
Mircera®



Metoxi-polietilenglicol epoetina beta 100 mcg/0,3 mL- solución inyectable

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Nombre del medicamento

Mircera® 100 mcg/0,3 mL- solución inyectable

1.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Una jeringa precargada contiene 100 microgramos de metoxi-polietilenglicol epoetina beta* a una concentración de 333 microgramos/mL. La concentración indica la cantidad del componente proteínico de la molécula metoxi-polietilenglicol epoetina beta, sin tener en cuenta la glicosilación.

*Proteína obtenida mediante tecnología del ADN recombinante a partir de células de ovario de hámster chino (CHO), y conjugada covalentemente con un metoxi-polietilenglicol (PEG) lineal.

La potencia de la metoxi-polietilenglicol epoetina beta no debe compararse con la de otra proteína, pegilada o no, del mismo grupo terapéutico. Para más información, véase la sección 3.1.

Para consultar la lista completa de excipientes véase la sección 4.1.

1.3 Forma farmacéutica

Solución inyectable

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes adultos (véase la sección 3.1).

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes pediátricos desde 3 meses a menores de 18 años de edad que se están cambiando desde otro agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) después de que su nivel de hemoglobina se haya estabilizado con el AEE anterior (ver sección 3.1).

2.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con insuficiencia renal.

Posología

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con enfermedad renal crónica.

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo, y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. El tratamiento se puede administrar tanto por vía subcutánea como intravenosa con el fin de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un máximo de 12 g/dL (7,45 mmol/L). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,21 mmol/L) y 12 g/dL (7,45 mmol/L). El nivel de hemoglobina

no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,45 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente las dosis cuando los valores de hemoglobina sean superiores a 12 g/dL (7,45 mmol/L).

Debe evitarse un aumento de hemoglobina superior a 2 g/dL (1,24 mmol/L) en pacientes adultos y a 1 g/dl (0,62 mmol/l) en pacientes pediátricos durante un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurre, se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones incluidas en esta misma sección.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis eficaz más baja autorizada de tratamiento que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia al tiempo que se mantiene una concentración de hemoglobina inferior o igual a 12 g/dL (7,45 mmol/L).

Se debe tener precaución al aumentar de forma escalonada las dosis de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica. En los pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina al tratamiento, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (véase las secciones 2.4 y 3.1).

Se recomienda vigilar la hemoglobina cada dos semanas hasta que se establezca y luego, de manera periódica (véase la sección 2.4)

Pacientes adultos no tratados actualmente con un agente estimulador de la eritropoyesis (AEE):

Para aumentar los niveles de hemoglobina por encima de 10 g/dL (6,21 mmol/L), la dosis inicial recomendada en pacientes no dializados es de 1,2 microgramos/kg de peso corporal administrada una vez al mes en una inyección única, por vía subcutánea.

Alternativamente, en pacientes dializados y no dializados, se puede administrar una dosis inicial de 0,6 microgramos/kg de peso corporal una vez cada dos semanas, en una inyección única, utilizando tanto la vía intravenosa como la subcutánea.

La dosis se puede incrementar aproximadamente un 25% de la dosis anterior, si la tasa de aumento de la hemoglobina es inferior a 1,0 g/dL (0,621 mmol/L) durante un mes. Se pueden efectuar incrementos posteriores de aproximadamente el 25%, en intervalos mensuales, hasta alcanzar el valor deseado de hemoglobina para cada individuo.

Si la tasa de aumento de la hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,24 mmol/L) en un mes o si el nivel de hemoglobina está aumentando y alcanzando 12 g/dL (7,45 mmol/L), la dosis se reducirá aproximadamente en un 25%. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de hemoglobina comience a descender, momento en el que el tratamiento debe reanudarse con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis administrada previamente. Tras la interrupción de la dosis, se espera una disminución de la hemoglobina de 0,35 g/dL (0,22 mmol/L) a la semana aproximadamente. Los ajustes posológicos no se deben efectuar con una frecuencia mayor que mensual.

En aquellos pacientes tratados una vez cada dos semanas cuya concentración de hemoglobina sea superior a 10 g/dL (6,21 mmol/L) pueden recibir metoxi-polietilenglicol epoetina beta administrado una vez al mes, utilizando una dosis igual al doble de la dosis administrada anteriormente cada dos semanas.

