



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

7181

BUENOS AIRES, 19 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010396-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIRCERA / METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 30 µg / 0,3 ml; 40µg / 0,3 ml; 50 µg / 0,3 ml; 60 µg / 0,3; 75 µg / 0,3 ml; 100 µg / 0,3 ml; 120 µg / 0,3 ml; 150 µg / 0,3 ml; 200 µg / 0,3 ml; 250 µg / 0,3 ml; 360 µg / 0,6 ml, aprobada por Certificado Nº 54.559.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **7181**

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 254 a 255 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIRCERA / METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 30 µg / 0,3 ml; 40µg / 0,3 ml; 50 µg / 0,3 ml; 60 µg / 0,3; 75 µg / 0,3 ml; 100 µg / 0,3 ml; 120 µg / 0,3 ml; 150 µg / 0,3 ml; 200 µg / 0,3 ml; 250 µg / 0,3 ml; 360 µg / 0,6 ml, aprobada por Certificado Nº 54.559 y Disposición Nº 3309/08, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 38 a 124.

5

RA
CZ



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7181

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3309/08 los prospectos autorizados por las fojas 96 a 124, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.559 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010396-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

7181

Wing

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RA
CL

Q



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7181** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.559 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIRCERA / METOXIPOLIETILENGLICOL-EPOETINA BETA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 30 µg / 0,3 ml; 40µg / 0,3 ml; 50 µg / 0,3 ml; 60 µg / 0,3; 75 µg / 0,3 ml; 100 µg / 0,3 ml; 120 µg / 0,3 ml; 150 µg / 0,3 ml; 200 µg / 0,3 ml; 250 µg / 0,3 ml; 360 µg / 0,6 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3309/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-023572-07-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 3309/08.-	Prospectos de fojas 38 a 124, corresponde desglosar de fojas 96 a 124.-

R/A
CZ



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 54.559 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de

19 OCT 2011

Expediente N° 1-0047-0000-010396-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

7181

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

771 21



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Mircera®
Metoxipolietilenglicol-epoetina beta
Roche

Solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 30 µg (a una concentración de 100 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 40 µg (a una concentración de 133 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 50 µg (a una concentración de 167 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 60 µg (a una concentración de 200 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 75 µg (a una concentración de 250 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

RA
CL

M

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 100 µg (a una concentración de 333 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 120 µg (a una concentración de 400 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 150 µg (a una concentración de 500 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 200 µg (a una concentración de 667 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,3 ml contiene 250 µg (a una concentración de 833 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,414 mg, sulfato de sodio anhidro 1,704 mg, manitol 9,000 mg, L-metionina 0,447 mg, poloxámero 188: 0,030 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH= 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,3 ml.

Cada jeringa prellenada monodosis de 0,6 ml contiene 360 µg (a una concentración de 600 µg/ml) de metoxipolietilenglicol-epoetina beta*, en un excipiente compuesto por fosfato monosódico monohidratado 0,828 mg, sulfato de sodio anhidro 3,408 mg, manitol 18 mg, L-metionina 0,894 mg, poloxámero 188: 0,060 mg, ácido clorhídrico c.s.p. pH = 6,2, hidróxido de sodio c.s.p. pH = 6,2 y agua para inyectables c.s.p. 0,6 ml.

La concentración indica la cantidad del componente proteínico de la molécula metoxipolietilenglicol-epoetina beta, sin tener en cuenta la glicosilación.

*El principio activo, metoxipolietilenglicol-epoetina beta, es un conjugado covalente de una proteína obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de las células de ovario de hámster chino y conjugada con un metoxipolietilenglicol (PEG) lineal.

RA
Ch
D

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

La potencia del metoxipolietilenglicol-epoetina beta no debe compararse con la de otra proteína, pegilada o no, del mismo grupo terapéutico. Para más información, véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas.

La solución es transparente y de incolora a ligeramente amarillenta.

Acción terapéutica

Agente estimulante de la eritropoyesis (AEE).

Indicaciones

Tratamiento de la anemia sintomática asociada con la enfermedad renal crónica (ERC).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con Mircera en otras indicaciones.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: B03XA03

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados antianémicos- Agente estimulante de la eritropoyesis (AEE).

Propiedades farmacodinámicas

El metoxipolietilenglicol-epoetina beta, 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 vida media. La masa molecular media es de aproximadamente 60 kDa, de la que el componente proteínico más el componente glucídico representan aproximadamente 30 kDa.

PF
CS
Mircera estimula la eritropoyesis al interaccionar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras medulares. 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.

9
LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



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 Mircera al final del período de corrección fue mayor y equiparable a la de los comparadores. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 43 días en el brazo de Mircera y de 29 días en el brazo comparador, con incrementos de hemoglobina en las seis 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 Mircera 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 Mircera fueron prácticamente idénticas a su valor basal de hemoglobina.

