

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
МИРЦЕРА® (MIRCERA®)

Регистрационный номер

ЛСР-002182/08

ЛСР-003049/09

Торговое название препарата

Мирцера®

Международное непатентованное название

-

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав

Один флакон (1 мл) содержит:

метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета 50 мкг, 100 мкг, 200 мкг, 300 мкг,
400 мкг, 600 мкг, 1000 мкг

вспомогательные вещества: L-метионин, натрия сульфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, маннитол, полоксамер 188, кислота хлористоводородная разбавленная или раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

Один шприц-тюбик (0.3 мл) содержит:

метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета 30 мкг, 40 мкг, 50 мкг, 60 мкг,
75 мкг, 100 мкг, 120 мкг, 150

мкг,

200 мкг, 250 мкг

вспомогательные вещества: L-метионин, натрия сульфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, маннитол, полоксамер 188, кислота хлористоводородная разбавленная или раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

Один шприц-тюбик (0.6 мл) содержит:

метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета 360 мкг, 400 мкг, 600 мкг, 800
мкг

вспомогательные вещества: L-метионин, натрия сульфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, маннитол, полоксамер 188, кислота хлористоводородная разбавленная или раствор натрия гидроксида, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Гемопозеза стимулятор

Код АТХ [B03XA03]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Мирцера - химически синтезированный представитель нового класса активаторов рецепторов эритропоэтина длительного действия. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета является ковалентным конъюгантом белка, полученного методом рекомбинантной ДНК, и линейного метоксиполиэтиленгликоля (ПЭГ).

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета отличается от эритропоэтина наличием амидной связи между N-концевой аминогруппой или ε-аминогруппой лизина, преимущественно Lys⁵² и Lys⁴⁵, и метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой.

Молекулярная масса метоксиполиэтилен- гликоль-эпоэтин бета составляет примерно 60 кДа, включая 30 кДа молекулярную массу ПЭГ.

Мирцера обладает отличной от эритропоэтина активностью на уровне рецептора и характеризуется более длительной ассоциацией с рецептором и более быстрой диссоциацией от рецептора, сниженной специфической активностью *in vitro* и повышенной активностью *in vivo*, а также увеличенным периодом полувыведения, что позволяет вводить Мирцеру 1 раз в месяц.

Механизм действия

Мирцера стимулирует эритропоэз при взаимодействии с эритропоэтиновыми рецепторами на клетках предшественниках костного мозга.

Клиническая эффективность

У 97.5% пациентов с хроническими заболеваниями почек, не находящихся на диализе, при терапии Мирцерой отмечена коррекция анемии. У 93.3% пациентов с хроническими заболеваниями почек, находящихся на диализе, при терапии Мирцерой отмечена коррекция анемии. У пациентов, находящихся на диализе, при переводе с терапии дарбэпоэтином альфа или эпоэтином на терапию Мирцерой сохраняется стабильный целевой уровень гемоглобина (Hb).

Фармакокинетика

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после в/в введения Мирцеры в 15-20 раз продолжительнее, чем при введении рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Клиренс и объём распределения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета не зависят от дозы.

Длительное назначение не влияет на клиренс, объём распределения и биодоступность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета. Введение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 1 раз в 4 недели не приводит к значимой кумуляции препарата, коэффициент кумуляции равен 1.03 при введении 1 раз в 4 недели и 1.12 - при введении 1 раз в 2 недели. Не выявлено различий в фармакокинетике препарата у больных, получающих и не получающих диализ. Гемодиализ не оказывает влияние на фармакокинетику метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Фармакокинетика, фармакодинамика и местная переносимость не зависят от места подкожной инъекции препарата (плечо, передняя поверхность бедра, передняя брюшная стенка).

Абсорбция после подкожного введения

Время достижения максимальной сывороточной концентрации метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при п/к введении - 72 часа.

Абсолютная биодоступность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов, находящихся на диализе, и у пациентов, не находящихся на диализе, составляет 62% и 54%, соответственно.

Распределение

Объём распределения составляет 5 литров.

Экскреция

Период полувыведения ($T_{1/2}$) метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при в/в введении 134 часа (или 5.6 дней), при п/к введении - 139 часов (или 5.8 дней), полный системный клиренс 0.494 мл/ч/кг.

