

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**MIRCERA 30 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 50 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 75 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 100 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 120 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 150 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 200 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 250 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
**MIRCERA 360 microgram/0,6 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

**MIRCERA 30 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 30 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 100 microgram/ml.  
**MIRCERA 50 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 50 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 167 microgram/ml.  
**MIRCERA 75 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 75 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 250 microgram/ml.  
**MIRCERA 100 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 100 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 333 microgram/ml.  
**MIRCERA 120 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 120 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 400 microgram/ml.  
**MIRCERA 150 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 150 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 500 microgram/ml.  
**MIRCERA 200 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 200 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 667 microgram/ml.  
**MIRCERA 250 microgram/0,3 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 250 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 833 microgram/ml.  
**MIRCERA 360 microgram/0,6 ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit**  
Één voorgevulde spuit bevat 360 microgram methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta\* wat overeenkomt met 600 microgram/ml.

De sterkte geeft de hoeveelheid proteïne weer van het methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta molecuul zonder daarbij rekening te houden met de glycosylering.

\* covalent conjugaat van een eiwit geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie in Chinese hamster ovariumcellen en geconjugeerd aan een lineair methoxy polyethyleenglycol (PEG).

De sterkte van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta kan niet worden vergeleken met de sterkte van andere gepegyleerde of niet gepegyleerde eiwitten binnen dezelfde therapeutische klasse (zie 5.1).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.  
De oplossing is helder en kleurloos tot enigszins gelig.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie gerelateerd aan chronische nierziekte (CKD) bij volwassen patiënten (zie rubriek 5.1).

Behandeling van symptomatische anemie gerelateerd aan CKD bij pediatrie patiënten van 3 maanden tot 18 jaar oud die worden overgezet van een ander erythropoëse stimulerend middel (ESA), nadat hun hemoglobinespiegel gestabiliseerd is met de eerdere ESA (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met nierfunctiestoornissen.

##### Dosering

##### *Behandeling van symptomatische anemie bij patiënten met chronische nierziekte.*

Symptomen van anemie en de gevolgen daarvan kunnen variëren naar leeftijd, geslacht en algemene belasting als gevolg van de ziekte; een evaluatie door een arts van het klinisch verloop van de individuele patiënt is noodzakelijk. De behandeling dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend voor een hemoglobinesijging niet hoger dan 12 g/dl (7,45 mmol/l). Subcutaan gebruik heeft de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse ontvangen om het doorprikken van de perifere venen te voorkomen.

Als gevolg van variabiliteit tussen patiënten, kunnen incidenteel hemoglobinewaarden worden waargenomen die boven of onder de gewenste hemoglobinewaarden liggen. Variabiliteit in hemoglobine dient te worden beheerst d.m.v. dosismanagement, waarbij rekening wordt gehouden met een hemoglobine streefwaarde van 10 g/dl (6,21 mmol/l) tot 12 g/dl (7,45 mmol/l). Een blijvende hemoglobinespiegel van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) dient te worden vermeden; richtlijnen voor geschikte dosisaanpassingen indien hemoglobinewaarden van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) worden waargenomen, worden hieronder beschreven.

Een stijging in hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,24 mmol/l) bij volwassen patiënten en 1 g/dl (0,62 mmol/l) bij pediatrie patiënten over een periode van vier weken dient te worden voorkomen. Indien dit optreedt, dient de dosis te worden aangepast zoals beschreven.

Patiënten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst goedgekeurde werkzame dosis van de behandeling wordt gebruikt om adequate controle van de anemiesymptomen te bewerkstelligen, terwijl een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,45 mmol/l) of lager gehandhaafd wordt.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij dosisescalatie van de behandeling bij patiënten met chronisch nierfalen. Voor patiënten met een beperkte hemoglobinerespons op de behandeling moeten alternatieve verklaringen voor deze beperkte respons worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Het wordt aanbevolen om het hemoglobinegehalte iedere twee weken te controleren tot het gestabiliseerd is en vervolgens periodiek te controleren (zie rubriek 4.4).

##### *Volwassen patiënten die momenteel niet behandeld worden met een ESA:*

Om de hemoglobinespiegels te verhogen tot meer dan 10 g/dl (6,21 mmol/l) is de aanbevolen aanvangsdosering bij patiënten die niet gedialyseerd worden, 1,2 microgram/kg lichaamsgewicht, eenmaal per maand toegediend als een enkele subcutane injectie.

Als alternatief kan een aanvangsdosering van 0,6 microgram/kg lichaamsgewicht eenmaal per twee weken worden toegediend als een enkele intraveneuze of subcutane injectie bij patiënten die wel of niet gedialyseerd worden.