Pacientes adultos tratados actualmente con un AEE:

Los pacientes tratados actualmente con un AEE pueden cambiar a metoxi-polietilenglicol epoetina beta, administrado una vez al mes en inyección única, intravenosa o subcutánea. La dosis inicial de metoxi-polietilenglicol epoetina beta se basará en la dosis semanal previa calculada de darbepoetina alfa o epoetina en el momento del cambio, tal y como se expone en la tabla 1. La primera inyección se administrará cuando estuviera prevista la siguiente dosis de darbepoetina alfa o de epoetina administrada previamente.

Tabla 1. Dosis iniciales de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en pacientes adultos tratados con un AEE

Dosis semanal previa de darbepoetina alfa por vía intravenosa o subcutánea (microgramos/semana)	Dosis semanal previa de epoetina por vía intravenosa o subcutánea (UI/semana)	Dosis mensual de metoxi-polietilenglicol epoetina por vía intravenosa o subcutánea (microgramos/una vez al mes)
<40	<8000	120
40-80	8000-16 000	200
>80	>16 000	360

Si se precisara un ajuste posológico para mantener la concentración deseada de hemoglobina por encima de 10 g/dL (6,21 mmol/L), se podrá incrementar la dosis mensual en aproximadamente un 25%.

Si la tasa del aumento de la hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,24 mmol/L) a lo largo de un mes o si el nivel de hemoglobina está aumentando y alcanzando 12 g/dL (7,45 mmol/L), se reducirá la dosis en un 25% aproximadamente. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de hemoglobina comience a descender, momento en el que el tratamiento debe reanudarse con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis administrada previamente. Tras la interrupción de la dosis, se espera una disminución de la hemoglobina de 0,35 g/dL (0,22 mmol/L) a la semana aproximadamente. Los ajustes posológicos no se deben efectuar con una frecuencia mayor que mensual.

Como la experiencia en el tratamiento de pacientes sometidos a diálisis peritoneal es limitada, en estos pacientes se recomienda vigilar el nivel de hemoglobina regularmente y cumplir rigurosamente los consejos sobre el ajuste posológico.

Pacientes pediátricos desde 3 meses a menores de 18 años de edad actualmente tratados con un AEE:

Los pacientes pediátricos cuyo nivel de hemoglobina se ha estabilizado mediante el tratamiento con un AEE pueden cambiar a metoxi-polietilenglicol epoetina beta administrado una vez cada 4 semanas vía inyección IV o SC, pero manteniendo la misma vía de administración. La dosis inicial de metoxi-polietilenglicol epoetina beta se calcula en función de la dosis semanal total de AEE en el momento del cambio (Tabla 2).

Tabla 2. Dosis iniciales de metoxi-polietilenglicol epoetina beta para pacientes pediátricos desde 3 meses a menores de 18 años de edad que actualmente reciben un AEE

Dosis semanal previa de darbepoetina alfa (microgramos/semana)	Dosis semanal previa de epoetina (UI/semana)	Dosis de metoxi-polietilenglicol epoetina beta cada 4 semanas (microgramos)
9 - <12	2000 - <2700	30
12 - <15	2700 - <3500	50
15 - <24	3500 - <5500	75
24 - <30	5500 - <6500	100
30 - <35	6500 - <8000	120
35 - <47	8000 - <10000	150
47 - <60	10000 - <13000	200
60 - <90	13000 - <20000	250
≥90	≥20000	360

Las jeringas precargadas no están diseñadas para la administración de dosis parciales. Debido a las concentraciones de dosis disponibles de las jeringas precargadas, los pacientes pediátricos con una dosis de AEE de <9 microgramos/semana (darbepoetina alfa) o <2000 UI/semana de epoetina, no se deben cambiar a metoxipolietilenglicol-epoetina beta.

Si se requiere un ajuste de dosis para mantener la concentración diana de hemoglobina por encima de 10 g/dl, la dosis de 4 semanas se puede ajustar en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 1 g/dl (0,62 mmol/l) durante 4 semanas o si el nivel de hemoglobina aumenta y se acerca a 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dosis de metoxi-polietilenglicol epoetina beta se debe reducir en un 25 % aproximadamente.

Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando después de la reducción de la dosis, se debe interrumpir la terapia hasta que el nivel de hemoglobina comience a disminuir, momento en el que se debe reiniciar la terapia con una dosis aproximadamente un 25 % inferior a la dosis administrada previamente.

Los ajustes de dosis no se deben hacer más de una vez cada 4 semanas.

Interrupción del tratamiento

El tratamiento es habitualmente a largo plazo. Sin embargo, se podrá interrumpir en cualquier momento, si fuera necesario.

Olvido de la dosis

Si se olvida una dosis de tratamiento, la dosis olvidada se administrará cuanto antes y el tratamiento se reanudará con la frecuencia posológica prescrita.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en pacientes pediátricos menores de 3 meses de edad. No hay datos disponibles.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis inicial ni las pautas de modificación de dosis posteriores (véase la sección 3.2).

Pacientes de edad avanzada

El 24% de los pacientes tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta en los ensayos clínicos tenía una edad de entre 65 y 74 años, mientras que el 20% tenía 75 o más años. Los pacientes de 65 o más años no precisan ningún ajuste posológico.

Forma de administración

Este tratamiento se puede administrar tanto por vía subcutánea como intravenosa. Se puede inyectar por vía subcutánea en el abdomen, en el brazo o en el muslo. Estos tres lugares de inyección son igualmente idóneos. Para consultar las instrucciones de administración del medicamento, véase la sección 4.6.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

Hipertensión no controlada.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta en otras indicaciones, incluida la anemia en pacientes con cáncer.

Se debe tener precaución al aumentar de forma escalonada las dosis de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que las dosis acumuladas altas de epoetina pueden asociarse a un mayor riesgo de mortalidad, y de acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares graves. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetinas, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (véase las secciones 2.2 y 3.1).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos, especialmente los niños < de 1 año de edad, deben ser evaluados cuidadosamente antes de cambiar de otro tratamiento con AEE y el nivel de hemoglobina se debe estabilizar antes de cambiar. Después de la conversión de AEE, se recomienda controlar la hemoglobina cada 4 semanas.

Si la dosis actual de AEE es <9 microgramos/semana de darbepoetina alfa o <2000 UI/semana de epoetina, el paciente no debe cambiarse a metoxipolietilenglicol-epoetina beta, ya que la dosis de jeringa precargada más baja disponible es de 30 microgramos. No se recomienda la administración de dosis parciales con jeringas precargadas.

Se recomienda el tratamiento suplementario con hierro de todos los pacientes con valores de ferritina sérica inferiores a 100 microgramos/L o con una saturación de transferrina por debajo del 20%. Para garantizar una eritropoyesis eficaz, hay que evaluar el estado del hierro de todos los pacientes antes y durante el tratamiento.

La falta de respuesta al tratamiento con Mircera debe seguirse de un estudio de los factores causales. Las carencias de hierro, ácido fólico o vitamina B12 reducen la eficacia de los AEEs y, en consecuencia, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las pérdidas hemáticas ocultas, la hemólisis, la intoxicación grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la mielofibrosis también pueden comprometer la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte del estudio. Si se descartan todos los trastornos mencionados y el paciente experimenta una caída brusca de la hemoglobina, asociada a reticulocitopenia y anticuerpos antieritropoyéticos (ACAE), debe considerarse la realización de un examen de la médula ósea para excluir el diagnóstico de aplasia eritrocitaria pura (AEP). En caso de que se diagnostique una AEP, se debe suspender el tratamiento y no se debe cambiar a los pacientes a ningún otro AEE.

Los médicos pueden solicitar al Titular de la Autorización de Comercialización analizar o re-analizar muestras de suero en un laboratorio de referencia para los casos de sospecha o confirmación de AEP mediada por ACAE o pérdida inexplicable de efecto mientras se recibe tratamiento (p.ej. observado clínicamente por anemia severa y por recuento bajo de reticulocitos).

Se ha notificado Aplasia Eritrocitaria Pura causada por anticuerpos antieritropoyéticos en relación con el uso de todos los AEEs, incluido metoxi-polietilenglicol epoetina beta. Se ha comprobado que estos anticuerpos muestran reacción cruzada con todos los AEEs y, por tanto, si se sospecha o se confirma que los pacientes presentan anticuerpos contra la eritropoyetina no debe cambiarse su tratamiento a metoxi-polietilenglicol epoetina beta (véase la sección 2.8).

