

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 8 августа 2014 г.
№ 529

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Мирцера

Торговое название

Мирцера

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Раствор для внутривенных и подкожных инъекций 50 мкг/0,3 мл, 75 мкг/0,3 мл, 100 мкг/0,3 мл

Состав

Один шприц-тюбик (0,3 мл) содержит:

активное вещество – метоксиполиэтиленгликольэпоэтин бета 50 мкг, 75 мкг или 100 мкг,

вспомогательные вещества: L-метионин, натрия сульфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, маннитол, полоксамер 188, кислота хлороводородная разведенная, натрия гидроксид, вода для инъекций

Описание

Прозрачная жидкость от бесцветного до слегка желтоватого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Стимуляторы гемопоэза. Прочие стимуляторы гемопоэза.

Метоксиполиэтиленгликольэпоэтин бета.

Код АТХ В03ХА03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетику Мирцеры изучали на здоровых добровольцах и на больных хроническими заболеваниями почек (ХЗП) с анемией на диализе и без него.

При подкожном введении пациентам с ХЗП без диализа максимальная концентрация (C_{max}) метоксиполиэтиленгликольэпоэтина бета (МПЭБ) в

сыворотке крови наблюдалась через 95 часа (медианное значение) после инъекции. Абсолютная биодоступность МПЭБ после подкожного введения составляла 54%. Наблюдаемый окончательный период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с ХЗП без диализа составил 142 часа.

При подкожном введении пациентам с ХЗП на диализе C_{max} МПЭБ в сыворотке крови наблюдалась через 72 часа (медианное значение) после инъекции. У пациентов с ХЗП на диализе абсолютная биодоступность МПЭБ после подкожного введения составляла 62%, наблюдаемый окончательный $T_{1/2}$ составил 139 часов.

После внутривенного введения пациентам с ХЗП на диализе общий системный клиренс составил 0,494 мл/ч/кг. $T_{1/2}$ МБЭП при этом составил 134 часа.

Результат сравнения уровней сывороточной концентрации МБЭП до начала и после проведения гемодиализа у 41 пациента с ХЗП показал отсутствие влияния на фармакокинетику препарата.

Обследование 126 пациентов с ХЗП показало отсутствие различий фармакокинетических параметров у пациентов, находящихся на диализе и без такового.

Также исследование показало, что после внутривенного введения однократной дозы фармакокинетика МБЭП оставалась неизменной у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени в сравнении с таковой у здоровых добровольцев.

Фармакодинамика

Мирцера стимулирует эритропоэз, взаимодействуя с рецепторами к эритропоэтину на клетках-предшественниках костного мозга.

Мирцера представляет собой химически синтезированный активатор рецепторов к эритропоэтину пролонгированного действия - метоксиполиэтиленгликольэпоэтин бета (МПЭБ). Молекулярный вес МПЭБ достигает 60000 дальтон, при этом молекулярный вес полиэтиленгликоля (ПЭГ) составляет около 30000 дальтон.

В отличие от эритропоэтина, действие Мирцеры на уровне рецепторов характеризуется более медленным связыванием с рецептором и более быстрым отсоединением от него, повышенной специфической активностью и увеличением периода полувыведения. Эти различия в фармакологических свойствах позволяют установить режим дозирования один раз в месяц. В результате лечения Мирцерой у 97,5% больных ХЗП, не получавших ранее лечение эритропоэтином, достигается нормализация уровня гемоглобина крови. При замене обычного эритропоэтина при лечении анемии у больных ХЗП на Мирцеру, уровень гемоглобина остается идентичным исходному.

Показания к применению

- лечение симптоматической анемии, связанной с хроническим заболеванием почек (ХЗП) у взрослых

Способ применения и дозы

Лечение Мирцерой начинают под наблюдением врача, имеющего опыт ведения пациентов с нарушениями функции почек.

Мирцеру вводят реже, чем другие эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА), так как она характеризуется более продолжительным периодом полувыведения.

Лечение анемии у взрослых пациентов с хроническим заболеванием почек

Симптоматика анемии, ее последствия могут различаться в зависимости от возраста, пола, течения заболевания, в связи с чем курс и условия терапии необходимо определять в каждом индивидуальном случае.

Мирцеру следует вводить подкожно (п/к) или внутривенно (в/в) в зависимости от клинической ситуации, до повышения уровня гемоглобина не выше 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Подкожное введение рекомендуется пациентам без диализа во избежание пункции периферических вен.

