МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
МИРЦЕРА®

МИНЗДРАВ РОССИИ
021122
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

ЛСР-002182/08

Торговое наименование

Мирцера®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав

Один шприц-тюбик (0.3 мл) содержит:

действующее вещество: метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета – 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг;

вспомогательные вещества: L-метионин – 0.447 мг, натрия сульфат безводный – 1.704 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 0.414 мг, маннитол – 9.000 мг, полоксамер 188 – 0.030 мг, хлористоводородная кислота разбавленная или натрия гидроксида раствор (q.s. до pH 6.2), вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Гемопоэза стимулятор.

Код АТХ

B03XA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат 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 Lys^{52} и Lys^{45}, и метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой. Молекулярная масса метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета составляет примерно 60 кДа, включая 30 кДа молекулярную массу ПЭГ.

Препарат 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 препарат Мирцера® 1 раз в месяц.

Механизм действия

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

Являясь основным фактором роста, необходимым для созревания эритроцитов, естественный эритропоэтин вырабатывается почками и высвобождается в кровяное русло в ответ на гипоксию. В ответ на гипоксию эритропоэтин взаимодействует с клетками-предшественниками эритроцитов и приводит к повышению образования эритроцитов.

Клиническая эффективность

Коррекция анемии отмечена у 97.5% и 94.1% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), не находящихся на диализе, при терапии препаратом Мирцера® 1 раз в 2 недели и 1 раз в месяц, соответственно. В первые 8 недель терапии гемоглобин превышал 130 г/л у 11.4% пациентов, получавших препарат Мирцера® 1 раз в 2 недели, и у 34% пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа, и превышал 120 г/л у 25.8% пациентов, получавших препарат Мирцера® 1 раз в месяц, и у 47.7% пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа. У 93.3% пациентов с ХБП, находящихся на диализе, при терапии препаратом Мирцера® отмечена коррекция анемии. У пациентов, находящихся на диализе, при переводе с терапии дарбэпоэтином альфа или эпоэтином на терапию препаратом Мирцера® сохраняется стабильное целевое содержание гемоглобина.

В группе поддерживающей терапии препаратом Мирцера®, 1 раз в месяц, доля пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, с ответом на терапию была значительно выше по сравнению с группой поддерживающей терапии дарбэпоэтином альфа, 1 раз в месяц ($p<0.0001$).

Фармакокинетика

Фармакокинетические и фармакологические параметры позволяют вводить препарат Мирцера® 1 раз в месяц в связи с увеличенным периодом полувыведения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после внутривенного (в/в) введения препарата Мирцера® в 15-20 раз продолжительнее, чем при введении рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

Фармакокинетические параметры препарата изучались у здоровых добровольцев и у пациентов с анемией и ХБП, находящихся и не находящихся на диализе.

У пациентов с ХБП клиренс и объем распределения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета не зависят от дозы.

Фармакокинетика препарата Мирцера® изучалась у пациентов с ХБП после однократного введения на 9 неделе и 19 или 21 неделе. Многократное введение не влияет на клиренс, объем распределения и биодоступность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Введение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 1 раз в 4 недели пациентам с ХБП не приводит к значимой кумуляции препарата, коэффициент кумуляции равен 1.03 при введении 1 раз в 4 недели. Коэффициент кумуляции при введении 1 раз в 2 недели равен 1.12. Результаты сравнения сывороточных концентраций метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета до и после проведения гемодиализа у пациентов с ХБП показали, что гемодиализ не оказывает влияние на фармакокинетику препарата. У больных с ХБП, получающих и не получающих диализ, различия в фармакокинетике отсутствовали.

Фармакокинетика, фармакодинамика и местная переносимость не зависят от места подкожной (п/к) инъекции препарата (плечо, передняя поверхность бедра, передняя брюшная стенка), что подтверждается результатами исследования, проведенного на здоровых добровольцах. На основании данных результатов эти места одинаково подходят для п/к введения препарата Мирцера®.

Абсорбция после подкожного введения

Время достижения максимальной сывороточной концентрации метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при п/к введении пациентам с ХБП, находящимся на диализе, - 72 часа (медиана) и 95 часов после введения пациентам, не находящимся на диализе.

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

Распределение

У пациентов с ХБП объем распределения составляет 5 литров.

Экскреция

$T_{1/2}$ метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при в/в введении 134 часа (или 5.6 дней), а полный системный клиренс 0.494 мл/ч/кг. $T_{1/2}$ препарата при п/к введении - 139 часов у пациентов, находящихся на диализе, и 142 часа у пациентов, не находящихся на диализе.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Печеночная недостаточность: фармакокинетика метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и у здоровых добровольцев не отличается (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»).

Другие особые группы пациентов: коррекции начальной дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в зависимости от *пола, расы, возраста (>18 лет)* не требуется.

У пациентов 65 лет и старше изменение начальной дозы не требуется.

У пациентов, находящихся и не находящихся на диализе, различия в фармакокинетике препарата отсутствуют.

Показания к применению

Препарат Мирцера® показан к применению у взрослых пациентов с симптоматической анемией при ХБП.

Противопоказания

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

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

С осторожностью

Беременность, период грудного вскармливания, гемоглобинопатии, эпилепсия, тромбоцитоз (число тромбоцитов более 500 х 10^9/л), кровотечения или недавний анамнез кровотечений, потребовавших переливания крови, поскольку безопасность и эффективность препарата Мирцера® для данных групп изучены недостаточно.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность и эффективность применения препарата Мирцера® у беременных женщин изучены недостаточно.

Результаты исследований, проведенных на животных, свидетельствуют о том, что препарат Мирцера® не оказывает прямого или косвенного вредного действия в отношении беременности, эмбрионального/фетального развития, родов или постнатального развития. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Мирцера® беременным женщинам.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выводится ли метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета с грудным молоком у человека. В исследовании на животных показано, что метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета выводится с материнским молоком. Вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии должен решаться в зависимости от важности лечения для матери и грудного вскармливания для ребенка.

Фертильность

Исследования на животных не выявили никаких признаков нарушения фертильности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Способ применения и дозы

Учитывая более длительный период полувыведения, препарат Мирцера® должен вводиться реже, чем другие стимуляторы эритропоэза.

Лечение препаратом Мирцера® необходимо начинать только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с нарушением функции почек.

Правила хранения раствора в амбулаторных и стационарных условиях

Раствор препарата Мирцера® 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 °С) и должен быть использован в течение этого месяца.

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

Шприц-тюбики следует хранить в картонной пачке в соответствии с требованиями по хранению (см. раздел «Условия хранения»).

Способ применения

Препарат можно вводить как п/к, так и в/в, в зависимости от клинических предпочтений. Препарат следует вводить п/к в область плеча, переднюю поверхность бедра или переднюю брюшную стенку. Все вышеуказанные области введения одинаково подходят для п/к инъекций.

Гемоглобин следует контролировать 1 раз в 2 недели до его стабилизации и периодически после стабилизации.

В соответствии с текущими руководствами скорость увеличения гемоглобина и целевое содержание гемоглобина должны определяться для каждого пациента индивидуально. Целью лечения у пациентов с ХБП является достижение целевого содержания гемоглобина 100-120 г/л.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для подтверждения, что самая минимальная доза препарата Мирцера® эффективна для обеспечения надлежащего контроля симптомов анемии.

Стандартный режим дозирования

Лечение симптоматической анемии у взрослых пациентов с ХБП

Симптомы и последствия анемии могут различаться в зависимости от возраста, пола и общей тяжести течения заболевания; необходима оценка врачом клинических признаков и состояния конкретного пациента. Препарат Мирцера® следует вводить п/к или в/в до повышения гемоглобина не более чем до 120 г/л (7.45 ммоль/л). У пациентов, не получающих гемодиализ, предпочтительно применять вариант п/к введения, позволяющий избежать пункции периферических вен.

В силу индивидуальных особенностей каждого пациента могут наблюдаться индивидуальные значения гемоглобина выше или ниже целевого содержания гемоглобина. Колебания содержания гемоглобина контролируют путем регулирования дозы с учетом целевого диапазона гемоглобина от 100 г/л (6.21 ммоль/л) до 120 г/л (7.45 ммоль/л). Следует избегать устойчивого содержания гемоглобина выше 120 г/л (7.45 ммоль/л); указания по соответствующей коррекции дозы при значениях гемоглобина, превышающих 120 г/л (7.45 ммоль/л), приведены ниже.

Следует избегать повышения гемоглобина более чем на 20 г/л (1.24 ммоль/л) в течение четырехнедельного периода. При необходимости следует произвести соответствующую коррекцию дозы согласно приведенным указаниям.

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов, чтобы обеспечить применение минимальной утвержденной эффективной дозы препарата Мирцера® для надлежащего

контроля симптомов анемии при поддержании гемоглобина ниже или на уровне 120 г/л (7.45 ммоль/л).

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы препарата Мирцера® у пациентов с ХБП.

У пациентов со слабым ответом гемоглобина на препарат Мирцера® следует исключить другие причины слабого ответа (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Гемоглобин следует контролировать 1 раз в 2 недели до его стабилизации и периодически после стабилизации.

Пациенты, не получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Для повышения гемоглобина до уровня более чем 100 г/л (6.21 ммоль/л) рекомендуемая начальная доза для пациентов, не находящихся на диализе, составляет 1.2 мкг/кг массы тела п/к 1 раз в месяц.

Возможен альтернативный режим дозирования препарата Мирцера® в начальной дозе 0.6 мкг/кг массы тела в/в или п/к 1 раз в 2 недели у пациентов, находящихся или не находящихся на диализе.

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

Дозу препарата Мирцера® следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей, если спустя месяц повышение гемоглобина составляет более 20 г/л (1.24 ммоль/л) или гемоглобин повышается и приближается к значению 120 г/л. Если гемоглобин продолжает расти после снижения дозы, то терапию необходимо приостановить, пока гемоглобин не начнет снижаться, а затем возобновить в дозе примерно на 25% ниже предыдущей дозы. После приостановки терапии ожидается снижение гемоглобина примерно на 3.5 г/л (0.22 ммоль/л) в неделю. Коррекцию дозы препарата следует проводить не чаще 1 раза в месяц.

Пациентов, содержание гемоглобина которых находится в диапазоне выше 100 г/л (6.21 ммоль/л) и получающих терапию препаратом Мирцера® 1 раз в 2 недели, можно перевести на режим введения препарата 1 раз в месяц в дозе, превышающей предыдущую в два раза.

Пациенты, получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациентов, получающих другой стимулятор эритропоэза, можно перевести на терапию препаратом Мирцера® с режимом введения 1 раз в месяц п/к или в/в.

Начальная доза препарата Мирцера® определяется на основании предыдущей недельной дозы дарбэпоэтина альфа или эпоэтина на момент замены препарата (см. Таблицу 1). Первую инъекцию препарата Мирцера® проводят в день следующей запланированной инъекции ранее применявшегося дарбэпоэтина альфа или эпоэтина.

Таблица 1. Начальная доза препарата Мирцера®.

Предшествующая в/в или п/к доза дарбэпоэтина альфа 1 раз в неделю (мкг/неделя)	**Предшествующая в/в или п/к доза эпоэтина 1 раз в неделю (ЕД/неделя)**	**Доза препарата Мирцера® в/в или п/к 1 раз в месяц (мкг/1 раз в месяц)**
<40	<8000	120
40-80	8000-16000	200
>80	>16000	360

Если для поддержания целевого содержания гемоглобина выше 100 г/л требуется коррекция дозы, то месячную дозу можно увеличить на ~25%.

Дозу препарата Мирцера® следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей, если спустя месяц повышение гемоглобина составляет более 20 г/л (1.24 ммоль/л) или гемоглобин повышается и приближается к значению 120 г/л (7.45 ммоль/л). Если гемоглобин продолжает расти после снижения дозы, то терапию необходимо приостановить, пока гемоглобин не начнет снижаться, а затем возобновить в дозе примерно на 25% ниже предыдущей дозы. После приостановки терапии ожидается снижение гемоглобина примерно на 3.5 г/л (0.22 ммоль/л) в неделю. Коррекцию дозы препарата следует проводить не чаще 1 раза в месяц.

Следует регулярно проводить контроль содержания гемоглобина и строго соблюдать рекомендации по коррекции дозы у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, поскольку данные по их лечению ограничены.

Перерыв в лечении

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

Пропущенная доза

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

Дозирование в особых случаях

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции начальной дозы препарата и режима дозирования у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел «Фармакологическое действие», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

В клинических исследованиях 24% пациентов, получавших препарат Мирцера®, были в возрасте от 65 до 74 лет, в то время как 20% пациентов были в возрасте 75 лет и старше. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) не требуется.

Дети

Применение препарата Мирцера® у детей в возрасте до 18 лет не рекомендуется в связи с недостаточными данными по безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов.

Инструкция по обращению со шприц-тюбиком при п/к введении

Данная инструкция объясняет, как правильно провести п/к инъекцию препарата Мирцера® в форме шприц-тюбика себе или другому человеку.

Для правильного и безопасного применения шприц-тюбика необходимо внимательно ознакомиться с настоящей инструкцией и следовать ей.

Не пытайтесь осуществлять инъекцию до ознакомления с правилами применения шприц-тюбика. В случае сомнений обратитесь к врачу.

Всегда следуйте всем указаниям данной инструкции, так как они могут отличаться от Вашего опыта. Данные рекомендации позволят избежать неправильного применения или возникновения таких рисков, как травма от укола иглой или преждевременное срабатывание предохранителя иглы, или проблемы с присоединением иглы.

Важная информация

- Используйте шприц-тюбик с препаратом Мирцера® только по назначению врача.
- Ознакомьтесь с информацией на упаковке и убедитесь, что она соответствует дозе, назначенной врачом.
- **Не применяйте** препарат Мирцера®, если шприц-тюбик, картонная пачка или пластмассовый контейнер со шприц-тюбиком повреждены.
- **Не прикасайтесь** к ограничителям (см. рисунок А), так как это может повредить шприц-тюбик и сделать его непригодным для использования.
- **Не используйте** шприц-тюбик, если его содержимое непрозрачное, мутное или содержит частицы.
- Никогда не пытайтесь разобрать шприц-тюбик.
- Никогда не беритесь за поршень шприц-тюбика, не тяните за поршень шприц-тюбика.

- **Не снимайте** защитный колпачок с иглы до тех пор, пока Вы не будете готовы к инъекции.
- **Не глотайте** содержащийся в шприц-тюбике препарат.
- **Не вводите** препарат через одежду.
- Никогда не используйте шприц-тюбик повторно.

Хранение

Хранить шприц-тюбик и защищенный от проколов контейнер для острых предметов в недоступном для детей месте.

Хранить шприц-тюбик в картонной пачке до применения.