AEP en pacientes con Hepatitis C: se debe suspender inmediatamente el tratamiento con epoetina, y realizar ensayos de anticuerpos antieritropoyetina si se produce una disminución paradójica de la hemoglobina y se desarrolla anemia severa asociada a bajos recuentos de reticulocitos. En pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina se han notificado casos cuando las epoetinas se han utilizado concomitantemente. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a la hepatitis C.

Vigilancia de la presión arterial: como ocurre con otros AEEs, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta. Hay que controlar adecuadamente la presión arterial de todos los pacientes, antes, al comienzo y durante el tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta. Si resultara difícil controlar la presión arterial con medicamentos o dieta, se deberá reducir la dosis o interrumpir la administración (véase la sección 2.2).

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas (véase la sección 2.8). Se han observado casos más graves con la administración de epoetinas de acción prolongada. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente metoxi-polietilenglicol epoetina beta y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de metoxi-polietilenglicol epoetina beta, el tratamiento con AEE no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

Concentración de hemoglobina: En pacientes con enfermedad renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior de la concentración de hemoglobina recomendada en la sección 2.2. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de fallecimiento, de acontecimientos cardiovasculares graves incluyendo trombosis o acontecimientos cerebrovasculares incluido el infarto, cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L) (véase la sección 2.8).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento en pacientes con hemoglobinopatías, crisis epilépticas, hemorragia o antecedentes recientes de hemorragia con necesidad de transfusiones o con niveles plaquetarios mayores de $500 \times 10^9/L$. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos casos.

Efectos sobre el crecimiento tumoral: metoxi-polietilenglicol epoetina beta, como otros AEEs, es un factor de crecimiento que estimula sobre todo la producción de eritrocitos. Los receptores de eritropoyetina se pueden expresar en la superficie de diversas células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, cabe la posibilidad de que los AEEs puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. En dos ensayos clínicos controlados, donde se administraron epoetinas a pacientes con diversos cánceres, entre ellos cánceres de cabeza y cuello y cánceres de mama, se observó un exceso inexplicable de mortalidad.

El uso incorrecto de metoxi-polietilenglicol epoetina beta por personas sanas puede motivar un aumento excesivo de hemoglobina. Puede estar asociado a complicaciones cardiovasculares con peligro para la vida.

Trazabilidad: Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mL, esto es esencialmente “exento de sodio”.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No existen pruebas de que metoxi-polietilenglicol epoetina beta altere el metabolismo de otros medicamentos.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican que existan efectos nocivos directos para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal, pero indican una reducción reversible del peso fetal relacionado con este grupo terapéutico (véase la sección 3.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si metoxi-polietilenglicol epoetina beta se excreta en la leche humana. Un estudio con animales ha mostrado excreción de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en la leche materna. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta se tomará sopesando las ventajas de la lactancia para el bebé y las ventajas del tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales no han mostrado evidencia de alteración de la fertilidad (véase la sección 3.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metoxi-polietilenglicol epoetina beta posee un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.8 Reacciones adversas

(a) Resumen del perfil de seguridad

La base de datos de seguridad, procedente de los ensayos clínicos, contiene datos de 3042 pacientes adultos con ERC, entre ellos 1939 pacientes adultos tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta y 1103 con otro AEE. Aproximadamente el 6% de los pacientes adultos tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta puede sufrir reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente notificada fue hipertensión (frecuente).

(b) Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 3, las reacciones adversas se ordenan según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta en pacientes adultos con ERC. Las reacciones adversas observadas únicamente en postcomercialización están marcadas (*).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Trombocitopenia*
	Frecuencia no conocida	Aplasia eritrocitaria pura*
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica*
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Cefalea
	Rara	Encefalopatía hipertensiva
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Poco frecuente	Trombosis*
	Rara	Sofocos
	Rara	Embolismo pulmonar*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Erupción maculopapular
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	Trombosis en la zona del acceso vascular

(c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pacientes adultos

Se han notificado casos de trombocitopenia en el periodo post-comercialización. Se observó en los ensayos clínicos un ligero descenso del recuento plaquetario, que se mantuvo dentro de los límites normales.

