da se prebace na metoksipolietilenglikol-epoetin beta u cilju dostizanja stabilnih koncentracija hemoglobina. U periodu evaluacije (posle 29-36 nedelja), srednje i medijana vrednosti hemoglobina kod pacijenata koji su primali metoksipolietilenglikol-epoetin beta bile su praktično iste kao i vrednosti hemoglobina kada su prebačeni na ovu terapiju.

U jednoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji, koja je uključivala 4038 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu bili na dijalizi, sa dijabetesom tip 2 i vrednostima hemoglobina ≤ 11 g/dL, pacijenti su primali ili terapiju darbepoetinom alfa do povećanja vrednosti hemoglobina na 13 g/dL ili placebo (videti odeljak 4.4). Studija nije ispunila primarni cilj, smanjenje rizika od smrti bez obzira na uzrok, kardiovaskularne smrtnosti ili završne faze bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD). Analiza individualnih komponenti kompleksnih ciljeva pokazala je sledeći *hazard ratio* (HR) (95% CI): smrt 1,05 (0,92; 1,21), šlog 1,92 (1,38; 2,68), kongestivna srčana insuficijencija 0,89 (0,74; 1,08), infarkt miokarda 0,96 (0,75; 1,23), hospitalizacija zbog ishemije miokarda 0,84 (0,55; 1,27), poslednja faza bubrežne bolesti 1,02 (0,87; 1,18).

Objedinjena naknadna analiza kliničkih studija sa LSE (agensi stimulacije eritropoeze) sprovedena je kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega (na dijalizi ili ne, sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa). Primećena je tendencija ka povećanom riziku od smrti zbog bilo kog uzroka, kardiovaskularnih i

cerebrovaskularnih događaja povezanih sa povećanim kumulativnim dozama LSE, nezavisno od dijabetesa ili statusa dijalize (videti odeljak 4.2 i odeljak 4.4).

Eritropoetin je faktor rasta koji primarno stimuliše produkciju eritrocita. Eritropoetinski receptori mogu biti ispoljeni na površini različitih tumorskih ćelija.

Preživljavanje i progresija tumora ispitivani su u pet velikih kontrolisanih studija koje su uključivale ukupno 2833 pacijenata, od kojih su četiri bile dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije, a jedna je bila otvorena. Dve studije uključivale su pacijente koji su lečeni hemioterapijom. Ciljna koncentracija hemoglobina u dve studije bila je >13 g/dL; u preostale tri studije bila je 12-14 g/dL. U otvorenoj studiji nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju između pacijenata lečenih rekombinantnim humanim eritropoetinom i u kontrolnoj grupi. U četiri placebom kontrolisane studije, *hazard ratio* za ukupno preživljavanje bio je u rasponu 1,25 i 2,47 u korist kontrolne grupe. Ove studije pokazale su konzistentno neobjašnjeno statistički značajno povećanje smrtnosti kod pacijenata koji su imali anemiju povezanu sa različitim tipovima kancera, koji su dobijali rekombinantni humani eritropoetin, u poređenju sa kontrolnom grupom. Ukupna stopa preživljavanja u studijama ne može se zadovoljavajuće objasniti razlikama u incidenci tromboze i drugih povezanih komplikacija između pacijenata koji su dobijali rekombinantni humani eritropoetin i onih u kontrolnoj grupi.

Izvršena je analiza podataka na više od 13900 pacijenta obolelih od kancera (na hemioterapiji, radioterapiji, hemio-radioterapiji ili bez terapije) koji su učestvovali u 53 kontrolisane kliničke studije uključujući i nekoliko sa epoetinima. Meta-analiza podataka o ukupnom preživljavanju dala je *hazard ratio* od 1,06 u korist pacijenata u kontrolnoj grupi (95% CI: 1,00; 1,12; 53 studije i 13933 pacijenata), a za pacijente koji su primali hemioterapiju, *hazard ratio* u ukupnom preživljavanju je bio 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 kliničkih studija i 10441 pacijent). Meta-analize su dosledno ukazale na značajno povećanje relativnog rizika od tromboembolijskih događaja kod pacijenata obolelih od kancera koji su primali rekombinantni humani eritropoetin (videti odeljak 4.4). U ovu analizu podataka nisu uključeni pacijenti lečeni metoksipolietilenglikol-epoetinom beta.