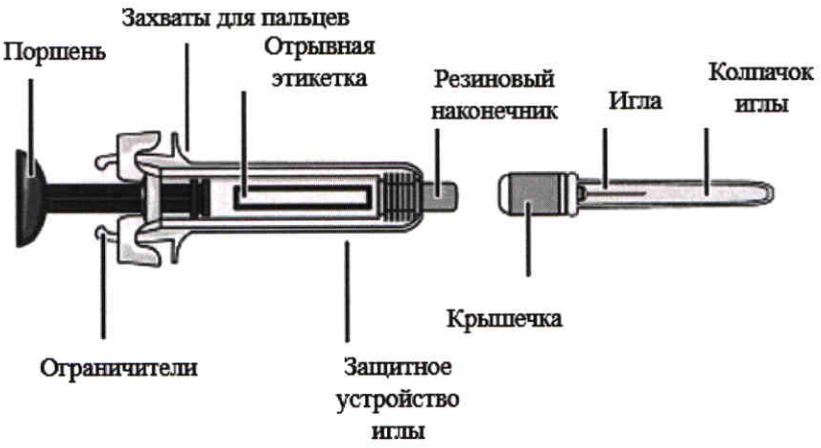
Всегда хранить шприц-тюбик в холодильнике при температуре 2-8 °С.

Не замораживать, хранить в защищенном от света месте. Сохранять шприц-тюбик сухим.

Материалы, содержащиеся в пачке (рисунок А)

- Шприц-тюбик с препаратом Мирцера®.
- Игла для инъекций.

Рисунок А

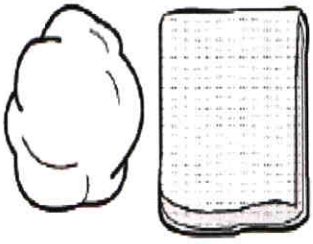


Материалы, не содержащиеся в пачке (рисунок Б)

Рисунок Б



Спиртовые салфетки для дезинфекции



Стерильный ватный тампон или марлевая салфетка



Защищенный от проколов контейнер для острых

предметов для безопасной утилизации иглы и использованного шприц-тюбика

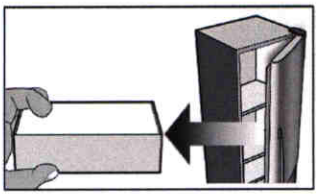
Поместите все необходимые для инъекции материалы на чистой, хорошо освещенной плоской поверхности, например, на столе.

Проведение инъекции

Шаг 1. Доведите температуру шприц-тюбика до комнатной.

Осторожно достаньте пачку со шприц-тюбиком препарата Мирцера® из холодильника. Не доставайте шприц-тюбик из пачки, чтобы защитить его от попадания света; подождите, пока шприц-тюбик не нагреется до комнатной температуры (не менее 30 минут) (рисунок В).

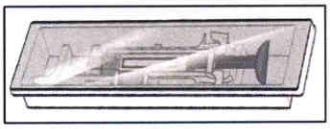
Рисунок В



- Если препарат не нагреется до комнатной температуры, инъекция может вызвать дискомфорт, также может быть затруднено нажатие на поршень.
- **Не нагревайте** шприц-тюбик каким-либо другим способом.

Откройте пачку и достаньте пластмассовый контейнер со шприц-тюбиком препарата Мирцера®, не снимая защитную пленку (рисунок Г).

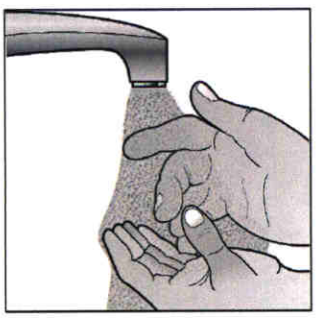
Рисунок Г



Шаг 2. Вымойте руки.

Продезинфицируйте руки теплой водой с мылом или санитайзером (рисунок Д).

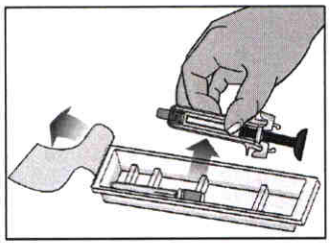
Рисунок Д



Шаг 3. Достаньте из пачки шприц-тюбик и осмотрите его.

Снимите защитную пленку с пластмассового контейнера, достаньте упакованную иглу и шприц-тюбик, удерживая шприц-тюбик за середину корпуса, не касаясь ограничителей (рисунок Е).

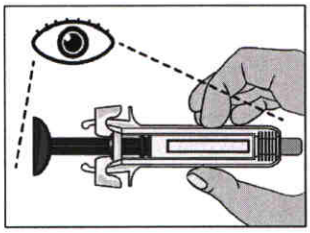
Рисунок Е



Шприц-тюбик необходимо брать только за корпус, поскольку любое прикосновение к ограничителям может вызвать преждевременное срабатывание защитного устройства.

Осмотрите шприц-тюбик на предмет повреждений и проверьте дату истечения срока годности, указанную на шприц-тюбике и на пачке. Это обеспечит безопасность применения шприц-тюбика и препарата (рисунок Ж).

Рисунок Ж



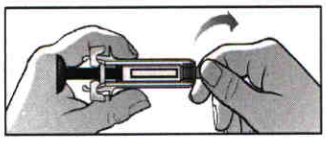
Не используйте шприц-тюбик, если:

- Вы случайно уронили его;
- любая его часть выглядит поврежденной;
- содержимое непрозрачное, мутное или содержит частицы;
- срок годности истек.

Шаг 4. Присоедините иглу к шприц-тюбику.

Удерживая шприц-тюбик за центральную часть корпуса, крепко возьмитесь за резиновый наконечник и снимите его (согните и потяните) (рисунок З).

Рисунок З

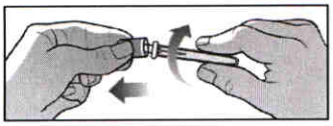


- После снятия немедленно поместите резиновый наконечник в защищенный от проколов контейнер для острых предметов.
- **Не прикасайтесь** к ограничителям.

- **Не нажимайте** на поршень.
- **Не тяните** за поршень.

Крепко удерживайте контейнер с иглой обеими руками. Затем вскройте его, сделав вращательное движение, и снимите крышечку (рисунок И). Немедленно поместите крышечку в защищенный от проколов контейнер для острых предметов.

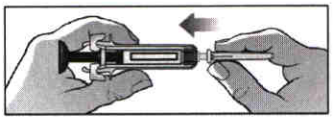
Рисунок И



Не снимайте защитный колпачок с иглы.

Присоедините иглу к шприц-тюбику, плотно насадив ее на шприц-тюбик и слегка провернув (Рисунок К).

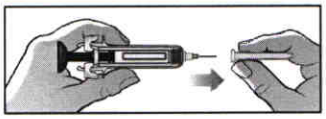
Рисунок К



Шаг 5. Снимите защитный колпачок с иглы и подготовьтесь к инъекции.

Крепко удерживая шприц-тюбик за центральную часть корпуса одной рукой, другой рукой снимите защитный колпачок с иглы. Поместите защитный колпачок иглы в защищенный от проколов контейнер для острых предметов (рисунок Л).

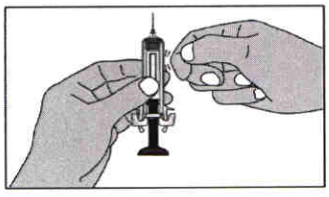
Рисунок Л



- После снятия колпачка **не прикасайтесь** к игле и избегайте ее соприкосновения с любой поверхностью, поскольку игла после прикосновения не будет стерильной, а при случайном уколе может вызвать повреждение и боль.
- На конце иглы Вы можете увидеть каплю жидкости. Это приемлемо.
- Никогда не надевайте защитный колпачок иглы повторно после его снятия.

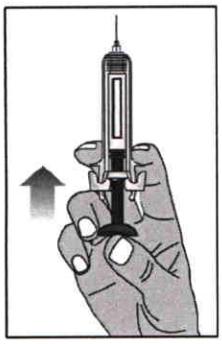
Чтобы удалить пузырьки воздуха из шприц-тюбика, возьмите шприц-тюбик иглой вверх и аккуратно постучите по нему, чтобы пузырьки поднялись вверх (рисунки М и Н).

Рисунок М



Медленно надавите на поршень, чтобы удалить весь воздух, в соответствии с указаниями медицинского работника (рисунок Н).

Рисунок Н



Шаг 6. Введите препарат.

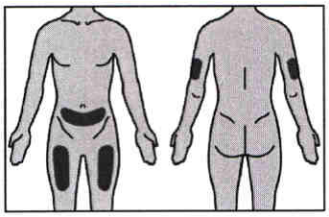
Существует два разных способа введения препарата Мирцера®. Необходимо следовать рекомендациям лечащего врача по введению препарата Мирцера®.

Подкожное введение

Если Вам рекомендовано п/к введение препарата Мирцера®, введите дозу препарата в соответствии с описанием, представленным ниже.

Для введения лекарственного препарата выберите одно из рекомендуемых мест, представленных на рисунке О: плечи, бедра или живот, исключая область вокруг пупка. Не рекомендуется проведение самостоятельных инъекций в область задней поверхности плеча. Выполняйте инъекции в эту область только в случае, если Вы делаете инъекции кому-либо.

Рисунок О

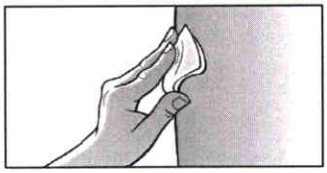


Выбор места инъекции:

- при каждой последующей инъекции выбирайте новое место введения, по меньшей мере на расстоянии трех сантиметров от области предыдущей инъекции;
- **избегайте** участков, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды;
- **не вводите** препарат в родинки, шрамы, гематомы или участки с чувствительной, покрасневшей, уплотненной или поврежденной кожей.

Обработайте выбранную область спиртовой салфеткой для снижения риска возникновения инфекции; следуйте инструкциям по применению спиртовой салфетки (рисунок П).

Рисунок П

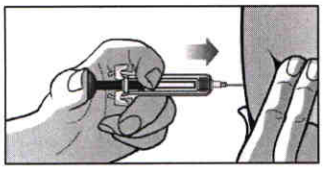


- Подождите, пока кожа высохнет, примерно 10 секунд.
- **Не следует** прикасаться к обработанному участку перед инъекцией, обмахивать и обдувать обработанный участок.

Примите удобное положение перед введением препарата Мирцера®.

Свободной рукой соберите обработанный участок кожи в складку для правильного п/к введения иглы. Важно собрать кожу в складку для введения препарата под кожу (в жировую ткань), а не глубже (в мышцу), так как ведение в мышцу может привести к дискомфорту при инъекции (рисунок Р).

Рисунок Р

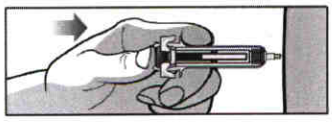


Аккуратно полностью введите иглу в кожу под прямым углом быстрым и резким движением. Удерживая шприц-тюбик на месте, отпустите кожную складку.

Не двигайте иглу, введенную под кожу.

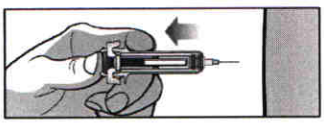
После полного введения иглы в кожу медленно вдавливайте поршень большим пальцем, удерживая шприц указательным и средним пальцами за захваты до полного введения препарата. Шток поршня должен быть полностью введен в шприц-тюбик, и Вы должны услышать щелчок, указывающий на срабатывание защитного устройства иглы (рисунок С).

Рисунок С



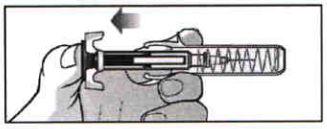
Не отпускайте поршень до окончания инъекции или до полного нажатия. Выньте иглу из кожи, **НЕ** отпуская поршень (рисунок Т).

Рисунок Т



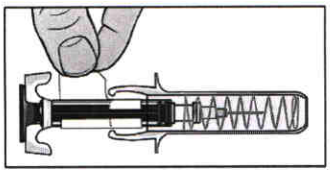
Отпустите поршень для высвобождения защитного устройства (рисунок У).

Рисунок У



Теперь при необходимости можно снять отрывную этикетку (рисунок Ф).

Рисунок Ф



После инъекции:

- прижмите место инъекции стерильным ватным тампоном или марлевой салфеткой на несколько секунд;
- **не трите** место инъекции не продезинфицированной рукой или тканью;
- при необходимости можно заклеить место инъекции небольшим пластырем.

Утилизация шприц-тюбиков

- Поместите использованные шприц-тюбики в защищенный от проколов контейнер для острых предметов.
- **Не пытайтесь** надеть защитный колпачок на иглу повторно.
- **Не выбрасывайте** использованные шприц-тюбики или защищенный от проколов контейнер для острых предметов с бытовым мусором и не отправляйте их на переработку.
- Утилизируйте заполненный защищенный от проколов контейнер для острых предметов.

Внутривенное введение

Если Вам рекомендовано в/в введение препарата Мирцера®, введите дозу препарата в соответствии с описанием, представленным ниже.

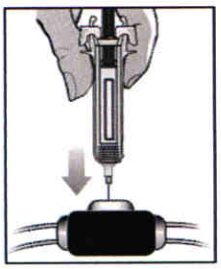
Подготовьте шприц-тюбик в соответствии с шагами 1-5.

Обработайте венозный порт, установленный для гемодиализа, в соответствии с инструкциями поставщика или производителя.

Вставьте иглу шприц-тюбика в обработанный венозный порт (рисунок Х).

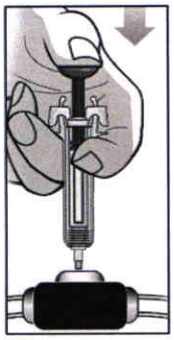
Не прикасайтесь к месту присоединения венозного порта.

Рисунок Х



Надавите на поршень большим пальцем, удерживая шприц-тюбик указательным и средним пальцами за захваты до окончания введения препарата (рисунок Ц).

Рисунок Ц



Извлеките шприц-тюбик из венозного порта, **НЕ** отпуская поршень.

После извлечения шприц-тюбика отпустите поршень для высвобождения защитного устройства иглы.

Теперь при необходимости можно снять отрывную этикетку (рисунок Ф).

Шаг 7. Утилизируйте шприц-тюбик.

- Поместите использованные шприц-тюбики в защищенный от проколов контейнер для острых предметов.
- **Не пытайтесь** надеть защитный колпачок на иглу повторно.
- **Не выбрасывайте** использованные шприц-тюбики или защищенный от проколов контейнер для острых предметов с бытовым мусором и не отправляйте их на переработку.
- Утилизируйте заполненный защищенный от проколов контейнер для острых предметов.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата сформирован по результатам клинических исследований у 3042 пациентов с ХБП, из которых 1939 пациентов получали препарат Мирцера®, а 1103 пациента – другой стимулятор эритропоэза. При применении препарата Мирцера®

возникновение нежелательных реакций ожидается примерно у 6% пациентов. Наиболее частой из них является повышение артериального давления (часто).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции в Таблице 2 сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA и категориям частоты их возникновения. Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Мирцера® у пациентов с ХБП.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся только в период пострегистрационного применения, отмечены звездочкой (*).

Системно-органная классификация	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нечасто	тромбоцитопения*
	неизвестно	парциальная красноклеточная аплазия (ПККА)*
Нарушения со стороны иммунной системы	редко	реакции гиперчувствительности
	неизвестно	анафилактическая реакция*
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головная боль
	редко	гипертензивная энцефалопатия
Нарушения со стороны сосудов	часто	повышение артериального давления
	редко	«приливы»
	нечасто	тромбоз*
	редко	тромбоэмболия легочной артерии*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	редко	кожная сыпь (макулопапулезная)
	неизвестно	синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз*
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	нечасто	тромбоз шунта

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационный период наблюдения сообщалось о случаях развития тромбоцитопении. В клинических исследованиях наблюдалось незначительное снижение количества тромбоцитов, не выходящее за пределы нормы.

Во время клинической разработки уровень тромбоцитов ниже 100 × 10^9/л отмечался у 7% пациентов, получавших препарат Мирцера®, и у 4% пациентов, получавших другие стимуляторы эритропоэза. В пострегистрационном исследовании безопасности с длительным сроком лечения до 8.4 лет исходный уровень тромбоцитов ниже 100 × 10^9/л был зафиксирован у 2.1% пациентов в группе лечения препаратом Мирцера® и у 2.4% пациентов в группе лечения другими стимуляторами эритропоэза.

В данном исследовании уровень тромбоцитов ниже 100 × 10^9/л ежегодно наблюдался у 1.5–3.0% пациентов, получавших препарат Мирцера®, и у 1.6–2.5% пациентов, получавших другие стимуляторы эритропоэза.

По данным контролируемого клинического исследования с применением эпоэтина альфа или дарбэпоэтина альфа часто сообщалось о развитии инсульта. В пострегистрационном исследовании безопасности наблюдалась сопоставимая частота случаев инсульта: 6.3% в группе лечения препаратом Мирцера® и 7% в контрольных группах лечения другими стимуляторы эритропоэза (эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа и эпоэтин бета).

Как и в случаях применения других стимуляторов эритропоэза, в пострегистрационный период наблюдения сообщалось о случаях развития тромбоза, в том числе тромбоэмболии легочной артерии (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о ПККА, вызванной образованием нейтрализующих антител к эритропоэтину, частота этих случаев неизвестна. В случае развития ПККА необходимо прекратить лечение препаратом Мирцера®, без перевода пациентов на терапию другими рекомбинантными стимуляторами эритропоэза (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Препарат Мирцера® обладает широким терапевтическим диапазоном, при инициации терапии следует принимать во внимание индивидуальный ответ на терапию. Возможен чрезмерный фармакодинамический ответ, т.е. чрезмерный эритропоэз. При высоком содержании гемоглобина необходимо временно прервать терапию препаратом Мирцера® (см. раздел «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 препарата Мирцера® с другими препаратами, а также признаков влияния других препаратов на фармакокинетику и фармакодинамику препарата Мирцера®. Не

следует смешивать метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета с другими лекарственными средствами или инъекционными растворами.

Особые указания

Эффективность и безопасность терапии препаратом Мирцера® по другим показаниям (кроме лечения анемии при ХБП), включая анемию у пациентов с онкологическими заболеваниями, не установлены.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы препарата Мирцера® у пациентов с ХБП, поскольку высокие кумулятивные дозы эпоэтина могут быть связаны с повышенным риском смерти, серьезными нежелательными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярны явлениями. У пациентов со слабым ответом гемоглобина на эпоэтины следует исключить другие причины слабого ответа (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

Дополнительная терапия препаратами железа рекомендована всем пациентам, у которых уровень ферритина в сыворотке составляет менее 100 мкг/л или насыщение трансферрина железом составляет менее 20%. Для обеспечения эффективного эритропоэза необходимо оценивать уровень железа у всех пациентов как до начала терапии, так и в ходе лечения.

Отсутствие ответа на терапию препаратом Мирцера® должно стать основанием для поиска причинных факторов. Дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В12 снижает эффективность лечения средствами, стимулирующими эритропоэз. Данные состояния требуют коррекции. Интеркуррентные инфекции, воспаления или травмы, скрытые кровотечения, гемолиз, тяжелое отравление алюминием, сопутствующие заболевания крови или фиброз костного мозга также могут повлиять на ответ на лечение средствами, стимулирующими эритропоэз. Определение числа ретикулоцитов следует включать в оценку состояния пациента. Если все перечисленные состояния исключены, и у пациента наблюдается внезапное снижение гемоглобина, связанное с ретикулоцитопенией и обнаруживаются антитела к эритропоэтину, необходимо провести исследование костного мозга для исключения ПККА. При развитии ПККА терапию препаратом Мирцера® необходимо прекратить, без перевода пациентов на терапию другими стимуляторами эритропоэза.