Se ha observado un recuento plaquetario inferior a $100 \times 10^9/l$ en el 7% de los pacientes adultos tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta y en el 4% de los pacientes adultos tratados con otros AEEs durante el desarrollo clínico. En un estudio de seguridad posautorización con una exposición prolongada al tratamiento de hasta 8,4 años, se observó anualmente un recuento plaquetario inferior a $100 \times 10^9/l$ en el 2,1 % de los pacientes adultos del grupo metoxi-polietilenglicol epoetina beta y en el 2,4 % de los pacientes adultos del grupo de otros AEE. Durante el estudio se observaron recuentos de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/l$ anualmente en el 1,5% al

3,0% de los pacientes adultos tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta y del 1,6 % al 2,5% de los pacientes adultos tratados con otros AEEs.

Los resultados obtenidos en un ensayo clínico controlado realizado con epoetina alfa o darbepoetina alfa, notificaron que la incidencia de infarto es frecuente. Un estudio de seguridad post-autorización mostró una incidencia similar de infarto entre metoxi-polietilenglicol epoetina beta (6.3%) y los grupos de referencia AEEs (epoetina alfa, darbepoetina alfa y epoetina beta) (7%).

Al igual que otros AEEs, en el periodo post-comercialización se han notificado casos de trombosis, incluyendo embolia pulmonar (véase la sección 2.4).

Se ha notificado, con frecuencia no conocida, aplasia eritrocitaria pura (AEP) mediada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina. Cuando se diagnostique AEP, los pacientes deben interrumpir el tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta, y no sustituirlo por otra eritropoyetina recombinante (véase la sección 2.4).

Pacientes pediátricos

En los dos estudios pediátricos, la población pediátrica estudiada comprende un total de 104 pacientes, de los cuales 12 tenían menos de 5 años, 36 tenían de 5 a 11 años y 56 tenían de 12 a 17 años de edad. El perfil de seguridad de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en la población pediátrica incluida en estos dos estudios fue, en general, coherente con el conocido para la población adulta, teniendo en cuenta la escasa exposición de los pacientes en estos estudios (véase la sección 3.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o a su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

El margen terapéutico de metoxi-polietilenglicol epoetina beta es amplio. Cuando se inicie el tratamiento deberá tenerse en cuenta la capacidad individual de respuesta. La sobredosis puede producir manifestaciones farmacodinámicas exageradas, por ejemplo, eritropoyesis excesiva. En caso de que los niveles de hemoglobina sean muy elevados, se interrumpirá temporalmente el tratamiento con metoxi-polietilenglicol epoetina beta (véase la sección 2.2). Si estuviera clínicamente indicado, se puede realizar una flebotomía.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados antianémicos, código ATC: B03XA03

Mecanismo de acción

Metoxi-polietilenglicol epoetina beta estimula la eritropoyesis al interactuar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras medulares. La metoxi-polietilenglicol epoetina beta, el principio activo de MIRCERA, es un activador continuo del receptor de la eritropoyetina que presenta una actividad diferente a nivel del receptor en comparación con la eritropoyetina, que se caracteriza por una asociación más lenta y una disociación más rápida del receptor, una reducción de la actividad específica *in vitro* y un aumento en la actividad *in vivo*, así como un aumento de la semivida. La masa molecular media es de aproximadamente de 60 kDa, de la que el componente proteínico más el componente glucídico representan aproximadamente 30 kDa.

Efectos farmacodinámicos

La hormona natural eritropoyetina, factor principal para el crecimiento eritroide, se produce en los riñones y se libera al torrente circulatorio en respuesta a la hipoxia. En respuesta a la hipoxia, la hormona natural eritropoyetina interacciona con las células progenitoras eritroides incrementando la producción de eritrocitos.

Eficacia clínica y seguridad

Población adulta

Los datos de los estudios de corrección en pacientes tratados una vez cada dos semanas y una vez cada cuatro semanas muestran que la tasa de respuesta de la hemoglobina en el grupo de metoxi-polietilenglicol epoetina beta al final del periodo de corrección fue mayor y equiparable a la de los comparadores. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 43 días en el grupo de metoxi-polietilenglicol epoetina beta y de 29 días en el grupo comparador, con incrementos de hemoglobina en las 6 primeras semanas, de 0,2 g/dl/semana y 0,3 g/dl/semana, respectivamente.