Фармакокинетика у специальных групп пациентов

Печеночная недостаточность: фармакокинетика метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью и у здоровых пациентов не отличается.

Пол, раса, пожилой возраст: не требуется коррекции начальной дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Показания

Анемия при хронической почечной недостаточности (по классификации NKF K/DOQI -при хроническом заболевании почек).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтину бета или к любому другому компоненту препарата.

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью

Беременность, период кормления грудью, гемоглобинопатии, эпилепсия, тромбоцитоз (число тромбоцитов более $500 \times 10^9/\text{л}$), поскольку безопасность и эффективность Мирцеры для данных групп изучены недостаточно.

Беременность и период кормления грудью

Безопасность и эффективность Мирцеры для данных групп изучены недостаточно.

При беременности и в период кормления грудью Мирцеру следует назначать только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

На животных Мирцера не оказывает прямого или косвенного вредного действия в отношении беременности, эмбрионального/фетального развития, родов или постнатального развития.

Неизвестно, выводится ли метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета с грудным молоком у человека. В исследовании на животных показано, что метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета выводится с материнским молоком.

Способ применения и дозы

Учитывая более длительный период полувыведения, Мирцера должна вводиться реже, чем другие стимуляторы эритропоэза.

Лечение препаратом Мирцера необходимо начинать только под наблюдением специалиста.

Правила хранения раствора в амбулаторных и стационарных условиях

Раствор Мирцеры стерилен и не содержит консервантов. Применять следует только прозрачный бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор, не содержащий видимых примесей. Перед введением раствор доводят до комнатной температуры, если препарат хранился в холодильнике.

Шприц-тюбик может храниться в течение 1 месяца при комнатной температуре (не выше 30°C) и должен быть использован в течение этого месяца.

Флакон может храниться в течение 7 дней при комнатной температуре (не выше 25°C) и должен быть использован в течение этих 7 дней.

Неиспользованный раствор должен быть уничтожен. Каждый флакон или шприц-тюбик можно использовать только однократно. Не встряхивать.

Способ применения

Препарат можно вводить как подкожно (п/к), так и внутривенно (в/в).

Препарат следует вводить п/к в область плеча, переднюю поверхность бедра или переднюю брюшную стенку.

Содержание Hb следует контролировать 1 раз в две недели до его стабилизации и периодически после стабилизации.

Стандартный режим дозирования

Пациенты, не получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Рекомендуемая начальная доза: 0.6 мкг/кг в/в или п/к 1 раз в 2 недели, целевой показатель гемоглобина >110 г/л (6.83 ммоль/л).

Дозу Мирцеры можно увеличить на 25-50% от предыдущей, если спустя месяц повышение Hb составляет менее 10 г/л (0.621 ммоль/л). Дальнейшее увеличение дозы примерно на 25-50% можно проводить с интервалами 1 раз в месяц до достижения индивидуального целевого содержания Hb.

Дозу Мирцеры уменьшают на 25-50% от предыдущей, если спустя месяц увеличение Hb составляет более 20 г/л (1.24 ммоль/л). Если Hb превышает 130 г/л (8.07 ммоль/л), то терапию необходимо прервать до снижения Hb менее 130 г/л (8.07 ммоль/л) и затем возобновить, в дозе 50% от предыдущей. При целевом Hb 120 г/л доза препарата изменяется на 25%.

После прекращения терапии Hb снижается примерно на 3.5 г/л (0.22 ммоль/л) в неделю.

Коррекцию дозы препарата проводят не чаще 1 раза в месяц.

Пациенты, получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациентов, получающих другой стимулятор эритропоэза, можно перевести на терапию Мирцерой с режимом введения 1 раз в месяц или 1 раз в 2 недели п/к или в/в.

Начальная доза: зависит от недельной дозы ранее вводимого препарата - дарбэпоэтина альфа или эпоэтина (альфа или бета) (см. *Таблицы 1 и 2*). Первую инъекцию Мирцеры проводят в день следующей запланированной инъекции ранее применявшегося дарбэпоэтина альфа или эпоэтина (альфа или бета).