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 sobrevida y la progresión tumoral en cinco grandes ensayos controlados que incluyeron a 2.833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia.

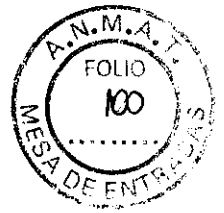
El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar era > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la sobrevida global entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, el índice de riesgo (*hazard ratio*) para la sobrevida 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 los resultados de sobrevida global observados en los ensayos.

Asimismo, se ha realizado un análisis de datos a nivel de paciente, en más de 13.900 pacientes con cáncer (tratados con quimioterapia, radioterapia, quimioradioterapia o sin tratamiento) que participan 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 sobrevida 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 sobrevida global fue de 1,04 (IC 95%: 0,97, 1,11; 38 ensayos y 10.441 pacientes).

LUIS A. GRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

7781



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 Precauciones y advertencias). Mircera no está aprobado para el tratamiento de pacientes con anemia inducida por quimioterapia (véase Indicaciones). En este análisis de datos no se han incluido pacientes tratados con Mircera.

Propiedades farmacocinéticas

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

Las concentraciones séricas máximas de metoxipolietilenglicol-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 metoxipolietilenglicol-epoetina beta tras su administración subcutánea fue del 54%. La vida media de eliminación terminal hallada fue de 142 horas en los pacientes con ERC no dializados.

Las concentraciones séricas máximas de metoxipolietilenglicol-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 metoxipolietilenglicol-epoetina beta tras su administración subcutánea fue del 62% y la vida media de eliminación terminal observada fue de 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/hora por kg. La vida media de eliminación después de la administración intravenosa de metoxipolietilenglicol-epoetina beta es de 134 horas.

La comparación entre las concentraciones séricas de metoxipolietilenglicol-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 del metoxipolietilenglicol-epoetina beta en pacientes con insuficiencia hepática grave es similar a la observada en sujetos sanos (véase Posología y formas de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



El potencial carcinogénico de metoxipoli(etilenglicol)-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 metoxipoli(etilenglicol)-epoetina beta a las células diana (células progenitoras de la médula ósea).

No se ha detectado ninguna transferencia placentaria significativa de metoxipoli(etilenglicol)-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 posnatal. Sin embargo, se encontró un descenso reversible del 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 metoxipoli(etilenglicol)-epoetina beta durante la gestación y la lactancia no se vió alterado. Cuando se administró metoxipoli(etilenglicol)-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.

Posología y formas de administración

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

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

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género, 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. Mircera 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.

Mircera se puede inyectar por vía subcutánea en el abdomen, en el brazo o en el muslo. Estos tres lugares de inyección son igualmente idóneos.

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 (6,2 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 la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

7181



Debe evitarse un aumento de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,24 mmol/l) durante un período de cuatro semanas. Si esto ocurre, se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones incluidas en este mismo ítem.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Mircera que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Se recomienda vigilar la hemoglobina cada dos semanas hasta que se estabilice y luego, de manera periódica.

Pacientes no tratados actualmente con un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE)

Para aumentar la hemoglobina por encima de 10 g/dl (6,21 mmol/l), la dosis inicial recomendada en pacientes no dializados es de 1,2 µg/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 µg/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 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 es superior a 10 g/dl (6,21 mmol/l), pueden recibir Mircera administrado una vez al mes, utilizando una dosis igual al doble de la dosis administrada anteriormente cada dos semanas.

Pacientes tratados actualmente con un AEE

Los pacientes tratados actualmente con un AEE pueden cambiar a Mircera, administrado una vez al mes en inyección única, intravenosa o subcutánea. La dosis inicial de metoxipolietilenglicol-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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.388.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



La primera inyección se administrará cuando estuviera prevista la siguiente dosis de darbepoetina alfa o de epoetina administrada previamente.

Tabla 1. Dosis iniciales de Mircera.

Dosis semanal previa de darbepoetina alfa por vía i.v. o s.c. (µg/semana)	Dosis semanal previa de epoetina por vía i.v. o s.c. (UI/semana)	Dosis mensual de Mircera por vía i.v. o s.c. (µg/una vez al mes)
< 40	< 8.000	120
40 – 80	8.000 - 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.

Interrupción del tratamiento

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

7181



Olvido de la dosis

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

Población pediátrica

Mircera no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

El 24% de los pacientes tratados con Mircera en los ensayos clínicos tenía una edad 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.

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 Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.
- Hipertensión no controlada.

Precauciones y advertencias

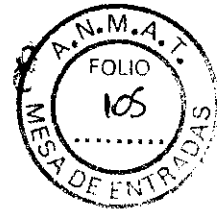
Tratamiento suplementario con hierro

RA
ch
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 en todos los pacientes antes y durante el tratamiento.