Metoksipolietilenglikol-epoetin beta nije odobren za lečenje pacijenata sa anemijom koja je izazvana hemioterapijom (videti odeljke 4.1 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata sprovedena su dva ispitivanja. Jedno je ispitivanje uključivalo intravensku primenu (i.v.), a drugo supkutanu primenu (s.c.) metoksipolietilenglikol-epoetina beta.

Ispitivanje koje je uključivalo i.v primenu bilo je otvoreno, multicentrično ispitivanje faze II sa jednom grupom ispitanika i primenom višestrukih doza radi utvrđivanja doze (NH19707), koje je obuhvatilo 64 pedijatrijska pacijenata (uzrasta od 5 do 17 godina) sa hroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi kako bi se ocenila dva faktora konverzije (grupa 1 i grupa 2) u svrhu prelaska sa terapije održavanja i.v epoetinom alfa/beta ili darbepoetinom alfa na metoksipolietilenglikol-epoetin beta, primenjen i.v jedanput svake 4 nedelje tokom 20 nedelja. Efikasnost se procenjivala na osnovu promene koncentracije hemoglobina (g/dL) od početka ispitivanja do perioda ocenjivanja. Prilagođena srednja vrednost promene nivoa hemoglobina od početka ispitivanja do perioda ocenjivanja u grupi 1 iznosila je $-0,74$ g/dL [95% CI: $-1,32$ do $-0,16$], a u grupi 2 je iznosila $-0,09$ g/dL [95% CI: $-0,45$ do $0,26$]. Kod 58% pacijenata u grupi 1 i 75% pacijenata u grupi 2 vrednosti hemoglobina održale su se unutar ± 1 g/dL u odnosu na početnu vrednost, a kod njih 75% u grupi 1 i 81% u grupi 2 vrednosti hemoglobina održale su se unutar raspona od 10 - 12 g/dL. Rezultati analiza podgrupa prema uzrastnim grupama (5 - 11 godina i 12 - 17 godina) odgovarali su onima primećenim u sveukupnoj populaciji. Pacijenti koji su dovršili 20-nedeljno osnovno lečenje i odgovarajuće održavali nivo hemoglobina mogli su se uključiti u neobavezni 52-nedeljni produžetak ispitivanja radi procene bezbednosti uz jednaku učestalost primene.

Ispitivanje koje je uključivalo s.c. primenu bilo je otvoreno, multicentrično, drugo ispitivanje faze II sa jednom grupom ispitanika radi utvrđivanja doze (NH19708), sprovedeno kod 40 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 meseca do 17 godina) sa hroničnom bolešću bubrega koji su bili na dijalizi ili još nisu bili na

dijalizi, kako bi se ocenio faktor konverzije korišćen u grupi 2 u ispitivanju i.v. primjene u svrhu prelaska sa terapije održavanja s.c. epoetinom alfa/beta ili darboepoetinom alfa na metoksipolietilenglikol-epoetin beta, primenjen s.c. jedanput svake 4 nedelje tokom 20 nedelja. Slično kao u spomenutom ispitivanju, u ovom je ispitivanju primarna mera ishoda efikasnosti bila promena koncentracije hemoglobina (g/dL) od početka ispitivanja do perioda ocenjivanja. Srednja vrednost promene koncentracije hemoglobina tokom perioda ocenjivanja iznosila je 0,48 g/dL [95% CI: 0,15 do 0,82], što je bilo unutar granica ekvivalentnosti od -1 do +1 g/dL. Rezultati srednje vrednosti promene koncentracije hemoglobina prema uzrastnim grupama (< 5 godina, 5 - 11 godina, ≥ 12 godina) odgovarali su rezultatima primarne mere ishoda tokom perioda ocenjivanja. Pacijenti koji su dovršili 20-nedeljno osnovno lečenje i odgovarajuće održavali nivoe hemoglobina, mogli su se uključiti u neobavezni 24-nedeljni produžetak ispitivanja radi procene bezbednosti uz jednaku učestalost primene.