В результате индивидуальных особенностей каждого пациента могут иметь место колебания уровня гемоглобина выше или ниже целевого результата. С учетом целевого диапазона гемоглобина от 10 г/дл (6,21 ммоль/л) до 12 г/дл (7,45 ммоль/л) колебания гемоглобина следует контролировать, корректируя дозу препарата. Следует избегать продолжительного сохранения уровня гемоглобина выше 12 г/дл (7,45 ммоль/л), а также повышения уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) в течение 4-х недель. При необходимости следует корректировать дозы препарата.

Следует тщательно следить за тем, чтобы назначаемая минимальная доза препарата обеспечивала адекватный контроль анемии.

Рекомендуется следить за уровнем гемоглобина до стабилизации его уровня каждые две недели, а также периодически после лечения.

Пациенты, которые в настоящее время не получают лечение ЭСА:

Для пациентов, не находящихся на диализе, начальную дозу Мирцеру рассчитывают, исходя из расчета 1,2 мкг/кг массы тела, которую вводят один раз в месяц в виде одномоментной п/к инъекции, чтобы увеличить уровень гемоглобина выше 10 г/дл (6,21 ммоль/л). Также, независимо от наличия или отсутствия диализа, начальная доза Мирцеру 0,6 мкг/кг массы тела может вводиться один раз в две недели в виде одномоментной в/в или п/к инъекции.

Дозу Мирцеру можно увеличить приблизительно на 25-50% от предыдущей, если уровень гемоглобина не поднялся выше, чем на 1,0 г/дл (0,621 ммоль/л) в течение 1 месяца лечения. В дальнейшем можно повышать дозу примерно на 25% каждый месяц, до достижения желаемого уровня гемоглобина.

Если уровень гемоглобина поднялся в течение месяца более чем на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) или уровень гемоглобина повышается и достигает 12 г/дл (7,45 ммоль/л), дозу необходимо уменьшить примерно на 25-50%. Если повышение уровня гемоглобина продолжается, лечение прерывают до момента, пока уровень гемоглобина не начнет снижаться, и затем возобновляют лечение с дозы, которая составляет примерно 25% от последней вводимой. После прерывания лечения ожидаемое снижение уровня гемоглобина может составлять приблизительно 0,35 г/дл (0,22 ммоль/л) в неделю.

Не рекомендуется корректировать дозы чаще одного раза в месяц.

Пациентов с уровнем гемоглобина выше 10 г/дл (6,21 ммоль/л), получающих Мирцеру один раз в две недели, можно перевести на терапию с режимом введения препарата один раз в месяц в дозе, эквивалентной двойной вводимой в прежнем режиме.

Пациенты, получающие в настоящее время лечение ЭСА:

Пациенты, которые в настоящее время получают лечение ЭСА, могут быть переведены на Мирцеру, которую вводят один раз в месяц в виде однократной в/в или п/к инъекции. Начальную дозу Мирцеру рассчитывают, исходя из дозы дарбэпоэтина альфа или эпоэтина, которую получает пациент на момент замены препарата (см. таблицу 1). Первую инъекцию Мирцеру вводят в момент следующей плановой инъекции прежде вводимого дарбэпоэтина или эпоэтина.

Таблица 1. Начальные дозы Мирцеру

Прежняя в/в или п/к доза дарбэпоэтина альфа 1 раз в неделю (мкг/неделю)	Прежняя в/в или п/к доза эпоэтина 1 раз в неделю (МЕ/неделю)	В/в или п/к доза Мирцеру 1 раз в месяц (мкг/месяц)
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Если необходимо поддерживать уровень гемоглобина выше 10 г/дл (6,21 ммоль/л), можно повышать дозу один раз в месяц приблизительно на 25%.

Если уровень гемоглобина поднялся в течение месяца более чем на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) или уровень гемоглобина повышается и достигает 12 г/дл (7,45 ммоль/л), дозу необходимо уменьшить примерно на 25%. Если повышение уровня гемоглобина продолжается, лечение прерывают до момента, пока уровень гемоглобина не начнет снижаться, и затем возобновляют лечение с дозы, которая составляет примерно 25% от последней вводимой. После прерывания лечения ожидаемое снижение уровня гемоглобина может составлять приблизительно 0,35 г/дл (0,22 ммоль/л) в неделю.

Не рекомендуется корректировать дозы чаще одного раза в месяц.

В связи с недостаточностью данных по использованию препарата у пациентов на перитонеальном диализе, у данной категории пациентов необходим регулярный мониторинг уровня гемоглобина и строгое соблюдение принципов коррекции дозы.

Прекращение лечения. Лечение Мирцерой длительное. Однако, при необходимости, может быть прервано в любой момент.

Пропущенная доза. В случае пропуска одной дозы Мирцеру, следующую дозу необходимо ввести как можно скорее в предписанной дозе и возобновить лечение в прежнем режиме.

Печеночная недостаточность: пациентам с нарушениями функции печени коррекции начальной дозы и модификации дозы в процессе лечения не требуется.

Пожилые пациенты: нет необходимости в корректировке дозы у пациентов старше 65 лет.

Использование в педиатрии: Мирцера не рекомендуется для применения у детей и подростков младше 18 лет, так как данных о безопасности и эффективности применения у данной возрастной группы недостаточно.

Особые рекомендации по применению. Использование и уничтожение Мирцера вводится путем подкожной или внутривенной инъекции. При подкожном введении Мирцеру вводят в область живота, предплечья или бедра. При внутривенном введении раствор следует вводить в течение 2 минут, гемодиализным больным – через артериовенозный шунт в конце сеанса диализа. Больным, не получающим гемодиализ, предпочтительно вводить препарат подкожно, во избежание пункции периферических вен.

Предварительно заполненный шприц готов к употреблению. Мирцера – стерильный препарат, не содержащий консервантов, пригодный только для однократного применения. Содержимое одного шприца нельзя делить на несколько введений. Для введения использовать только прозрачный, бесцветный, или слегка желтоватого цвета раствор, без видимых включений. Не встряхивать. Перед введением дать раствору нагреться до комнатной температуры.

Любое количество неиспользованного препарата, оставшееся в шприце, следует уничтожить.

Побочные действия

База данных по безопасности Мирцеры, составленная по результатам клинических исследований, составляет 3042 пациента с ХЗП, из которых 1939 получали лечение Мирцерой и 1103 – другими ЭСА.

По частоте побочные эффекты подразделяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным).

Часто

- артериальная гипертензия
- инсульт

Нечасто

- тромбозы шунтов (сосудов доступа), головная боль

Редко

- гипертензионная энцефалопатия
- гиперчувствительность, макулопапулезная сыпь
- приливы

Все другие побочные эффекты Мирцеры встречались очень редко, и в большинстве своем были выражены слабо или умеренно. Они соответствовали заболеваниям, характерным для данной популяции больных.

Отклонения лабораторных показателей

Во время лечения Мирцерой наблюдалось слабое снижение числа тромбоцитов. Содержание тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 7% пациентов, получавших Мирцеру и 4% пациентов, получавших другие ЭСА.

Неизвестно

- анафилактические реакции гиперчувствительности
- тромбоэмболия легочной артерии
- истинная красноклеточная аплазия (ИККА), ассоциированная с нейтрализующими антиэритропоэтин-антителами

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.
- неконтролируемая гипертензия

Лекарственные взаимодействия

Исследований по изучению лекарственных взаимодействий не проводилось. Результаты клинических исследований не обнаруживают какого-либо взаимодействия между Мирцерой и другими лекарственными средствами. Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику и фармакодинамику Мирцеру изучали при использовании популяционного анализа. Не обнаружено признаков влияния препаратов, вводимых одновременно, на фармакодинамику и фармакокинетику Мирцеру.

Особые указания

Дополнительный прием железосодержащих препаратов рекомендуется всем пациентам с уровнем сывороточного железа ниже 100 мкг/л или с показателем насыщения трансферрином ниже 20%. Для обеспечения эффективности эритропоэза, необходимо оценивать уровень железа в сыворотке крови у всех пациентов перед началом терапии и в ходе лечения.

Отсутствие клинического эффекта на терапию Мирцерой требует незамедлительных мер для выяснения причин

Наиболее частыми причинами недостаточной эффективности лечения ЭСА являются дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В12, требующие коррекции. Следующие состояния также могут препятствовать эффективности терапии ЭСА: интеркуррентные инфекции, воспалительные заболевания или травмы, скрытая кровопотеря, гемолиз, тяжелая передозировка алюминием обусловленная гемодиализом, фиброз костного мозга. Следует также провести подсчет количества ретикулоцитов как часть оценки. Если все вышеперечисленные состояния исключены, а у пациента наблюдается внезапное снижение уровня гемоглобина, с сопутствующей ретикулоцитопенией и присутствием анти-эритропоэтиновых антител, следует рассмотреть вопрос об исследовании костного мозга на предмет ИККА. При

подтверждении диагноза ИККА лечение Мирцерой следует прекратить, при этом переводить пациента на другой ЭСА не следует.

Имеются сообщения о развитии ИККА в результате появления анти-эритропоэтиновых антител, ассоциированной с терапией ЭСА, включая Мирцеру. Анти-эритропоэтиновые антитела обладают перекрестной реакцией со всеми ЭСА, поэтому, при обнаружении у пациентов анти-эритропоэтиновых антител, не следует переводить их на лечение Мирцерой.

ИККА у пациентов с гепатитом С

В случае парадоксального снижения уровня гемоглобина и развития тяжелой анемии, ассоциированной с ретикулоцитопенией следует немедленно прекратить лечение эпоэтином и провести тест на наличие анти-эритропоэтиновых антител. Имеются отдельные сообщения о развитии ИККА у пациентов с гепатитом С, находящихся на лечении интерфероном и рибавирином в комбинации с эпоэтином. Эпоэтин не показан для лечения анемии у пациентов с гепатитом С.

Мониторинг артериального давления (АД)

Во время лечения Мирцерой может наблюдаться повышение АД. Необходимо контролировать уровень АД до лечения, в начале и во время терапии. Если повышенное АД не удается контролировать с помощью лекарственных препаратов и диеты, доза Мирцеры должна быть снижена, или лечение прекращено.

Концентрация гемоглобина

У пациентов с ХЗП концентрацию гемоглобина следует поддерживать на уровне не выше рекомендованной целевой концентрации 12 г/дл (7,45 ммоль/л). При лечении ЭСА с целью превышения рекомендованного уровня гемоглобина возрастает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз и инсульт, а также смерти. Контролируемые клинические исследования не показали значительных преимуществ назначения эпоэтинов, когда концентрация гемоглобина повышается за пределы уровня, необходимого для контроля симптомов анемии и избегания переливания крови. Безопасность и эффективность Мирцеры у пациентов с гемоглобинопатиями, кровопотерями и кровотечениями, в том числе в недавнем анамнезе, требующими переливания крови, или уровнем тромбоцитов выше $500 \times 10^9/\text{л}$ не установлена. Поэтому у пациентов с такой патологией лечение Мирцерой необходимо проводить с осторожностью.

Влияние на рост опухоли

Мирцера, как и другие ЭСА, является фактором роста, который стимулирует выработку эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток. Существует вероятность что ЭСА, как и другие факторы роста, могут стимулировать рост любого новообразования. В двух контролируемых клинических исследованиях, в которых ЭСА вводили пациентам с различной локализацией опухолей, включая область головы и шеи, молочных желез, отмечено необъяснимое повышение смертности пациентов.

Ошибочное назначение Мирцеры здоровым людям может привести к чрезмерному повышению уровня гемоглобина и угрожающим жизни сердечно-сосудистым осложнениям.

С целью улучшения отслеживания назначаемых ЭСА в историях болезни следует указывать торговые наименования препаратов.

Содержание натрия в составе Мирцеры менее 1 ммоль/мл (23 мг), т.е. ничтожно мало.

Беременность и лактация

Данных о применении Мирцеры у беременных женщин нет. В исследованиях на животных прямого негативного воздействия в отношении беременности, эмбрионального/фетального развития, родов или постнатального развития не отмечено, но имеет место класс-зависимое обратимое влияние на снижение веса плода. Применение Мирцеры у беременных женщин возможно с осторожностью.

Неизвестно, выводится ли Мирцера с грудным молоком у человека. В исследовании на животных показано, что метоксиполиэтиленгликольэпоэтин бета выводится с материнским молоком. Решение о продолжении или отмене грудного вскармливания или о продолжении или отмене Мирцеры следует принимать только после оценки предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка.

Особенности влияния на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Мирцера не влияет или влияет весьма не существенно на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Передозировка

Терапевтический диапазон действия Мирцеры довольно широк, в связи с чем следует предполагать возможность индивидуальной ответной реакции в начале лечения. Передозировка может привести к усилению фармакодинамического эффекта, т.е. к чрезмерному эритропоэзу. При повышении уровня гемоглобина следует временно приостановить лечение. При повышении гематокрита выше 65–70% можно произвести флеботомию (целью этой процедуры является доведение гематокрита до 50%).

Форма выпуска и упаковка

По 50 мкг /0,3 мл, 75 мкг/ 0,3 мл и 100 мкг/0,3 мл в одноразовые шприц-тюбики из бесцветного стекла.

По 1 шприц-тюбику и по 1 одноразовой игле вкладывают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Препарат можно извлечь из холодильника для хранения при комнатной температуре (не выше 30 °С) однократно на период не более 1 месяца. После извлечения из холодильника препарат должен быть использован в течение указанного периода.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара:

ТОО «Рош Казахстан»

050000, Алматы, ул. Кунаева, д. 77,

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: + 7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com