9
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

Andrea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

241



Falta de respuesta al tratamiento con Mircera

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, 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 con Mircera y no se debe cambiar a los pacientes a ningún otro AEE.

Aplasia eritrocitaria pura

Se ha notificado aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos antieritropoyéticos en relación con el uso de AEEs incluyendo Mircera. Se ha comprobado que estos anticuerpos muestran reacción cruzada con todos los AEEs y, por lo tanto, si se sospecha o se confirma que los pacientes presentan anticuerpos contra la eritropoyetina no debe cambiarse su tratamiento a Mircera.

Aplasia eritrocitaria pura en pacientes con Hepatitis C

Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con epoetina, y realizar ensayos de anticuerpos antieritropoyéticos 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.

Concentración de hemoglobina

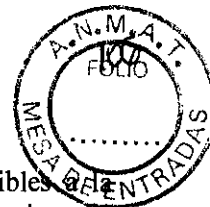
En pacientes con enfermedad renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en *Posología y formas de administración* durante un período de tiempo prolongado. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

RA
CZ
9

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

181



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.

Control de la presión arterial

Como ocurre con otros AEEs, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con Mircera. Hay que controlar adecuadamente la presión arterial de todos los pacientes, antes, al comienzo y durante el tratamiento con Mircera. Si resultara difícil controlar la presión arterial con medicamentos o dieta, se deberá reducir la dosis o interrumpir la administración (*véase Posología y formas de administración*).

Efectos sobre el crecimiento tumoral

Mircera, 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 tipos de cáncer, entre ellos cáncer de cabeza y cuello, y cáncer de mama, se observó un exceso inexplicable de mortalidad.

Mircera no está aprobado para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con Mircera 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.

Uso incorrecto de Mircera

El uso incorrecto de Mircera por personas sanas puede motivar un aumento excesivo de hemoglobina. Puede estar asociado con complicaciones cardiovasculares con peligro para la vida.

Trazabilidad de Mircera

Para mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs), se debe registrar (o identificar) claramente el nombre comercial del AEE administrado en la historia clínica del paciente.

RA
CS

9

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mircera posee un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad / Embarazo

No existen datos sobre el empleo de Mircera 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 posnatal pero indican una reducción reversible del peso fetal relacionado con este grupo terapéutico (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

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

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. No existen pruebas de que Mircera altere el metabolismo de otros medicamentos.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

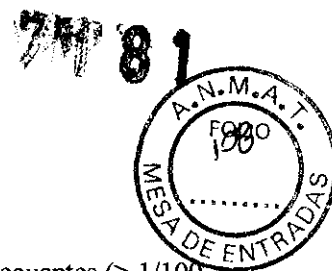
La base de datos de seguridad, procedente de los ensayos clínicos, contiene datos de 3.042 pacientes con ERC, entre ellos 1.939 pacientes tratados con Mircera y 1.103 con otro AEE.

Aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con Mircera puede sufrir reacciones adversas. La reacción adversa más frecuente notificada fue hipertensión (frecuente).

RA
C
M

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.339.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Las frecuencias están definidas de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con Mircera en los ensayos clínicos controlados en pacientes con ERC.

Clasificación órgano sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Cefalea
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Encefalopatía hipertensiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Erupción maculopapular

Tabla 2. Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con Mircera en los ensayos clínicos controlados en pacientes con ERC. (Continuación).

Clasificación órgano sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	Trombosis de la vía vascular
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Rara	Sofocos
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad

Todos los demás efectos adversos atribuidos a Mircera fueron notificados con frecuencia rara y, en su mayoría, fueron de intensidad leve a moderada. Estos efectos adversos se correspondieron con la comorbilidad conocida de esta población.

Se han notificado espontáneamente, con una frecuencia no conocida, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de reacción anafiláctica.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Alteraciones de laboratorio

Durante el tratamiento con Mircera 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 tratados con Mircera y en el 4% de los tratados con otros AEEs.

Experiencia poscomercialización

Se ha reportado aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetínicos asociada al tratamiento con Mircera (véase Precauciones y advertencias). Con esta excepción, la información de seguridad recogida durante la experiencia poscomercialización, refleja el perfil previsto de eventos adversos en estas poblaciones y el perfil de reacciones adversas de Mircera (véase Precauciones y advertencias; Aplasia eritrocitaria pura).

Sobredosificación

El margen terapéutico de Mircera 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 el caso de que los niveles de hemoglobina sean muy elevados, se interrumpirá temporalmente el tratamiento con Mircera (véase Posología y formas de administración). Si estuviera clínicamente indicado, se puede realizar una flebotomía.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G.A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

Período de validez

36 meses.