U oba su se ispitivanja srednje vrednosti hemoglobina kod većine pacijenata održale unutar raspona od 10 do 12 g/dL tokom celog perioda ocenjivanja i produžetka ispitivanja radi procene bezbednosti. U oba ispitivanja bezbednosni profil primećen kod pedijatrijskih pacijenata je odgovarao onom kod odraslih (videti odeljak 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Odrasla populacija

Farmakokinetika metoksipolietilenglikol-epoetina beta ispitivana je na zdravim dobrovoljcima i na anemičnim pacijentima sa HOB uključujući pacijente na dijalizi i one koji nisu na dijalizi.

Nakon supkutane primene pacijentima sa HOB koji nisu na dijalizi, maksimalne koncentracije metoksipolietilenglikol-epoetina beta u serumu zabeležene su 95 sati (vrednost medijane) nakon primene. Apsolutna bioraspoloživost metoksipolietilenglikol-epoetina beta nakon supkutane primene iznosila je 54%. Zabeleženo terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je 142 sata kod pacijenata sa HOB koji nisu na dijalizi.

Nakon supkutane primene kod pacijenata sa HOB na dijalizi, maksimalne koncentracije metoksipolietilenglikol-epoetina u serumu zabeležene su 72 sata (vrednost medijane) nakon primene. Apsolutna bioraspoloživost metoksipolietilenglikol-epoetina beta nakon supkutane primene iznosila je 62%, a zabeleženo terminalno poluvreme eliminacije iznosilo je 139 sati kod pacijenata sa HOB koji su na programu dijalize.

Nakon intravenske primene pacijentima sa HOB koji su na dijalizi, ukupni klirens u serumu bio je 0,494 mL/h/kg telesne mase. Poluvreme eliminacije nakon intravenske primene metoksipolietilenglikol-epoetina beta iznosi 134 sata.

Poređenje koncentracija metoksipolietilenglikol-epoetina beta u serumu mereno pre i posle hemodijalize kod 41 pacijenta sa HOB pokazalo je da hemodijaliza nema uticaja na farmakokinetiku ovog leka.

Analiza kod 126 pacijenata sa HOB pokazala je da nema farmakokinetičkih razlika između pacijenata koji su na hemodijalizi i onih koji nisu.

U studiji koja je ispitivala primenu samo jedne doze, nakon intravenske primene, farmakokinetika metoksipolietilenglikol-epoetina beta bila je slična kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa zdravim ispitanicima (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Sprovedena je populacijska farmakokinetička analiza zasnovana na podacima prikupljenima u 103 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 6 meseci do 17 godina i telesne mase u rasponu od 7 do 90 kg i 524 odrasla pacijenta. Pedijatrijski pacijenti primali su metoksipolietilenglikol-epoetin beta i.v. (svi pacijenti na hemodijalizi) ili s.c. (pacijenti na peritonejskoj dijalizi, hemodijalizi ili pacijenti koji još nisu bili na