Se realizaron cuatro ensayos controlados y aleatorizados en pacientes dializados en tratamiento en ese momento con darbepoetina alfa o epoetina. Se distribuyó al azar a los pacientes de modo que continuaran con su tratamiento de ese momento o pasaran a recibir metoxi-polietilenglicol epoetina beta a fin de mantener niveles estables de hemoglobina. En el período de evaluación (semana 29-36), la media y la mediana del nivel de hemoglobina de los pacientes tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta fueron prácticamente idénticas a su valor basal de hemoglobina.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 4038 pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis, con una diabetes tipo 2 y los niveles de hemoglobina ≤ 11 g/dL, los pacientes recibieron tratamiento bien con darbepoetina alfa para alcanzar niveles de hemoglobina de 13 g/dL o con placebo (véase la sección 2.4). El ensayo no cumplió su objetivo principal de demostrar una disminución en el riesgo de todas las causas de mortalidad, la morbilidad cardiovascular o enfermedad renal terminal. El análisis de los componentes individuales de la variable combinada mostró los siguientes HR (IC 95%): fallecimiento 1,05 (0,92, 1,21), infarto 1,92 (1,38, 2,68), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) 0,89 (0,74, 1,08), infarto de miocardio (IM) 0,96 (0,75, 1,23), hospitalización por isquemia del miocardio 0,84 (0,55, 1,27), enfermedad renal terminal 1,02 (0,87, 1,18).

En pacientes con insuficiencia renal crónica (tratados con diálisis, no tratados con diálisis, pacientes diabéticos y pacientes no diabéticos) se han realizado análisis agrupados post hoc de los estudios clínicos con AEEs. Se observó una tendencia a un aumento de las estimaciones del riesgo para la mortalidad por todas las causas y para los acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares asociados a dosis acumuladas más altas de AEE independientemente de que los pacientes padecieran o no diabetes y de que recibieran o no tratamiento con diálisis (véase las secciones 2.2 y 2.4).

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula de forma primaria la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina se encuentran también presentes en la superficie de algunas líneas celulares malignas.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco grandes ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-cego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dL en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dL en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, el índice de riesgo (hazard ratio) para la supervivencia global osciló entre 1,25 y 2,47 a favor de los grupos control. En todos estos ensayos se ha observado un aumento inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana

recombinante y que formaban parte del grupo control, no permiten explicar de forma satisfactoria los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

Asimismo, se ha realizado un análisis de datos a nivel de paciente, en más de 13900 pacientes con cáncer (tratados con quimioterapia, radioterapia, quimioradioterapia o sin tratamiento) que participaban en un total de 53 ensayos clínicos controlados que implicaban a varias epoetinas. En este meta-análisis se obtuvo un índice de riesgo (hazard ratio) para la supervivencia global de 1,06 a favor de los grupos control (IC 95%: 1,00, 1,12; 53 ensayos y 13.933 pacientes) y para los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, el índice de riesgo (hazard ratio) para la supervivencia global fue de 1,04 (IC 95%: 0,97, 1,11; 38 ensayos y 10.441 pacientes). Por consiguiente, este meta-análisis además indica un aumento significativo del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con cáncer tratados con eritropoyetina recombinante humana (véase la sección 2.4). En este análisis de datos no se han incluido pacientes tratados con metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

Metoxi-polietilenglicol epoetina beta no está aprobado para el tratamiento de pacientes con anemia inducida por quimioterapia (véase las secciones 2.1 y 2.4).

Población pediátrica

Se han realizado dos estudios en pacientes pediátricos. Un estudio con administración intravenosa (IV) y un estudio con administración subcutánea (SC) de metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

Se llevó a cabo un estudio de administración IV (NH19707) de dosis múltiple, multicéntrico de fase II, de búsqueda de dosis, abierto, de un solo grupo, en 64 pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad) con ERC en hemodiálisis, para evaluar dos factores de conversión (grupo 1 y grupo 2) para cambiar de tratamiento de mantenimiento con lepoetina alfa/beta o darbepoetina alfa administrado vía IV a metoxipolietilenglicol-epoetina beta, administrado por vía IV una vez cada 4 semanas durante 20 semanas. La eficacia se evaluó en función del cambio en la concentración de hemoglobina (g/dl) entre los períodos de referencia y de evaluación. La media ajustada del cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta el período de evaluación en el grupo 1 fue de -0,74 g/dl [IC del 95%: -1,32 a -0,16] y en el grupo 2 fue de -0,09 g/dl [IC del 95 %: - 0,45 a 0,26]. El 58% y el 75 % de los pacientes mantuvo valores de hemoglobina dentro de ± 1 g/dl del inicio y el 75 % y el 81% mantuvo valores de hemoglobina entre 10-12 g/dl en el grupo 1 y 2 respectivamente. Los análisis de subgrupos por grupos de edad (5 a 11 años y 12 a 17 años) fueron consistentes con las observaciones en la población general. Los pacientes que completaron las 20 semanas del tratamiento, que mantuvieron adecuadamente los niveles de hemoglobina, fueron elegibles para pasar a un período opcional de extensión de seguridad de 52 semanas con la misma frecuencia de dosificación. Se realizó un segundo estudio de administración SC (NH19708) multicéntrico de búsqueda de dosis, fase II, abierto, de un solo grupo en 40 pacientes pediátricos (3 meses a 17 años de edad) con ERC en diálisis, o aún no en diálisis, para evaluar el factor de conversión utilizado en el grupo 2 del estudio de administración vía IV para cambiar del tratamiento de mantenimiento con epoetina alfa/beta o darbepoetina alfa administrada vía SC a metoxi-polietilenglicol epoetina beta administrado vía SC una vez cada 4 semanas durante 20 semanas. De manera similar, en este estudio, la variable primaria de eficacia fue el cambio en la concentración de hemoglobina (g/dl) entre los períodos inicial y de evaluación. La media del cambio de la concentración de hemoglobina durante el período de evaluación fue de 0,48 g/dl [IC del 95 %: 0,15 a 0,82], que estuvo dentro de los límites de equivalencia de -1 a +1 g/dl. Los resultados del cambio medio en la concentración de hemoglobina por grupo de edad (<5 años, 5-11 años, ≥ 12 años) fueron consistentes con los resultados de la variable primaria de estudio durante el período de evaluación. Los pacientes que completaron las 20 semanas del tratamiento, que mantuvieron adecuadamente los niveles de hemoglobina, fueron elegibles para pasar a un período opcional de extensión de seguridad de 24 semanas con la misma frecuencia de dosificación.

En ambos estudios, los valores medios de hemoglobina se mantuvieron entre 10 y 12 g/dl durante todo el período de evaluación y el período de extensión de seguridad para la mayoría de los pacientes. El perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos de ambos estudios fue consistente con el perfil de seguridad encontrado en adultos (véase la sección 2.8).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Población adulta

La farmacocinética de la metoxi-polietilenglicol epoetina beta se estudió en voluntarios sanos y en pacientes anémicos con ERC, incluyendo algunos dializados y otros no dializados.

Las concentraciones séricas máximas de metoxi-polietilenglicol epoetina beta, tras su administración subcutánea a pacientes con ERC no dializados, se observaron a las 95 horas (mediana) después de su administración. La biodisponibilidad absoluta de metoxi-polietilenglicol epoetina beta tras su administración subcutánea fue del 54%. La semivida de eliminación terminal hallada fue de 142 horas en los pacientes con ERC no dializados.

Las concentraciones séricas máximas de metoxi-polietilenglicol epoetina beta, tras su administración subcutánea a pacientes con ERC dializados, se observaron a las 72 horas (mediana) después de su administración. La biodisponibilidad absoluta de metoxi-polietilenglicol epoetina beta tras su administración subcutánea fue del 62% y la semivida de eliminación terminal observada fue 139 horas, en los pacientes con ERC dializados.

El aclaramiento sistémico total, después de la administración intravenosa a pacientes con ERC dializados, fue de 0,494 mL/h por kg. La semivida de eliminación después de la administración intravenosa de la metoxi-polietilenglicol epoetina beta es de 134 horas.