ПККА, вызванная наличием антител к эритропоэтину, отмечалась в ходе терапии всеми стимуляторами эритропоэза, включая препарат Мирцера®. Было показано, что эти антитела вступают в перекрестную реакцию со всеми стимуляторами эритропоэза. При

подозрении или обнаружении у пациентов антител к эритропоэтину, не следует переводить их на терапию препаратом Мирцера® (см. раздел «Побочное действие»).
ПККА у пациентов с гепатитом С: при парадоксальном снижении содержания гемоглобина и развитии тяжелой анемии, вызванной низким числом ретикулоцитов, необходимо прервать терапию эпоэтином и провести анализ на наличие антител к эритропоэтину. Случаи ПККА отмечались у пациентов с гепатитом С, которые получали терапию интерфероном и рибавирином одновременно с эпоэтинами. Применение эпоэтинов не одобрено для терапии анемии, ассоциированной с гепатитом С.
Контроль артериального давления: во время лечения препаратом Мирцера®, как и другими стимуляторами эритропоэза, может наблюдаться повышение артериального давления. Необходимо контролировать уровень артериального давления у всех пациентов до начала, в начале и во время лечения препаратом Мирцера®. Если повышенное артериальное давление не удается контролировать медикаментозно или соблюдением диеты, необходимо снизить дозу или приостановить терапию препаратом Мирцера® (см. раздел «Способ применения и дозы»).
В ходе терапии эпоэтином отмечались *тяжелые кожные нежелательные реакции* (включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел «Побочное действие»). Наиболее тяжелые случаи отмечались при применении эпоэтинов длительного действия. Перед назначением препарата Мирцера® пациентов следует проинформировать о возможных признаках и симптомах нежелательных реакций со стороны кожи и подкожных тканей, а также тщательно наблюдать пациентов на предмет развития кожных реакций. При возникновении признаков или симптомов таких реакций необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Мирцера® и рассмотреть возможность альтернативного лечения. В случае развития у пациента тяжелых кожных нежелательных реакций в результате применения препарата Мирцера®, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз, возобновление терапии стимуляторами эритропоэза для данного пациента невозможно.
Содержание гемоглобина: не следует превышать допустимые верхние границы рекомендованных целевых значений содержания гемоглобина при поддержании гемоглобина у пациентов с ХБП (см. раздел «Способ применения и дозы»). При применении в ходе клинических исследований стимуляторов эритропоэза для достижения целевого содержания гемоглобина >120 г/л (7.5 ммоль/л), повышался риск летального исхода, серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая тромбоз или нарушение мозгового кровообращения, в том числе инсульт (см.

раздел «Побочное действие»). Результаты контролируемых клинических исследований не выявили значимого преимущества применения эпоэтинов в случае, если содержание гемоглобина превышает уровень, необходимый для контроля симптомов анемии и предотвращения переливания крови.

Безопасность и эффективность применения препарата Мирцера® не установлены у пациентов с числом тромбоцитов >500 х 10^9/л, с гемоглобинопатиями, эпилепсией, кровотечениями или недавним анамнезом кровотечений, потребовавших переливания крови. В данной популяции пациентов необходимо соблюдать осторожность.

Влияние на рост опухоли: препарат Мирцера®, как и другие стимуляторы эритропоэза, является фактором роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов. Эритропоэтиновые рецепторы могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток. Существует вероятность, что стимуляторы эритропоэза, как и другие факторы роста, могут стимулировать рост злокачественного образования любого типа. В двух контролируемых клинических исследованиях при применении эпоэтинов у пациентов с различными злокачественными опухолями, в том числе головы и шеи, молочной железы, наблюдалось необъяснимое увеличение летальности.

Злоупотребление препаратом здоровыми людьми может вызывать чрезмерное увеличение содержания гемоглобина, сопровождающееся жизнеугрожающими осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Прослеживаемость: в медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Мирцера®) и номер серии.

Вспомогательные вещества

Препарат Мирцера® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 мл, то есть можно сказать практически не содержит натрий.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились. Исходя из механизма действия и профиля безопасности, препарат Мирцера® не обладает таким действием.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения

По 50 мкг/0.3 мл, 75 мкг/0.3 мл, 100 мкг/0.3 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.
С другой стороны шприц-тюбики укупорены наконечником из бутилкаучука, ламинированного фторполимером.
1 шприц-тюбик помещают в прозрачный защитный пластмассовый контейнер с пружиной.
1 стерильную иглу для инъекций помещают в герметично укупоренный пластмассовый контейнер с контролем первого вскрытия.
По 1 шприц-тюбику и 1 контейнеру со стерильной иглой для инъекций помещают в прозрачную контурную ячейковую упаковку, герметично укупоренную. 1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.
В случае упаковки на АО «ОРТАТ»: с целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с логотипом АО «ОРТАТ».

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.
Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.
Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Фасовщик (первичная упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Выпускающий контроль качества

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Организация, принимающая претензии от потребителей

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806

Н.Н. Назарова

Руководитель отдела регистрации и обеспечения качества ЛС