RAA
CZ
M

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
O.N.J.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Precauciones especiales de conservación

Las jeringas prellenadas deben conservarse en heladera entre 2° y 8° C. No congelar.

Conservar las jeringas prellenadas en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

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

Naturaleza y contenido del envase

Jeringa prellenada (vidrio Tipo I), con pistón laminado (goma bromobutílica) y protector (goma bromobutílica) y una aguja. Envase unitario.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa prellenada está lista para su uso. La jeringa prellenada estéril no contiene conservantes y debe utilizarse sólo para una inyección. Sólo se debe administrar una dosis por jeringa prellenada.

Únicamente se deberán inyectar las soluciones transparentes, de incoloras a ligeramente amarillentas, que estén exentas de partículas visibles. No agitar. Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectar.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

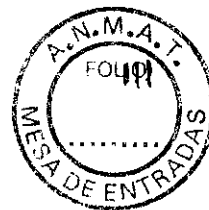
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

7181



Presentación

Jeringa prellenada monodosis con 30 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 40 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 50 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 60 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 75 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 100 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 120 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 150 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 200 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 250 µg/0,3 ml	envase con 1
Jeringa prellenada monodosis con 360 µg/0,6 ml	envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.559.

Elaborado por: Roche Diagnostics GmbH,
Mannheim, Alemania

Para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

RA
CR
W
Fecha de la última revisión: Junio 2011.
RI + CDS: 7.0C

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
O.N.J.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico

Contenido

1. ¿Qué es Mircera y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Mircera.
3. ¿Cómo usar Mircera?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Mircera.
6. Información adicional.

1. ¿Qué es Mircera y para qué se utiliza?

Le han recetado este medicamento porque padece anemia causada por la enfermedad renal crónica que sufre. Esta anemia se asocia con síntomas típicos tales como cansancio, debilidad y sensación de falta de aire. Esto significa que tiene muy pocos glóbulos rojos y que su nivel de hemoglobina es demasiado bajo (puede ser que los tejidos de su cuerpo no estén recibiendo el oxígeno suficiente).

Mircera se utiliza únicamente para tratar la anemia sintomática causada por la enfermedad renal crónica. No se ha demostrado que Mircera pueda utilizarse para tratar la anemia causada por otras enfermedades.

Mircera es un medicamento obtenido por ingeniería genética. Al igual que la hormona natural eritropoyetina, Mircera aumenta el número de glóbulos rojos y el nivel de hemoglobina en sangre.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 17.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

En comparación con otros medicamentos del mismo grupo llamados agentes estimuladores de la eritropoyesis (o AEE), Mircera puede permanecer durante más tiempo en su cuerpo y por lo tanto son necesarias menos inyecciones para su tratamiento.

2. Antes de usar Mircera

No use Mircera:

- Si es alérgico (hipersensible) a metoxipoli-etilenglicol-epoetina beta o a cualquiera de los demás componentes del producto.
- Si sufre de alta presión arterial que no puede ser controlada.

Tenga especial cuidado con Mircera

Mircera está indicado únicamente para tratar la anemia sintomática causada por la enfermedad renal crónica. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con Mircera en otras indicaciones.

Antes de iniciar el tratamiento con Mircera

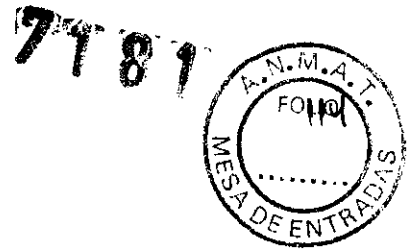
- En algunos pacientes tratados con otros Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis (AEEs) se ha observado una enfermedad llamada aplasia eritrocitaria pura (anulación o disminución de la producción de glóbulos rojos) debida a la presencia de anticuerpos antieritropoyetina.
- Si su médico sospecha o confirma que Ud. tiene esos anticuerpos en su sangre, no debe ser tratado con Mircera.
- Si Ud. es un paciente con cáncer, tenga cuidado ya que Mircera, al igual que otros AEEs, puede actuar como factor de crecimiento. Por favor, consulte con su médico.
- No se sabe si Mircera tiene un efecto diferente en pacientes con hemoglobinopatías (trastornos asociados con un nivel de hemoglobina anormal), con hemorragias en el momento actual o en el pasado, con convulsiones o en aquellos con un elevado número de plaquetas en sangre. Si Ud. padece alguna de estas enfermedades, su médico lo comentará con Ud. y le tratará con precaución.
- Las personas sanas no deben utilizar Mircera. Su uso puede producir un nivel demasiado alto de hemoglobina y provocar problemas de corazón o de vasos sanguíneos que pueden ser peligrosos para su vida.