La comparación entre las concentraciones séricas de metoxi-polietilenglicol epoetina beta de 41 pacientes con ERC, medidas antes de la hemodiálisis y después de ésta, reveló que la hemodiálisis no modifica la farmacocinética de este medicamento.

El análisis de 126 pacientes con ERC no mostró diferencias farmacocinéticas entre los pacientes dializados y los no dializados.

En un ensayo en dosis única, después de la administración intravenosa, se observó que la farmacocinética de la metoxi-polietilenglicol epoetina beta en pacientes con insuficiencia hepática grave es similar a la observada en sujetos sanos (véase la sección 2.2).

Población pediátrica

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional con datos de 103 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 6 meses y 17 años, con un peso entre 7 y 90 kg, y 524 pacientes adultos. Los pacientes pediátricos recibieron metoxi-polietilenglicol epoetina beta IV (todos en hemodiálisis) o SC (en diálisis peritoneal o hemodiálisis o que todavía no están en diálisis). Se observó que el aclaramiento y el volumen de distribución aumentan con el peso corporal y el volumen de distribución con la edad. Las concentraciones séricas máximas y mínimas de metoxipolietilenglicol-epoetina beta observadas en pacientes pediátricos, recogidas cuando se estabilizaron sus niveles de hemoglobina, fueron comparables a las observadas en adultos para ambas vías de administración, IV y SC.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacotoxicología cardiovascular, toxicidad de dosis repetidas y toxicidad para la reproducción.

El potencial carcinogénico de metoxi-polietilenglicol epoetina beta no se ha evaluado en estudios prolongados con animales. Esta sustancia no indujo una respuesta proliferativa de líneas de células tumorales no hematológicas *in vitro*. En un estudio de toxicidad a seis meses con ratas, no se observaron respuestas cancerígenas o mitógenas inesperadas en tejidos extrahematológicos. Además, en un estudio con diversos tejidos humanos, sólo se observó unión *in vitro* de metoxi-polietilenglicol epoetina beta a las células diana (células progenitoras de la médula ósea).

No se ha detectado ninguna transferencia placentaria significativa de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en las ratas y en los estudios con animales no se han apreciado efectos nocivos para el embarazo, el desarrollo embrionario fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Sin embargo, se encontró un descenso reversible de peso fetal y un descenso del incremento ponderal postnatal en la descendencia, propios de este grupo terapéutico, después de administrar dosis que habían producido efectos farmacodinámicos maternos exagerados. El desarrollo físico, cognitivo o sexual de la descendencia de madres tratadas con metoxi-polietilenglicol epoetina beta durante la gestación y la lactancia no se vio alterado. Cuando se administró metoxi-polietilenglicol epoetina beta por vía subcutánea a machos y hembras de rata antes y durante el apareamiento, la función reproductora, la fertilidad y los parámetros espermáticos no se modificaron.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- L-Metionina
- Sulfato de sodio anhidro
- Dihidrógeno fosfato de sodio monohidratado
- Manitol
- Poloxámero 188
- Ácido clorhídrico diluido
- Hidróxido de sodio (solución diluida)
- Agua para inyección

4.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

4.3 Período de validez

36 meses

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2 y 8°C.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el envase exterior para protegerla de la luz.

El usuario final podrá sacar el medicamento del refrigerador y conservarlo a temperatura ambiente (nunca por encima de 30°C) durante un único período de 1 mes. Una vez fuera del refrigerador, el medicamento deberá utilizarse dentro de este período.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con una jeringa precargada de vidrio de tipo I incoloro x 0.3 mL + aguja N° 27 G x ½ en estuche con lámina inferior de PET transparente y lámina de cubierta de PET/PE transparente.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa precargada está lista para su uso. La jeringa precargada estéril no contiene conservantes y debe utilizarse sólo para una inyección. Sólo se debe administrar una dosis por jeringa precargada. Las jeringas precargadas no están diseñadas para la administración de dosis parciales. Únicamente se deberán inyectar las soluciones transparentes, de incoloras a ligeramente amarillentas, que estén exentas de partículas visibles.

No agitar. Dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente antes de inyectar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con este, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Diciembre 2023

Producto biológico: guárdese fuera del alcance de los niños