Таблица 1. Переход с эпоэтина (альфа или бета)

Предшествующая недельная доза эпоэтина (ЕД/неделя)	Доза Мирцеры	
	Один раз в месяц (мкг/месяц)	Один раз в две недели (мкг/2 недели)
<8000	120	60
8000 - 16000	200	100
>16000	360	180

Таблица 2. Переход с дарбэпоэтина альфа

Предшествующая недельная доза дарбэпоэтина альфа (мкг/неделя)	Доза Мирцеры	
	Один раз в месяц (мкг/месяц)	Один раз в две недели (мкг/2 недели)
<40	120	60
40 - 80	200	100
>80	360	180

Если для поддержания целевого Hb выше 110 г/л (6.83 ммоль/л) требуется коррекция дозы, то месячную дозу можно изменить на 25%.

Дозу Мирцеры уменьшают на 25-50% от предыдущей, если спустя месяц увеличение Нб составляет более 20 г/л (1.24 ммоль/л). Если Нб превышает 130 г/л (8.07 ммоль/л), то терапию необходимо прервать до снижения Нб до уровня менее 130 г/л (8.07 ммоль/л) и затем возобновить, в дозе 50% от предыдущей.

При целевом Нб 120 г/л доза препарата изменяется на 25%.

После прекращения терапии Нб снижается примерно на 3.5 г/л (0.22 ммоль/л) в неделю.

Коррекцию дозы препарата проводят не чаще 1 раза в месяц.

Перерыв в лечении

Лечение анемии, в том числе и терапия препаратом Мирцера, обычно бывает долговременным. Но при необходимости терапия препаратом Мирцера может быть прервана в любой момент.

Пропущенная доза

Пропущенную однократную инъекцию Мирцеры необходимо ввести как можно скорее и далее вводить препарат с предписанной частотой дозирования.

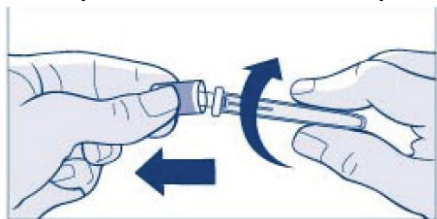
Дозирование в особых случаях

Печеночная недостаточность: не требуется коррекции начальной дозы препарата и режима дозирования у пациентов с печеночной недостаточностью любой степени тяжести.

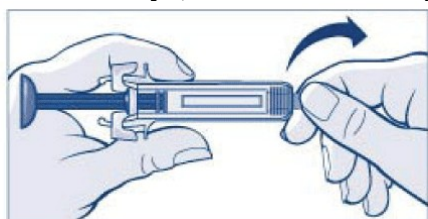
Пожилой возраст (старше 65 лет): не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Инструкция по обращению со шприц-тюбиком

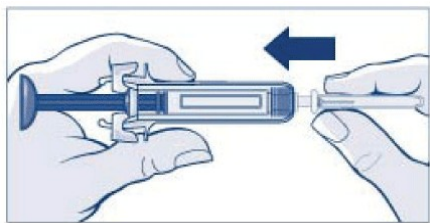
1. Вынуть прозрачную контурную ячеиковую упаковку с лекарственным препаратом из картонной пачки, не вскрывая защитную пленку.
2. Тщательно вымыть руки теплой водой с мылом.
3. Снять защитную пленку с контурной ячеиковой упаковки, достать шприц-тюбик и прозрачный пластмассовый контейнер с иглой.
4. Удерживая контейнер с иглой, отсоединить колпачок, сделав вращательное движение по часовой стрелке, как показано на рисунке. Снять колпачок с верхней части контейнера с иглой.



5. Удерживая шприц-тюбик, снять резиновый наконечник, предварительно согнув и потянув, как показано на рисунке.

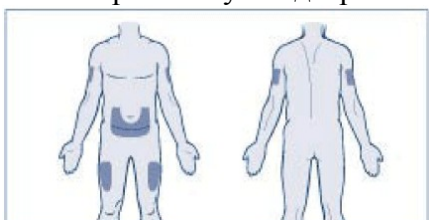


6. Удерживая прозрачный контейнер с иглой, плотно вставить иглу в шприц-тюбик, как показано на рисунке.



Подготовка и проведение инъекции

1. Для введения лекарственного препарата выбрать одно из рекомендуемых мест: передняя брюшная стенка, исключая область вокруг пупка, передняя поверхность середины бедра или наружная поверхность плеча. Не вводить лекарственный препарат в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы или в пупок, в места с уплотнениями и/или реакцией после предшествующих инъекций. Следует каждый раз менять места введения препарата. Избегать участков, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды.



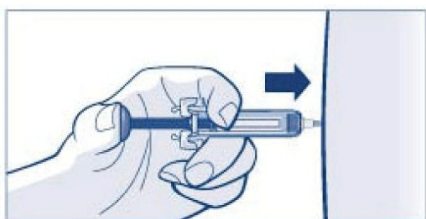
2. Тщательно обработать кожу в месте инъекции тампоном, смоченным спиртом. Подождать пока обработанный участок подсохнет.



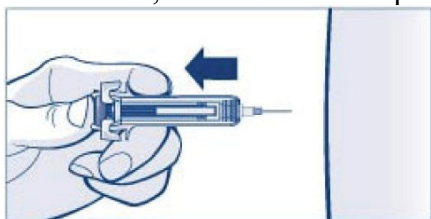
3. Аккуратно удерживая шприц-тюбик, не нажимая на поршень, осторожно снять прозрачный контейнер с иглы.
4. Двумя пальцами собрать кожу в складку в месте предполагаемой инъекции. Ввести иглу в кожную складку под прямым углом.



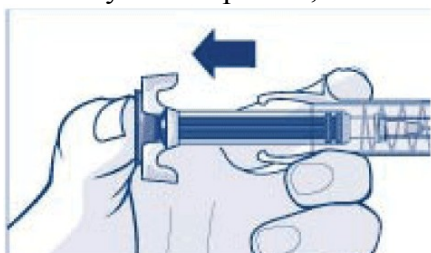
5. Медленно ввести весь лекарственный препарат, плавно давя на поршень. **Не прекращайте давить на поршень шприц-тюбика пока не извлечете иглу из кожи!**



6. После введения всей дозы вынуть иглу из кожи, не отпуская поршень шприц-тюбика, как показано на рисунке.



7. Отпустив поршень, высвободится защитное устройство и закроет иглу.



8. Прижать ватным тампоном место введения лекарственного препарата. При необходимости заклеить место инъекции пластырем.

Побочное действие

Следующие категории используются для описания частоты нежелательных реакций: Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), редко ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$) и очень редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$). Примерно у 6% пациентов, получающих Мирцеру, возможно возникновение побочных эффектов. Наиболее частым из них является артериальная гипертензия (часто). Побочные реакции легкой или средней степени тяжести, встречающиеся у пациентов, получавших Мирцеру:

со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (часто); тромбоз шунта (редко), приливы (очень редко);

со стороны нервной системы: головная боль (редко), гипертензивная энцефалопатия (очень редко);

со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (очень редко);

со стороны кожи и ее придатков: макулопапулезная сыпь (очень редко).

Изменения лабораторных показателей

У 7.5% пациентов, получавших терапию Мирцерой, и у 4.4 % пациентов, получавших терапию другими стимуляторами эритропоэза, наблюдалась тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Передозировка

Максимально переносимая доза у пациентов не определялась. Возможен чрезмерный фармакодинамический ответ, т.е. чрезмерный эритропоэз. При высоком уровне гемоглобина необходимо временно прервать терапию Мирцерой (см. «Способ применения и дозы»). При необходимости может быть проведена флеботомия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований по изучению взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. Полученные до настоящего времени данные не выявили каких-либо взаимодействий Мирцеры с другими препаратами. Проведенный популяционный анализ не выявил признаков влияния других препаратов на фармакокинетику и фармакодинамику Мирцеры. Не следует смешивать метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета с другими лекарственными средствами или инъекционными растворами.

Особые указания

До начала и во время лечения Мирцерой необходимо исключить дефицит железа.

Дополнительная терапия железом рекомендуется, если содержание ферритина в сыворотке крови ниже 100 мкг/л или насыщение трансферрина железом ниже 20%.

Отсутствие эффекта: наиболее частыми причинами неполного ответа на лечение средствами, стимулирующими эритропоэз, являются дефицит железа, воспаление, хроническая кровопотеря, фиброз костного мозга, резкое увеличение концентрации алюминия, обусловленное гемодиализом, дефицит фолиевой кислоты или витамина В12, гемолиз. Если все перечисленные состояния исключены и у больного наблюдается внезапное снижение гемоглобина, ретикулоцитопения и обнаруживаются антитела к эритропоэтину, необходимо провести исследование костного мозга для исключения парциальной красноклеточной аплазии (ПККА). При развитии ПККА терапию Мирцерой необходимо прекратить и пациентов не следует переводить на терапию другими стимуляторами эритропоэза.

Сообщалось о случаях развития ПККА, вызванной антителами к эритропоэтину, на фоне терапии стимуляторами эритропоэза. Антитела обладают перекрестной реакцией со всеми стимуляторами эритропоэза. Не следует переводить на терапию Мирцерой пациентов с подтвержденными антителами к эритропоэтину или подозрением на их наличие.

Артериальная гипертензия: до начала и во время лечения Мирцерой, как и другими стимуляторами эритропоэза, необходимо контролировать АД. Если АД не удаётся контролировать медикаментозно, необходимо снизить дозу или приостановить терапию Мирцерой (см. «Способ применения и дозы»).

Эффект на опухолевый рост: Мирцера, как и другие лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, является фактором роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов. Эритропоэтиновые рецепторы могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток. Возможно, что средства, стимулирующие эритропоэз, могут стимулировать рост злокачественного образования любого типа.

В клинических исследованиях, в которых эпоэтины применялись у пациентов с различными злокачественными опухолями, в том числе головы и шеи, молочной железы, наблюдалось увеличение летальности, причины которой неясны.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Исходя из механизма действия и профиля безопасности, Мирцера не обладает таким действием.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для подкожного и внутривенного введения, флаконы

По 50 мкг/1 мл, 100 мкг/1 мл, 200 мкг/1 мл, 300 мкг/1 мл, 400 мкг/1 мл, 600 мкг/1 мл, 1000 мкг/1 мл препарата во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла (гидролитический класс 1 по ЕФ), укупоренные крышкой из бутилкаучука, обжатые алюминиевым колпачком и закрытые пластмассовой крышкой; цвет крышки соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке флакона и на пачке.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку; на пачке имеется контроль вскрытия упаковки с указанием места вскрытия.

Раствор для подкожного и внутривенного введения, шприц-тюбики

По 30 мкг/0.3 мл, 40 мкг/0.3 мл, 50 мкг/0.3 мл, 60 мкг/0.3 мл, 75 мкг/0.3 мл, 100 мкг/0.3 мл, 120 мкг/0.3 мл, 150 мкг/0.3 мл, 200 мкг/0.3 мл, 250 мкг/0.3 мл, 360 мкг/0.6 мл, 400 мкг/0.6 мл, 600 мкг/0.6 мл, 800 мкг/0.6 мл в шприц-тюбики, корпус которых

изготовлен из стекла (гидролитический класс 1 по ЕФ), поршень – из пластмассы, с пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером. Цвет поршня соответствует цвету, которым выделена дозировка препарата на этикетке шприц-тюбика и на пачке. На круглой рукоятке поршня имеется логотип □. С другой стороны шприц-тюбики укупорены наконечником из бутилкаучука, ламинированного фторполимером.

Шприц-тюбик помещен в прозрачный защитный пластмассовый контейнер с пружиной.

1 стерильная игла для инъекций помещена в герметично укупоренный пластмассовый контейнер с контролем вскрытия.

1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций помещен в прозрачную контурную ячейковую упаковку, герметично укупоренную. Контурная ячейковая упаковка вместе с инструкцией по применению помещена в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Флаконы – 1 год.

Шприц-тюбики – 3 года.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария (флаконы)

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия (шприц-тюбики)

Юридический адрес производителя:

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош Диагностикс ГмбХ, Сандхоферштрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhoferstrasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

107031, Трубная площадь, д.2

тел. +7 (495) 229 29 99, факс: +7 (495) 229 79 99