PA
CZ

9

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Durante el tratamiento con Mircera

- Su médico puede iniciar el tratamiento con Mircera si su nivel de hemoglobina es menor o igual de 10 g/dl (6,21 mmol/l). Después de comenzar el tratamiento, su médico mantendrá su nivel de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl (7,45 mmol/l).
- Su médico comprobará la cantidad de hierro en su sangre antes y durante el tratamiento con Mircera. Si la cantidad es demasiado baja, probablemente su médico le dé un tratamiento adicional de hierro.
- Su médico comprobará su presión arterial antes y durante el tratamiento con Mircera. Si su presión arterial es alta y no puede ser controlada ni mediante los medicamentos adecuados ni mediante una dieta especial, su médico interrumpirá su tratamiento con Mircera o reducirá la dosis.
- Su médico comprobará que su nivel de hemoglobina no supera un determinado valor. Un nivel alto de hemoglobina puede aumentar el riesgo de que sufra problemas graves de corazón o en los vasos sanguíneos, lo que puede aumentar el riesgo de fallecimiento.
- Informe a su médico si se siente cansado, débil o tiene sensación de falta de aire ya que esto podría significar que su tratamiento con Mircera no es efectivo. Su médico comprobará que Ud. no presenta otras causas de anemia y puede que le realice análisis de sangre o que examine su médula ósea. Si Ud. ha desarrollado aplasia eritrocitaria pura se interrumpirá su tratamiento con Mircera. Ud. no recibirá otro AEE y su médico le tratará esta enfermedad.

Niños y adolescentes

No está recomendado el tratamiento con Mircera en niños y adolescentes, ya que no se han realizado estudios en estos pacientes.

Tenga especial cuidado con otros medicamentos que estimulan la producción de glóbulos rojos

Mircera es uno de los agentes estimuladores de la producción de glóbulos rojos como lo hace la proteína humana eritropoyetina. Su médico deberá siempre registrar el producto exacto que Ud. está utilizando.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No se han realizado estudios de interacción. No hay pruebas de que Mircera interaccione con otros medicamentos.

RA
CS
A

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

Andrea

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

7181



Uso de Mircera con alimentos y bebidas

Los alimentos y bebidas no afectan a Mircera.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

No se han realizado estudios de Mircera en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Comunique a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada. Su médico considerará cuál es el mejor tratamiento para Ud. durante el embarazo.

Comunique a su médico si está en período de lactancia o pretende estarlo. Su médico le aconsejará si debe suspender o continuar con la lactancia y si debe interrumpir el tratamiento o continuarlo.

Conducción y uso de máquinas

Mircera no afecta a su capacidad de conducir y usar máquinas.

Información importante sobre alguno de los componentes de Mircera

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por ml; por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

3. ¿Cómo usar Mircera?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Mircera indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

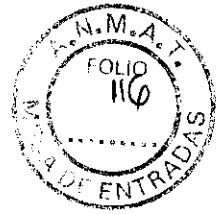
El tratamiento con Mircera debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional sanitario. La siguientes inyecciones pueden administrarse por un profesional sanitario o, una vez que le hayan enseñado, puede inyectarse Mircera Ud. mismo (*ver instrucciones al final del prospecto*).

Se puede inyectar Mircera bajo la piel en el abdomen, brazo o muslo; o en una vena. Su médico decidirá que es lo mejor para usted.

Su médico le realizará análisis de sangre regulares y mediante la evaluación de su nivel de hemoglobina vigilará cómo está respondiendo su anemia al tratamiento.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



- Si Ud. no está siendo tratado con un AEE actualmente

- Si no está en diálisis, la dosis inicial recomendada de Mircera es de 1,2 microgramos por cada kilogramo de su peso corporal, administrada una vez al mes en una inyección única y bajo la piel. Alternativamente, su médico puede decidir administrar una dosis inicial de Mircera de 0,6 microgramos por cada kilogramo de su peso corporal. La dosis se administra una vez cada dos semanas bajo la piel o en una vena. Una vez que la anemia se haya corregido su médico puede modificar la posología a una administración una vez por mes.
- Si está en diálisis, la dosis inicial recomendada es de 0,6 microgramos por cada kilogramo de peso corporal. La dosis se administra una vez cada dos semanas en una inyección única, bajo la piel o en una vena. Una vez que su anemia se haya corregido su médico puede modificar la posología a una administración una vez por mes.

Su médico puede aumentar o disminuir su dosis o interrumpir temporalmente su tratamiento para ajustar su nivel de hemoglobina al adecuado para Ud. No se realizarán cambios de dosis con más frecuencia que una vez por mes.