De dosis kan met ongeveer 25 % van de vorige dosis worden verhoogd als de mate van toename van hemoglobine gedurende een maand lager is dan 1,0 g/dl (0,621 mmol/l). De dosis kan verder verhoogd worden met ongeveer 25 % per maand tot het gewenste hemoglobinegehalte is bereikt.

Als het hemoglobinegehalte sneller stijgt dan 2 g/dl (1,24 mmol/l) in één maand, of als het hemoglobinegehalte toeneemt en 12 g/dl (7,45 mmol) nadert, moet de dosis met ongeveer 25 % verlaagd worden.

Als het hemoglobinegehalte blijft stijgen, dient de behandeling te worden onderbroken tot het hemoglobinegehalte begint af te nemen. Op dat moment dient de behandeling opnieuw te worden gestart met een dosering die aanvankelijk 25 % lager is dan de eerder toegediende dosering. Na

het onderbreken van de behandeling wordt een vermindering van hemoglobine verwacht van ongeveer 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) per week.

De dosering dient niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast.

Bij patiënten die eenmaal per twee weken worden behandeld en bij wie het hemoglobinegehalte hoger is dan 10 g/dl (6,21 mmol/l), mag methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta eens per maand worden toegediend in een dosering gelijk aan twee maal de tweewekelijkse dosering.

Volwassen patiënten die momenteel behandeld worden met een ESA:

Patiënten die momenteel behandeld worden met een ESA, kunnen worden overgezet op methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, toegediend eenmaal per maand als een enkele intraveneuze of subcutane injectie. De aanvangsdosering van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, is gebaseerd op de berekende eerdere wekelijkse dosering van darbepoëtine alfa of epoëtine op het moment van substitutie, zoals beschreven in tabel 1. Met de eerste injectie moet gestart worden op het moment dat de volgende injectie van de eerder gebruikte darbepoëtine alfa of epoëtine volgens schema gegeven zou worden.

**Tabel 1: Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta aanvangsdosering voor volwassen patiënten die momenteel behandeld worden met een ESA**

Voorafgaande wekelijkse darbepoëtine alfa intraveneuze of subcutane dosering (microgram/week)	Voorafgaande wekelijkse epoëtine intraveneuze of subcutane dosering (IE/week)	Maandelijks methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta intraveneuze of subcutane dosering (microgram/eens per maand)
< 40	< 8.000	120
40-80	8.000-16.000	200
> 80	> 16.000	360

Als een aanpassing van de dosering noodzakelijk is om het beoogde hemoglobinegehalte boven 10 g/dl (6,21 mmol/l) te handhaven, kan de maandelijks dosering met ongeveer 25 % worden verhoogd.

Als de stijging van hemoglobine meer dan 2 g/dl (1,24 mmol/l) in één maand is, of als het hemoglobinegehalte toeneemt en 12 g/dl (7,45 mmol/l) nadert, moet de dosering met ongeveer 25 % verlaagd worden.

Als het hemoglobinegehalte blijft stijgen, dient de behandeling te worden onderbroken tot het hemoglobinegehalte begint af te nemen. Op dat moment dient de behandeling opnieuw te worden gestart met een dosering die aanvankelijk 25 % lager is dan de eerder toegediende dosering. Na het onderbreken van de behandeling wordt een vermindering van hemoglobine verwacht van ongeveer 0,35 g/dl (0,22 mmol/l) per week.

De dosering dient niet vaker dan eenmaal per maand te worden aangepast.

De ervaring met het behandelen van patiënten die peritoneaal worden gedialyseerd is beperkt. Bij deze patiënten wordt daarom aanbevolen om regelmatig de Hb te controleren en de richtlijnen voor het aanpassen van de dosering nauwkeurig op te volgen.

Pediatrische patiënten van 3 maanden tot 18 jaar die momenteel behandeld worden met een ESA:

Pediatrische patiënten bij wie het hemoglobinegehalte is gestabiliseerd door behandeling met een ESA kunnen worden overgezet op methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, toegediend eenmaal per 4 weken als een intraveneuze of subcutane injectie, maar met behoud van dezelfde toedieningsweg. De aanvangsdosering van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta wordt berekend op basis van de totale wekelijkse ESA-dosering op het moment van overzetting (tabel 2).

**Tabel 2: Aanvangsdosering methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta voor pediatrische patiënten van 3 maanden tot 18 jaar die momenteel behandeld worden met een ESA**

Voorafgaande wekelijkse darbepoëtine alfa dosering (microgram/week)	Voorafgaande wekelijkse epoëtine dosering (IE/week)	4-wekelijkse methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta dosering (microgram)
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

De voorgevulde spuiten zijn niet ontworpen voor toediening van gedeeltelijke doses. Vanwege de beschikbare doseringssterktes van de voorgevulde spuiten moeten pediatrie patiënten met een ESA-dosering van < 9 microgram/week (darbepoëtine alfa) of < 2.000 IE/week epoëtine niet worden overgezet op methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta.

