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 sur une lignée de cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO) 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 débuter 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	< 8 000	120
40 - 80	8 000 – 16 000	200
> 80	> 16 000	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-epoetin 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-epoetin 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-epoetin beta pour les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans recevant actuellement un ASE

Dose hebdomadaire de darbepoetin alfa (microgrammes/semaine)	Dose hebdomadaire d'epoetin (UI/semaine)	Dose toutes les 4 semaines de méthoxy polyéthylène glycol-epoetin 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 préremplies 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-epoetin 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-epoetin 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 faits 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 préremplie disponible est de 30 microgrammes. L'administration de doses partielles avec des seringues préremplies 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 cœfficient 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 B_{12} 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 erythropoïétique. 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 réticulocytopénie 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.

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-epoetin beta. Ces anticorps présentent une réaction croisée avec les autres ASE et un traitement par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin 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-epoetin 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-epoetin 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-epoetin 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-epoetin 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 atteint pendant la phase de maintien ne doit pas dépasser la limite supérieure du taux d'hémoglobine cible recommandé dans la rubrique 4.2. Lors des essais cliniques, un risque accru de

décès, d'événements cardiovasculaires graves dont des thromboses ou d'événements vasculaires cérébraux graves dont des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été observés lorsque l'administration des 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'époïétines 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 x 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 inexpliquée 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 cardio-vasculaires 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 Fertilité, 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 reversible 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.

Fertilité
Aucune altération de la fertilité 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 3 042 patients adultes atteints d'une IRC, dont 1 939 patients adultes traités par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta et 1 103 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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base 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 (*).

Classe de systèmes d'organes	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 x 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 x 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 x 10^9/l ont été observés chaque année chez 1,5 % à 3,0 % des patients adultes traités par le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin 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 darbépoetine 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-epoetin 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-epoetin 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-epoetin 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 ci-dessous).

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La marge thérapeutique du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin 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-epoetin 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-epoetin beta stimule l'érythropoïèse en interagissant avec le récepteur de l'érythropoïétine à la surface des progéniteurs médullaires. Le méthoxy polyéthylène glycol-epoetin 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 sécurité 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 cardiovasulaire, 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'évènements 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 inexpliquée, 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 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 darboépoétine 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 observées chez 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 prolifération *in vitro* sur des lignées de cellules tumorales non hématologiques. Lors d'une étude de toxicité de six mois chez le rat, aucune réponse mitogène inattendue ou tumorigène n'a été observée dans des tissus non hématologiques. De plus, sur un échantillon de tissus humains, la liaison *in vitro* du méthoxy polyéthylène glycol-epoetin beta n'a été observée que sur les cellules cibles (progéniteurs médullaires).

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique monohydraté
Sulfate de sodium
Mannitol (E421)
Méthionine
Poloxamère 188
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
Ne pas congeler
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
L'utilisateur final peut sortir le médicament du réfrigérateur et le conserver à température ambiante ne dépassant pas +30°C durant une période unique d'un mois. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé au cours de cette période.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Les seringues préremplies de 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200 et 250 microgrammes contiennent 0,3 ml de solution.
La seringue préremplie de 360 microgrammes contient 0,6 ml de solution.

Les seringues préremplies de 30, 50, 75 microgrammes sont disponbiles en boîte de 1 ou 3 seringue(s) préremplie(s).

Les seringues préremplies de 100, 120, 150, 200, 250 et 360 microgrammes sont disponibles en boîte de 1 seringue préremplie.

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 préremplies 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 MARCHE

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

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

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

15 janvier 2026

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