dijalizi). Pokazalo se da se klirens i volumen distribucije povećavaju sa porastom telesne mase, a volumen distribucije i sa uzrastom. Primećene maksimalne i minimalne koncentracije metoksi polietilenglikol-epoetina beta u serumu kod pedijatrijskih pacijenata prikupljene nakon stabilizacije njihovih nivoa hemoglobina bile su uporedive sa onima primećenim kod odraslih za oba puta primene, odnosno i za i.v. i s.c. primenu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija kardiovaskularne bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Karcinogeni potencijal leka metokspolietilenglikol-epoetin beta nije ispitivan u dugotrajnim studijama na životinjama. On nije doveo do proliferativnog odgovora kod tumorskih ćelija koje ne potiču od hematopoeznog tkiva u *in vitro* linijama. U jednoj šestomesečnoj studiji toksičnosti na pacovima, odnosno njihovim tumorskim ćelijama koje ne potiču od hematopoeznog tkiva nije zabeležen ni povećan tumorski, niti neočekivani mitogeni odgovor. Uz to, korišćenjem različitih ćelijskih linija humanih tkiva, *in vitro* vezivanje metokspolietilenglikol-epoetina beta zabeleženo je samo za ciljne ćelije (progenitorske ćelije koštane srži).

Nije zabeležen ni značajni prolazak metokspolietilenglikol-epoetin beta kroz placentu pacova, a ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakvo štetno dejstvo na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Međutim, primećeno je reverzibilno smanjenje telesne mase fetusa i smanjenje postnatalnog povećanja telesne mase potomaka koje je karakteristično za celu klasu ovih lekova, i to pri dozama koje su dovodile i do preteranih farmakodinamskih dejstava kod majki. Fizički, kognitivni ili seksualni razvoj potomaka majki koje su primale metokspolietilenglikol-epoetin beta tokom gestacije i laktacije nije bio ugrožen. Kada je metokspolietilenglikol-epoetin beta primenjivan supkutano mužjacima i ženkama pacova pre i tokom parenja, njihov reproduktivni učinak, plodnost i parametri nalaza sperme nisu bili ugroženi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, monohodrat;
Natrijum-sulfat;
Manitol (E421);
Metionin;
Poloksamer 188;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjen injekcioni špric čuvati u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Krajnji korisnik može da izvadi lek iz frižidera i čuva ga na sobnoj temperaturi (do 30°C) tokom samo jednog jednomesečnog perioda. Kada se jednom izvadi iz frižidera, lek se mora iskoristiti u ovom roku.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je napunjen injekcioni špric (staklo tip I) sa gumenim delom klipa šprica od bromobutil gume i zatvaračem vrha šprica od bromobutil gume i iglom 27G1/2.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjen injekcioni špric koji sadrži 0,3 mL rastvora i nalazi se u plastičnom ulošku i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ovaj već napunjeni injekcioni špric je spreman za upotrebu. Sterilni napunjeni injekcioni špric ne sadrži konzervanse i mora se koristiti samo za jedno ubrizgavanje. Samo jedna doza se sme primeniti po jednom špricu. Napunjeni špricevi nisu dizajnirani za primenu delimičnih doza. Sme se primenjivati isključivo rastvor koji je bistar, bezbojan do svetlo žućkaste boje, i u kome nema vidljivih čestica.

Ne sme se mućkati.

Pre primene sačekajte da napunjeni injekcioni špric dostigne sobnu temperaturu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ROCHE DOO BEOGRAD

Vladimira Popovića 8a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (30 mikrograma/0,3 mL):

002402626 2024

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (50 mikrograma/0,3 mL):

515-01-03323-22-001

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (75 mikrograma/0,3 mL):

515-01-03324-22-001

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (120 mikrograma/0,3 mL):

002403663 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (30 mikrograma/0,3 mL): 26.08.2009.

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (50 mikrograma/0,3 mL): 03.09.2007.

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (75 mikrograma/0,3 mL): 03.09.2007.

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (120 mikrograma/0,3 mL): 26.08.2009.

Datum poslednje obnove dozvole:

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (30 mikrograma/0,3 mL): 15.07.2025.

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (50 mikrograma/0,3 mL): 17.08.2023.

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (75 mikrograma/0,3 mL): 17.08.2023.

Mircera, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 x (120 mikrograma/0,3 mL): 15.07.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025. godine