Als een aanpassing van de dosering noodzakelijk is om het beoogde hemoglobinegehalte boven 10 g/dl te handhaven, kan de 4-wekelijkse dosering met ongeveer 25% worden aangepast.

Als de stijging van hemoglobine meer dan 1 g/dl (0,62 mmol/l) in 4 weken is, of als het hemoglobinegehalte toeneemt en 12 g/dl (7,45 mmol/l) nadert, moet de dosering van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta met ongeveer 25% worden verlaagd.

Als het hemoglobinegehalte blijft stijgen na dosisverlaging, dient de behandeling te worden onderbroken tot het hemoglobinegehalte begint af te nemen. Op dat moment dient de behandeling opnieuw te worden gestart met een dosering die 25% lager is dan de eerder toegediende dosering.

De dosering dient niet vaker dan eenmaal per 4 weken te worden aangepast.

#### Onderbreking van de behandeling

De behandeling is normaal gesproken voor langere termijn. Toch kan de behandeling, indien noodzakelijk, op ieder moment worden gestaakt.

#### Gemiste dosering

Als een dosis van het middel is vergeten, moet de vergeten dosering zo snel mogelijk worden toegediend en moet de toediening van het middel opnieuw worden gestart volgens de voorgeschreven doseringsfrequentie.

#### Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta bij kinderen jonger dan 3 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Speciale populaties

##### Patiënten met een verminderde leverfunctie

Er zijn geen aanpassingen nodig van de aanvangsdosering of van de voorschriften voor dosisaanpassingen voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

##### Ouderen

In klinische onderzoeken was 24% van de met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta behandelde patiënten 65 tot 74 jaar oud en 20% was 75 jaar of ouder. Er is geen aanpassing van de dosering nodig voor patiënten die 65 jaar of ouder zijn.

##### Wijze van toediening

De behandeling dient subcutaan of intraveneus toegediend te worden. Het kan subcutaan in de buik, de arm of de dij geïnjecteerd worden. Alle drie de injectieplaatsen zijn even geschikt. Zie rubriek 6.6 voor instructies betreffende de toediening van het geneesmiddel.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Ongecontroleerde hypertensie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta bij andere indicaties, waaronder anemie bij patiënten met kanker, zijn niet vastgesteld.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij dosisescalatie van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta bij patiënten met chronisch nierfalen aangezien hoge cumulatieve epoëtinedoses mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op mortaliteit, ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen. Voor patiënten met een beperkte hemoglobinerespons op epoëtinen moeten alternatieve verklaringen voor deze beperkte respons worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

#### Pediatrische patiënten:

Pediatrische patiënten, met name kinderen < 1 jaar, moeten zorgvuldig worden geëvalueerd voordat ze worden overgezet van een andere behandeling met een ESA. Ook moet het hemoglobinegehalte worden gestabiliseerd voordat er wordt overgestapt. Na ESA-conversie wordt aanbevolen om het hemoglobinegehalte elke 4 weken te controleren.

Indien de huidige ESA-dosering < 9 microgram darbepoëtine alfa per week of < 2.000 IE epoëtine per week is, moet de patiënt niet overgezet worden op methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, aangezien de laagst beschikbare sterkte in een voorgevulde spuit 30 microgram is. Toediening van gedeeltelijke doses met voorgevulde spuiten wordt niet aanbevolen.

Aanvullende ijzertherapie wordt aanbevolen voor alle patiënten met serum ijzerwaarden van het bloed die lager zijn dan 100 microgram/l of met een transferrineverzadiging van minder dan 20 %. Om effectieve erythropoëse te garanderen, moet het ijzergehalte bij aanvang van en tijdens de behandeling worden gecontroleerd.

Geen respons op de therapie dient direct te leiden tot het zoeken naar oorzakelijke factoren. Tekorten aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 verminderen de effectiviteit van ESA's en dienen daarom gecorrigeerd te worden. Bijkomende infecties, ontstekingen of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminium toxiciteit, onderliggende hematologische ziektes, of beenmergfibrose kunnen de erythropoëtische respons ook in gevaar brengen. Een reticulocytentelling moet beschouwd worden als deel van de evaluatie. Als alle genoemde condities uitgesloten zijn en de patiënt een plotselinge daling heeft van hemoglobine in combinatie met reticulocytopenie en anti-erythropoëtine antilichamen (AEAB), moet overwogen worden het beenmerg te onderzoeken op Pure Red Cell Aplasia (PRCA). Als PRCA wordt gediagnosticeerd, dient de behandeling beëindigd te worden en mogen de patiënten niet worden overgezet op een andere ESA.

Pure Red Cell Aplasia veroorzaakt door anti-erythropoëtine antilichamen is waargenomen in verband met het gebruik van alle ESA's, waaronder methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta. Voor deze antilichamen is aangetoond dat ze een kruisreactie geven met alle ESA's. Patiënten waarvan de verdenking bestaat of al bevestigd is dat ze antilichamen voor erythropoëtine hebben, dienen niet overgezet te worden op methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta (zie rubriek 4.8).

PRCA bij patiënten met hepatitis C: bij een paradoxale afname van de hemoglobine en ontwikkeling van ernstige anemie die gepaard gaat met lage reticulocytenaantallen, dient de behandeling met epoëtine te worden gestaakt en een anti-erythropoëtine antilichaamonderzoek te worden uitgevoerd. Er zijn gevallen van PRCA gemeld bij patiënten met hepatitis C die behandeld werden met interferon en ribavirine en tegelijkertijd met epoëtine. Epoëtinen zijn niet toegelaten voor de behandeling van anemie die geassocieerd wordt met hepatitis C.

Bloeddruk controle: Net als bij andere ESA's, kan de bloeddruk toenemen tijdens de behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta. De bloeddruk zal adequaat gecontroleerd moeten worden in alle patiënten voorafgaand aan, bij aanvang van en tijdens de behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta. Als een hoge bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is door medische behandeling of dieetmaatregelen, moet de dosering worden verminderd of gestaakt (zie rubriek 4.2).

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling (zie rubriek 4.8). Er zijn ernstigere gevallen waargenomen met langwerkende epoëtinen. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. Als bij de patiënt een ernstige huidreactie zoals SJS of TEN is ontstaan als gevolg van het gebruik van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, mag behandeling met een ESA nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Hemoglobineconcentratie: Bij patiënten met chronische nierziekte, dient de te handhaven hemoglobineconcentratie de bovengrens van de streefconcentratie van hemoglobine, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. In klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire aandoeningen waaronder trombose, of cerebrovasculaire aandoeningen waaronder beroerte waargenomen wanneer ESA's werden toegediend om een hemoglobinewaarde van meer dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) te verkrijgen (zie rubriek 4.8). Gecontroleerde klinische onderzoeken gaven geen significant voordeel dat kon worden toegeschreven aan de toediening van epoëtinen wanneer de hemoglobineconcentratie werd verhoogd tot meer dan het niveau dat nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en om bloedtransfusie te vermijden.

De veiligheid en werkzaamheid van de behandeling zijn niet vastgesteld bij patiënten met hemoglobinopathieën, toevallen of een recente geschiedenis van bloedingen waarbij transfusies nodig waren of met bloedplaatjesaantallen van meer dan  $500 \times 10^9/l$ . Daarom is voorzichtigheid bij deze patiënten geboden.

**Effect op tumorgroei:** Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta is, net als andere ESA's, een groeifactor die primair de rode bloedcelproductie stimuleert. Erytropoëtine-receptoren kunnen op het oppervlak van verschillende tumorcellen tot expressie komen. Zoals met alle groeifactoren is er bezorgdheid dat ESA's alle soorten maligne celgroei kunnen stimuleren. Twee gecontroleerde klinische onderzoeken waarbij epoëtinën werden toegediend aan patiënten met verschillende soorten kanker, inclusief hoofd-, nek- en borstkanker, laten een niet verklaarde stijging in het sterftecijfer zien.

**Misbruik** van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta door gezonde mensen kan tot een excessieve stijging van hemoglobine leiden. Dit kan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties in verband worden gebracht.

**Terugvinden herkomst:** Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### **Hulpstoffen**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn geen aanwijzingen dat methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta het metabolisme van andere geneesmiddelen wijzigt.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### **Zwangerschap**

Er zijn voor methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta geen gegevens beschikbaar over gebruik tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren geeft geen directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling, maar er zijn aanwijzingen gevonden voor een klassegerelateerde omkeerbare vermindering van foetaal gewicht (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk. Eén onderzoek bij dieren heeft uitscheiding van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta in de moedermelk aangetoond. Bij een beslissing om borstvoeding te continueren of te stoppen, moet rekening gehouden worden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta voor de vrouw.

### **Vruchtbaarheid**

Onderzoek in dieren heeft aangetoond dat er geen bewijzen zijn voor verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### **(a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

De veiligheidsdatabase met gegevens van klinisch onderzoek met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta omvat 3.042 volwassen CKD-patiënten, inclusief 1.939 patiënten die werden behandeld met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta en 1.103 met een andere ESA. Van een geschatte 6% van de volwassen patiënten die behandeld zijn met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta wordt verwacht dat zij bijwerkingen zullen ervaren. De meest voorkomende bijwerking was hypertensie (vaak).

### **(b) Tabel met bijwerkingen**

Bijwerkingen in tabel 3 zijn opgesomd volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentie categorieën: Frequentie categorieën worden gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 3: Bijwerkingen toegeschreven aan de behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta bij volwassen CKD-patiënten.** Bijwerkingen die uitsluitend zijn waargenomen na het op de markt komen zijn aangegeven met (\*).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Trombocytopenie*
	Niet bekend	Pure red cell aplasia*
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie*
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn
	Zelden	Hypertensieve encefalopathie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Trombose*
	Zelden	Opvliegers
	Zelden	Longembolie*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Rash, maculopulair
	Niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Trombose op de vaattoegangsplaats

(c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Volwassen patiënten

Gevalen van trombocytopenie zijn gemeld na het op de markt brengen. In klinische onderzoeken werd een lichte afname van de hoeveelheid bloedplaatjes waargenomen die binnen het normale bereik bleef.

Bij 7% van de volwassen patiënten behandeld met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta en bij 4% van de volwassen patiënten behandeld met andere ESA's tijdens de klinische ontwikkeling, werd een aantal bloedplaatjes van minder dan  $100 \times 10^9/l$  waargenomen. In een veiligheidsonderzoek na registratie (*post-authorisation safety study* (PASS)) met langdurige blootstelling gedurende behandeling tot 8,4 jaar was een baseline aantal bloedplaatjes van minder dan  $100 \times 10^9/l$  aanwezig bij 2,1% van de volwassen patiënten in de groep met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta en 2,4% van de volwassen patiënten in de groep met andere ESA's. Gedurende het onderzoek werd elk jaar een hoeveelheid bloedplaatjes van minder dan  $100 \times 10^9/l$  waargenomen bij 1,5 tot 3,0% van de volwassen patiënten die werd behandeld met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta en bij 1,6 tot 2,5% van de volwassen patiënten die werden behandeld met andere ESA's.

Data uit een gecontroleerd klinisch onderzoek met epoëtine alfa of darbepoëtine alfa meldden de incidentie voor beroerte als vaak. Een veiligheidsonderzoek na registratie liet dezelfde incidentie van beroerte zien tussen de groepen met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta (6,3%) en referentie-ESA's (epoëtine alfa, darbepoëtine alfa en epoëtine beta) (7%).

Net als bij andere ESA's, zijn gevallen van trombose, waaronder longembolie, gemeld in de post-marketingssituatie (zie rubriek 4.4).

Pure Red Cell Aplasia (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erythropoëtine antilichamen is gemeld. De frequentie is niet bekend. In het geval dat PRCA vastgesteld is, dient behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta gestaakt te worden en patiënten dienen niet behandeld te worden met een ander recombinant erythropoëtine eiwit (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

In de twee pediatrie onderzoeken bestond de totale onderzoekspopulatie uit 104 patiënten, waarvan 12 patiënten jonger dan 5 jaar oud, 36 patiënten van 5 tot 11 jaar oud en 56 patiënten van 12 tot 17 jaar oud waren. In deze twee onderzoeken was het veiligheidsprofiel van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta bij pediatrie patiënten over het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel voor volwassen patiënten, gebaseerd op een lage blootstelling van patiënten in deze onderzoeken (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke

bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

## België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta heeft een breed therapeutisch bereik. De individuele mate van respons moet in beschouwing worden genomen als de behandeling wordt gestart. Overdosering kan resulteren in het optreden van versterkte farmacodynamische effecten, bijvoorbeeld overmatige erythropoëse. In geval van een te hoog hemoglobinegehalte, dient de behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta tijdelijk te worden stopgezet (zie rubriek 4.2). Indien klinisch geïndiceerd, kan aderlating worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige anti-anemische bereidingen, ATC-code: B03XA03

#### Werkingsmechanisme

Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta stimuleert erythropoëse door interactie met de erytropoëtinereceptor op voorlopercellen in het beenmerg. Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, de werkzame stof van MIRCERA, is een continue erytropoëtine receptor activator welke een andere activiteit laat zien op receptor niveau, dit wordt gekenmerkt door een tragere binding aan en een snellere dissociatie van de receptor, een gereduceerde specifieke activiteit *in vitro* met een toegenomen activiteit *in vivo* evenals een verlengde halfwaardetijd in tegenstelling tot erythropoëtine. Het gemiddelde molecuulgewicht is ongeveer 60 kDa, waarvan het proteïnedeel plus het carbohydraatdeel ongeveer 30 kDa uitmaakt.

#### Farmacodynamische effecten

Als primaire groeifactor voor erytroïd ontwikkeling, wordt het natuurlijke hormoon erythropoëtine geproduceerd in de nier en afgegeven aan de bloedbaan als reactie op de hypoxie. Als reactie op de hypoxie, gaat het natuurlijke hormoon erythropoëtine een uitwisseling aan met erytroïd progenitorcellen om de rode bloedcelproductie te verhogen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Volwassen patiënten

Gegevens uit correctie-onderzoeken met patiënten die eenmaal per twee weken en eenmaal per vier weken werden behandeld laten zien dat de Hb-responswaarden in de groep met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta aan het einde van de correctieperiode hoog waren en vergelijkbaar met referentiegeneesmiddelen. De mediane tijd tot respons was 43 dagen in de groep met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta en 29 dagen in de controlegroep met een toename van hemoglobine in de eerste 6 weken van respectievelijk 0,2 g/dl/week en 0,3 g/dl/week.

Vier gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd met dialysepatiënten die behandeld werden met darbepoëtine alfa of epoëtine op het moment van inclusie. De patiënten werden gerandomiseerd om hun huidige behandeling voort te zetten, of overgezet op behandeling met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta om een stabiel hemoglobinegehalte te handhaven. Tijdens de evaluatieperiode (week 29-36), was de gemiddelde en mediane hemoglobinespiegel bij patiënten die met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta werden behandeld praktisch gelijk aan het hemoglobinegehalte bij baseline.

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 4.038 patiënten met CRF die niet gedialyseerd werden, met daarnaast type 2 diabetes en hemoglobinegehalten van  $\leq 11$  g/dl, ontvingen patiënten ofwel behandeling met darbepoëtine alfa tot streefwaarden van hemoglobine van 13 g/dl ofwel placebo (zie rubriek 4.4). Het onderzoek bereikte geen van de primaire eindpunten, namelijk het aantonen van een verminderd risico op overlijden door welke oorzaak dan ook, cardiovasculaire morbiditeit of nierziekte in een eindstadium (ESRD). Analyse van de individuele componenten van de samengestelde eindpunten liet de volgende HR (95%-BI) zien: overlijden 1,05 (0,92; 1,21), beroerte 1,92 (1,38; 2,68), congestief hartfalen (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), myocardinfarct (MI) 0,96 (0,75; 1,23), ziekenhuisopname voor myocardischemie 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Samengevoegde post-hoc analyses van klinische onderzoeken met ESA's werden uitgevoerd bij patiënten met CRF (dialysepatiënten, niet-dialysepatiënten en bij patiënten met of zonder diabetes). Er werd een tendens tot verhoogde risicoschatting voor mortaliteit zonder specifieke oorzaak, en cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen waargenomen, geassocieerd met hogere cumulatieve ESA-doses, die onafhankelijk was van de diabetesstatus of dialysestatus van de patiënt (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Erythropoëtine is een groeifactor die primair de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtinereceptoren kunnen mogelijk op het oppervlakte van verschillende tumorcellen tot expressie komen.

Overleving en tumorexpressie zijn onderzocht in vijf grote gecontroleerde onderzoeken met in totaal 2.833 patiënten. Vier van deze onderzoeken waren dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en er was één open-label onderzoek. Bij twee van de onderzoeken werden patiënten gerekruteerd die werden behandeld met chemotherapie. De streefconcentratie hemoglobine bij twee onderzoeken was > 13 g/dl; in de overige drie onderzoeken was het 12-14 g/dl. In het open-label onderzoek was er geen verschil in totale overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erythropoëtine en de controlegroep. In de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerde de hazardratio voor totale overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze onderzoeken lieten een consistent onverklaard statistisch significante stijging in sterfte zien bij patiënten met anemie geassocieerd aan verschillende voorkomende kankers, die recombinant humaan erythropoëtine ontvingen, vergeleken met de controlegroep. Totale overlevingsuitkomst in de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinant humaan erythropoëtine kregen en de controlegroep.

Een data-analyse van gegevens van individuele patiënten is ook verricht bij meer dan 13.900 kankerpatiënten (chemo-, radio-, chemoradiotherapie of geen therapie) die participeerden in 53 gecontroleerde klinische onderzoeken met verschillende epoëtinen. Meta-analyse van gegevens van totale overleving leverde een hazardratio puntschatting van 1,06 in het voordeel van de controlegroep (95%-BI: 1,00, 1,12; 53 onderzoeken en 13.933 patiënten). Bij de patiënten die chemotherapie kregen, was de hazardratio voor totale overleving 1,04 (95%-BI: 0,97, 1,11; 38 onderzoeken en 10.441 patiënten). Meta-analyses laten ook consistent een significante stijging zien van het relatieve risico van trombo-embolische voorvallen bij kankerpatiënten die recombinant humaan erythropoëtine kregen (zie rubriek 4.4). Bij deze data-analyse zaten geen patiënten die met methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta behandeld werden. Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta is niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met door chemotherapie geïnduceerde anemie (zie rubriek 4.1 en rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij pediatrie patiënten. Eén onderzoek met intraveneuze toediening (i.v.) en één onderzoek met subcutane toediening (s.c.) van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta.

Het onderzoek met i.v. toediening was een open-label, eenarmig, multicentrisch, fase II-onderzoek met meervoudige doses (NH19707) dat werd uitgevoerd bij 64 pediatrie patiënten (leeftijd van 5 tot 17 jaar oud) met CKD die hemodialyse kregen, om de 2 conversiefactoren (groep 1 en groep 2) te beoordelen met betrekking tot het overzetten van onderhoudsbehandeling met i.v. epoëtine alfa/beta of darbepoëtine alfa op methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, dat eenmaal per 4 weken gedurende 20 weken i.v. wordt toegediend. De werkzaamheid werd vastgesteld op basis van de verandering in hemoglobineconcentratie (g/dl) tussen baseline en de evaluatieperiode. De gecorrigeerde gemiddelde verandering in hemoglobine van baseline tot de evaluatieperiode was -0,74 g/dl [95%-BI: -1,32 tot -0,16] in groep 1 en -0,09 g/dl [95%-BI: -0,45 tot 0,26] in groep 2. In groep 1 en groep 2 bleven respectievelijk bij 58% en 75% van de patiënten de hemoglobinewaarden binnen ±1 g/dl van baseline en bij respectievelijk 75% en 81% bleven de hemoglobinewaarden binnen 10-12 g/dl. Subgroepanalyses per leeftijdsgroep (5-11 jaar en 12-17 jaar) kwamen overeen met de waarnemingen in de totale populatie. Patiënten die de hoofdbehandeling van 20 weken voltooiden en voldoende hemoglobinespiegels behielden, kwamen in aanmerking voor een optionele verlengingsperiode van 52 weken om de veiligheid te onderzoeken met dezelfde doseringsfrequentie.

Het onderzoek met s.c. toediening was een tweede open-label, eenarmig, multicentrisch, fase II-dosisbepalingsonderzoek (NH19708) dat werd uitgevoerd bij 40 pediatrie patiënten (leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar oud) met CKD die wel of nog geen dialyse kregen, om de conversiefactor die gebruikt werd in groep 2 van het i.v. onderzoek te beoordelen, met betrekking tot het overzetten van onderhoudsbehandeling met s.c. epoëtine alfa/beta of darbepoëtine alfa op methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta, dat eenmaal per 4 weken gedurende 20 weken s.c. wordt toegediend. Evenzo was in dit onderzoek het primaire werkzaamheidseindpunt de verandering in hemoglobineconcentratie (g/dl) tussen baseline en de evaluatieperiode. De gemiddelde verandering in hemoglobineconcentratie tijdens de evaluatieperiode was 0,48 g/dl [95%-BI: 0,15 tot 0,82], wat binnen de equivalentiegrenzen van -1 tot +1 g/dl lag. De resultaten van de gemiddelde verandering in hemoglobineconcentratie per leeftijdsgroep (< 5 jaar, 5-11 jaar, ≥ 12 jaar) kwamen overeen met de resultaten van het primaire eindpunt tijdens de evaluatieperiode. Patiënten die de hoofdbehandeling van 20 weken voltooiden en die hun hemoglobinespiegels voldoende handhaafden, kwamen in aanmerking voor een optionele verlengingsperiode van 24 weken om de veiligheid te onderzoeken met dezelfde doseringsfrequentie.

In beide onderzoeken bleven de gemiddelde hemoglobinewaarden binnen 10 tot 12 g/dl voor de meerderheid van de patiënten, gedurende de gehele evaluatieperiode en de verlengingsperiode om de veiligheid te onderzoeken. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij pediatrie patiënten uit beide onderzoeken was consistent met het veiligheidsprofiel voor volwassenen (zie rubriek 4.8).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Volwassen patiënten

De farmacokinetiek van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta is onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij anemische patiënten met CKD, waaronder dialyse- en niet-dialysepatiënten.

Na subcutane toediening aan CKD patiënten die niet gedialyseerd werden, werden de maximale serumconcentraties van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta 95 uur (mediane waarde) na toediening waargenomen. De absolute biologische beschikbaarheid van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta na subcutane toediening was 54 %. De waargenomen terminale eliminatie halfwaardetijd was 142 uur bij CKD patiënten die niet werden gedialyseerd.

Na subcutane toediening aan CKD patiënten die gedialyseerd werden, werden de maximale serumconcentraties van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta 72 uur (mediane waarde) na toediening waargenomen. De absolute biologische beschikbaarheid van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta na subcutane toediening was 62 %. De waargenomen terminale eliminatie halfwaardetijd was 139 uur bij CKD patiënten die werden gedialyseerd.

Na intraveneuze toediening aan CKD patiënten die gedialyseerd werden, was de totale systemische klaring 0,494 ml/uur per kg. De eliminatie halfwaardetijd na intraveneuze toediening van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta is 134 uur.

Een vergelijking van serumconcentraties van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta gemeten voor en na hemodialyse bij 41 patiënten met CKD, wijst uit dat bloedialyse geen effect heeft op de farmacokinetiek van dit geneesmiddel.

Een analyse bij 126 patiënten met CKD toonde geen farmacokinetisch verschil aan tussen dialysepatiënten en niet-dialysepatiënten.

In een enkelvoudig doseringsonderzoek is de farmacokinetiek van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta na intraveneuze toediening bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie vergelijkbaar met gezonde personen (zie rubriek 4.2).

### Pediatrische patiënten

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd met gegevens van 103 pediatrische patiënten van 6 maanden tot 17 jaar oud (lichaamsgewicht variërend van 7 tot 90 kg) en 524 volwassen patiënten. Pediatriche patiënten kregen methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta intraveneus (allemaal op hemodialyse) of subcutaan (op peritoneale dialyse, hemodialyse of nog niet op dialyse) toegediend. Klaring en distributievolume namen toe met het lichaamsgewicht en het distributievolume nam toe met de leeftijd. De waargenomen maximale en minimale serumconcentraties van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta bij pediatriche patiënten, verzameld nadat hun hemoglobinespiegel was gestabiliseerd, waren vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen voor beide toedieningswegen, intraveneus en subcutaan.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit.

Het carcinogene potentieel van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta is nog niet in lange-termijn onderzoeken met dieren geëvalueerd. Het heeft *in vitro* geen proliferatieve respons veroorzaakt in niet-hematologische tumorcellijnen. In een zes maanden durend onderzoek in ratten naar toxiciteit, werden geen tumorigene of onverwachte mitogene responsen waargenomen in niet-hematologisch weefsel. Bovendien, gebruikmakend van een panel van menselijk weefsel, werd de *in vitro* binding van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta alleen waargenomen in de *target* cellen (beenmerg progenitorcellen).

Er is geen significante overdracht van methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta via de placenta waargenomen in de rat en onderzoeken in dieren hebben geen schadelijk effect aangetoond op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Er was echter een klasse-gerelateerde omkeerbare afname in foetaal gewicht en een afname in postnatale toename van het lichaamsgewicht van de nakomelingen bij de dosis die versterkte farmacodynamische effecten in de moeder als gevolg had. Fysieke, cognitieve, of seksuele ontwikkeling bij de nakomelingen van moeders die methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta toegediend kregen tijdens de zwangerschap en borstvoeding, werden niet beïnvloed. Wanneer methoxypolyethyleenglycol-epoëtine beta subcutaan werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten voorafgaand aan en tijdens het paren, werden de voortplantingscapaciteit, vruchtbaarheid en beoordelingsparameters voor sperma niet aangetast.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdihydrogenfosfaat monohydraat  
Natriumsulfaat  
Mannitol (E421)  
Methionine  
Poloxameer 188  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De eindgebruiker kan het geneesmiddel uit de koelkast halen om bij kamertemperatuur (niet boven 30°C) te bewaren voor een enkele periode van 1 maand. Eenmaal buiten de koelkast, moet het product binnen deze periode worden gebruikt.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (glas type I) met een gelamineerde plunjer (broombutylrubber) en een afsluitdopje (broombutylrubber) en een 27G1/2 naald.

Voorgevulde spuiten van 30, 50, 75, 100, 120, 150, 200 en 250 microgram bevatten 0,3 ml oplossing.

Voorgevulde spuit van 360 microgram bevat 0,6 ml oplossing.

Voorgevulde spuiten van 30, 50 en 75 microgram zijn beschikbaar in verpakkingsgrootten van 1 of 3 voorgevulde spuiten.

Voorgevulde spuiten van 100, 120, 150, 200, 250 en 360 microgram zijn beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde spuit is klaar voor gebruik. De steriele voorgevulde spuit bevat geen conserveermiddel en is voor eenmalig gebruik. Per voorgevulde spuit dient slechts één dosis te worden toegediend. De voorgevulde spuiten zijn niet ontworpen voor toediening van gedeeltelijke doses. Alleen oplossingen die helder, kleurloos tot licht gelig zijn en vrij zijn van zichtbare deeltjes mogen worden geïnjecteerd.

Niet schudden.

Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen vóór het injecteren.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2007

Datum van laatste verlenging: 15 mei 2012

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15 januari 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.