- Si Ud. está siendo tratado con un AEE actualmente

Su médico puede reemplazar su medicamento actual por Mircera. Su médico decidirá si tratarlo con Mircera administrado en una única inyección una vez por mes. Su médico calculará su dosis inicial de Mircera en base a la última dosis de su medicamento anterior. La primera dosis de Mircera se administrará el día en que estaba prevista la inyección de su medicamento anterior.

Su médico puede aumentar o disminuir su dosis o interrumpir temporalmente su tratamiento para ajustar su hemoglobina al nivel adecuado para Ud. No se realizarán cambios de dosis con más frecuencia que una vez por mes.

- Si Ud. es un paciente con hepatitis C y recibe interferon y ribavirina

Ud. debe comentarlo con su médico, ya que una combinación de las AEEs con interferon y ribavirina produce una pérdida del efecto y en casos excepcionales, el desarrollo de una enfermedad llamada aplasia eritrocitaria pura, que es una anemia severa. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada con la hepatitis C.

- Si Ud. es un paciente con enfermedad renal crónica y anemia, tratado con un AEE y también es un paciente con cáncer

Ud. deberá tener en cuenta que las AEEs podrían tener un impacto negativo en Ud. Debería comentar con su médico otras opciones para tratar la anemia.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

7 1 8 7



- Si usa más Mircera del que debiera

Informe a su médico o farmacéutico si utiliza una dosis demasiado alta de Mircera, ya que podría ser necesario realizarle análisis de sangre e interrumpir su tratamiento.

- Si olvidó usar Mircera

Si olvidó una dosis de Mircera, adminístrese la dosis en cuanto se acuerde y pregunte a su médico cuándo administrarse las dosis siguientes.

- Si interrumpe el tratamiento con Mircera

El tratamiento con Mircera normalmente es a largo plazo. Sin embargo, puede interrumpirse en cualquier momento si así lo indica su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Mircera puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados a continuación viene definida por la siguiente convención: muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes); frecuente (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes); raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes); muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Un efecto adverso *frecuente* es la hipertensión (presión arterial alta).

Los efectos adversos *poco frecuentes* son:

- dolor de cabeza;
- trombosis del acceso vascular (coágulos de sangre en el acceso a la diálisis).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Los efectos adversos *raros* son:

- encefalopatía hipertensiva (presión arterial muy alta que puede producir dolor de cabeza, especialmente dolor de cabeza tipo migraña, súbito y punzante, confusión, alteración del habla, ataques o convulsiones). Si Ud. presenta estos síntomas informe a su médico inmediatamente para recibir tratamiento;
- erupción maculopapular (reacción de enrojecimiento de la piel que puede incluir granos o espinillas);
- rubor con calor;
- hipersensibilidad (reacción alérgica grave que puede producir ruidos poco comunes al respirar o dificultad para respirar, inflamación en la lengua, cara o garganta o hinchazón alrededor del lugar de la inyección o hacerle sentir mareos, desmayos o producirle una caída). Si Ud. sufre estos síntomas, por favor comuníquese a su médico inmediatamente para recibir tratamiento.

Se ha notificado espontáneamente, con una *frecuencia no conocida*, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de reacción anafiláctica.

Durante los ensayos clínicos los pacientes presentaron un pequeño descenso en el recuento de plaquetas en sangre. Algunos pacientes presentaron un recuento de plaquetas por debajo del nivel normal.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. Conservación de Mircera

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Mircera después de la fecha de vencimiento indicada en el envase y en la etiqueta de la jeringa prellenada. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en heladera entre 2° y 8° C. No congelar. Conservar la jeringa prellenada en su envase original para protegerla de la luz.

PA
CS
9
Puede sacar la jeringa prellenada de Mircera de la heladera y conservarla a una temperatura ambiente, nunca por encima de 30° C, durante un período único de 1 mes. Durante este período en el que ha conservado Mircera a una temperatura ambiente nunca por encima de 30° C no puede volver a guardar Mircera en la heladera antes de su uso. Una vez que haya sacado el medicamento de la heladera, debe utilizarlo en ese período de un mes.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

218



Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de Mircera

- El principio activo es metoxipolietilenglicol-epoetina beta. Una jeringa prellenada con 0,3 ml contiene 30, 40, 50, 60, 75, 100, 120, 150, 200, 250 µg, o con 0,6 ml contiene 360 µg.
- Los demás componentes son fosfato monosódico monohidratado, sulfato de sodio anhidro, manitol, L-metionina, poloxámero 188, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Mircera 0,3 ml ó 0,6 ml es una solución inyectable en jeringa prellenada.

La solución es transparente, de incolora a ligeramente amarillenta y sin partículas visibles.

Mircera se presenta en jeringas prellenadas con un pistón laminado y un protector con una aguja. Cada jeringa prellenada contiene 0,3 ml ó 0,6 ml de solución.

COMO AUTOINYECTARSE MIRCERA

Adminístrese siempre Mircera exactamente como su médico le ha indicado. Consulte con su médico o enfermero si tiene alguna duda.

La jeringa prellenada de Mircera está lista para utilizar y Ud. mismo se la puede autoinyectar bajo la piel o si está en hemodiálisis, a través de la vía para la hemodiálisis según le indique su médico.

La jeringa prellenada no tiene ningún conservante y sólo tiene que utilizarse para una única inyección. No se debe administrar más de una dosis por jeringa prellenada.

No mezcle la solución con otros medicamentos inyectables. Conserve la jeringa prellenada en el embalaje exterior.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

Consejos de seguridad

- Asegúrese de que la jeringa prellenada no ha estado fuera de la heladera durante más de un mes corrido.
- No utilice una jeringa prellenada que haya sido congelada y no la exponga a temperaturas superiores a 30° C.
- No utilice una jeringa prellenada después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
- Sólo utilice la jeringa prellenada si la solución es transparente, incolora (un color ligeramente amarillento es aceptable) y sin partículas visibles.
- No agite la jeringa prellenada. No utilice la solución si ha sido agitada y aparece espuma (la agitación de Mircera o su exposición a la luz puede dañar el medicamento).
- Cuando manipule la jeringa no toque la aguja.
- No utilice la jeringa más de una vez.

Preparándose para una inyección

Prepare todos los componentes que necesitará para la inyección sobre una superficie limpia.

Incluido en el envase:

- Una jeringa prellenada de Mircera y una aguja para inyección por separado.

No incluido en el envase:

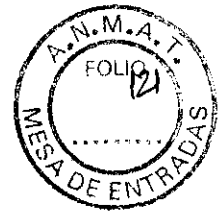
- Algodón con alcohol para limpiar.
- Gasa estéril.
- Recipiente para el material de desecho.

Las siguientes instrucciones explican cómo utilizar las jeringas prellenadas de Mircera para inyectárselas Ud. mismo. Lea las instrucciones atentamente y sígalas paso a paso.

- Saque de la heladera el envase de Mircera. Mantenga el medicamento en el envase para protegerlo de la luz y deje que alcance la temperatura ambiente durante al menos 30 minutos.
- Saque del envase la bandeja de plástico de Mircera sin retirar la cubierta protectora.

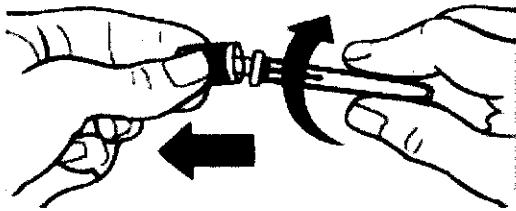
RPA
CG

6

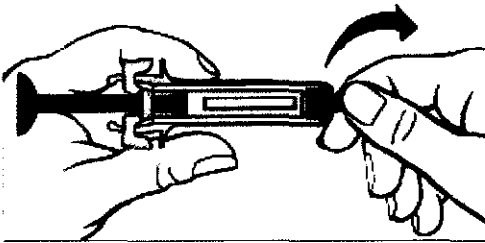


- Antes de empezar lávese bien las manos con jabón y agua templada.
- Despegue la cubierta plástica de la bandeja de plástico y saque la jeringa y la aguja.

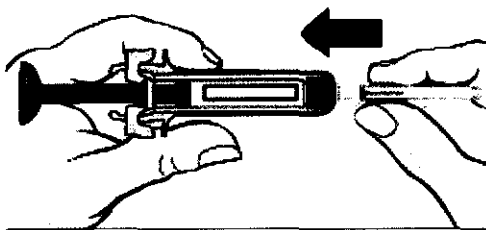
Preparación de la jeringa prellenada de Mircera y de la aguja para la inyección



Dibujo 1. Sujete firmemente la aguja con las dos manos. Rompa el precinto de la aguja realizando un movimiento giratorio y quite la tapa. No quite la protección de la aguja.



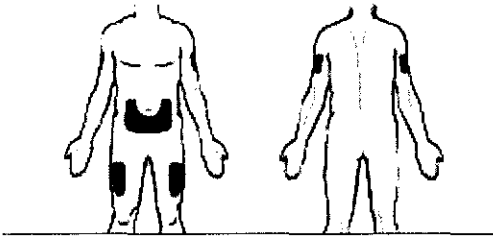
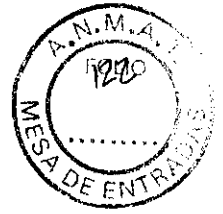
Dibujo 2. Quite la tapa de goma de la punta de la jeringa (doblar y tirar).



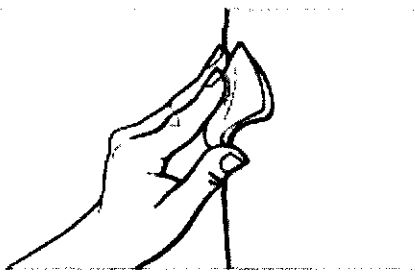
Dibujo 3. Coloque la aguja en la jeringa empujando hasta unir las firmemente.

RA
CS
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338/789

freep
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



Dibujo 4. Elija uno de los lugares de inyección recomendados, brazos, abdomen o muslos (a excepción del ombligo o la cintura). No inyecte Mircera en una zona que sea delicada o que esté cicatrizando.



Dibujo 5. Limpie el lugar de inyección con un algodón con alcohol que no esté usado y espere a que la zona se seque. Sujete la jeringa y la protección de la aguja y tire con firmeza para sacar la protección de la aguja. Para quitar las burbujas de aire de la jeringa, sujete la jeringa con la aguja hacia arriba. Dé unos golpecitos suaves con los dedos para que las burbujas de aire suban a la parte superior de la jeringa. Presione lentamente el émbolo hacia arriba hasta la dosis correcta, tal y como le muestre su profesional sanitario.

Inyección de la solución

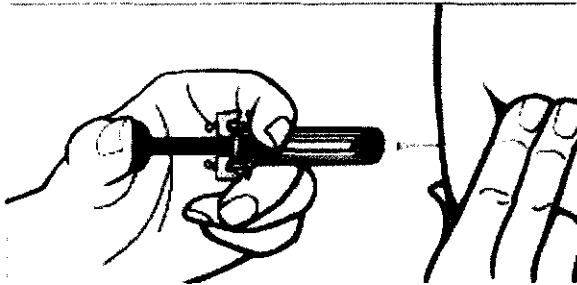
Si su médico le ha indicado que se inyecte Mircera a través de la vía para la hemodiálisis o en una vena, adminístrese su dosis tal y como le haya mostrado su profesional sanitario.

Si su médico le ha indicado que se inyecte Mircera bajo la piel, adminístrese su dosis tal y como se describe a continuación.

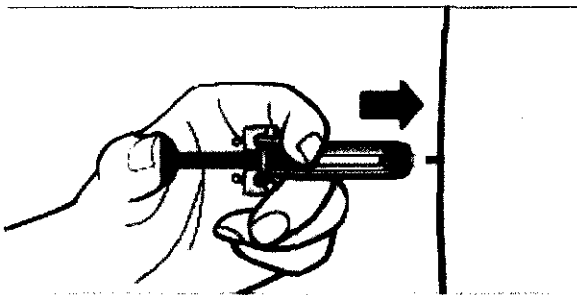
RA
CZ
9

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.750

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

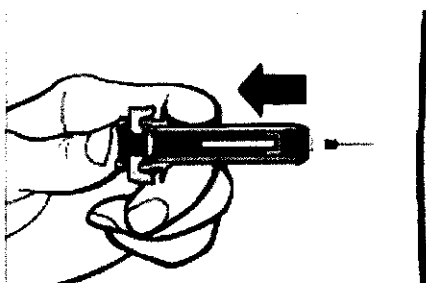


Dibujo 6. Pellizque un pliegue de piel del lugar elegido e inserte la aguja. Inserte la aguja realizando un movimiento rápido, como si estuviese lanzando un dardo.

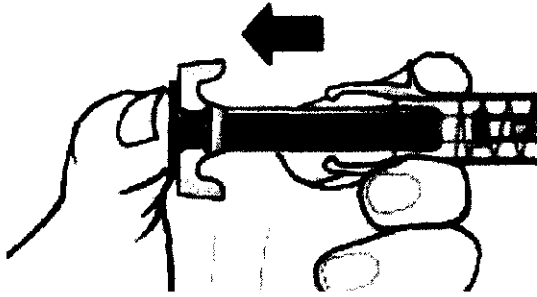


Dibujo 7. Presione lentamente el émbolo hasta el final, asegurándose de que se ha inyectado todo el medicamento. No suelte el émbolo.

Sacar la aguja



Dibujo 8. Saque la aguja de la piel sin soltar el émbolo.



Dibujo 9. Suelte el émbolo para permitir que el dispositivo de seguridad proteja la jeringa.

Coloque un trozo de algodón en el lugar de la inyección.

No masajee el lugar de la inyección.

Si sangra puede cubrir el sitio con una tirita adhesiva.

Eliminación

La jeringa es de un solo uso y se debe desechar tras la inyección. Tire la jeringa en un recipiente de eliminación a prueba de pinchazos.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

prk
Ch Fecha de la última revisión: Junio 2011.

RI + CDS: 7.0C

MD

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

freef
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA