ЛП-№(002342)-(РГ-RU) от 18.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мирцера, 50 мкг/0.3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Мирцера, 75 мкг/0.3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Мирцера, 100 мкг/0.3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Белок продуцируется по технологии рекомбинантной ДНК в клетках яичника китайского хомячка (CHO) и ковалентно конъюгируется с линейным метоксиполиэтиленгликолем. Активность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета не следует сравнивать с активностью другого пегилированного или непегилированного белка того же терапевтического класса. Подробная информация приведена в разделе 5.1.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета.

Мирцера, 50 мкг/0.3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 167 мкг метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Каждый шприц-тюбик с 0.3 мл раствора содержит 50 мкг метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Мирцера, 75 мкг/0.3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 250 мкг метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Каждый шприц-тюбик с 0.3 мл раствора содержит 75 мкг метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Мирцера, 100 мкг/0.3 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый мл раствора содержит 333 мкг метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Каждый шприц-тюбик с 0.3 мл раствора содержит 100 мкг метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Мирцера показан к применению у взрослых пациентов с симптоматической анемией при хронической болезни почек (ХБП) (см. раздел 5.1).

Препарат Мирцера показан к применению у детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет с симптоматической анемией при ХБП, переходящих с других стимуляторов эритропоэза после того, как содержание гемоглобина стабилизировалось при применении других стимуляторов эритропоэза (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета необходимо начинать только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с нарушением функции почек.

Режим дозирования

Лечение симптоматической анемии у 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. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета следует вводить подкожно (п/к) или внутривенно (в/в) до повышения гемоглобина не более чем до 120 г/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 до 120 г/л. Следует избегать устойчивого содержания гемоглобина выше 120 г/л; указания по соответствующей коррекции дозы при значениях гемоглобина, превышающих 120 г/л, приведены ниже.

Следует избегать повышения гемоглобина более чем на 20 г/л у взрослых пациентов и 10 г/л у пациентов детского возраста 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета для надлежащего контроля симптомов анемии при поддержании гемоглобина ниже или на уровне 120 г/л.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов с ХБП. У пациентов со слабым ответом гемоглобина на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

лечение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета следует исключить другие причины слабого ответа (см. разделы 4.4 и 5.1).

Гемоглобин следует контролировать 1 раз в 2 недели до его стабилизации и периодически после стабилизации (см. раздел 4.4).

Взрослые пациенты, не получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Для повышения гемоглобина до уровня более чем 100 г/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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 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 можно увеличить примерно на 25% от предыдущей, если спустя месяц повышение гемоглобина составляет менее 10 г/л. Дальнейшее увеличение дозы примерно на 25% можно проводить с интервалами 1 раз в месяц до достижения индивидуального целевого содержания гемоглобина.

Дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей, если спустя месяц повышение гемоглобина составляет более 20 г/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 в неделю. Коррекцию дозы препарата следует проводить не чаще 1 раза в месяц.

Пациентов, содержание гемоглобина которых находится в диапазоне выше 100 г/л и получающих терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета 1 раз в 2 недели, можно перевести на режим введения препарата 1 раз в месяц в дозе, превышающей предыдущую в два раза.

Взрослые пациенты, получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациентов, получающих другой стимулятор эритропоэза, можно перевести на терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета с режимом введения 1 раз в месяц п/к или в/в. Начальная доза метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета определяется на основании предыдущей недельной дозы дарбэпоэтина альфа или эпоэтина на момент замены препарата (см. таблицу 1). Первую инъекцию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета проводят в день следующей запланированной инъекции ранее применявшегося дарбэпоэтина альфа или эпоэтина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Таблица 1. Начальная доза метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у взрослых пациентов, получающих стимулятор эритропоэза в настоящее время

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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в/в или п/к 1 раз в месяц (мкг/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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей, если спустя месяц повышение гемоглобина составляет более 20 г/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 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.

Продолжительность лечения

Лечение анемии, в том числе и терапия метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета, обычно бывает длительным. Но при необходимости терапия метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета может быть прервана в любой момент.

Пропуск дозы

Пропущенную однократную инъекцию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета необходимо ввести как можно скорее и далее вводить препарат с предписанной частотой дозирования.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях 24% пациентов, получавших метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, 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 ≥65 лет не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции начальной дозы препарата и режима дозирования у пациентов с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Дети в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациентов детского возраста, чей гемоглобин стабилизировался при терапии стимулятором эритропоэза, можно перевести на терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета с режимом введения 1 раз в 4 недели в/в или п/к, не меняя способ введения. Начальная доза метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета рассчитывается на основании предыдущей недельной дозы стимулятора эритропоэза на момент замены препарата (см. таблицу 2).

Таблица 2. Начальная доза метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов детского возраста от 3 месяцев до 18 лет, получающих стимулятор эритропоэза в настоящее время

Предшествующая доза дарбэпоэтина альфа 1 раз в неделю (мкг/неделя)	**Предшествующая доза эпоэтина 1 раз в неделю (ЕД/неделя)**	**Доза метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 1 раз в 4 недели (мкг)**
9 - <12	2000 - <2700	30
12 - <15	2700 - <3500	50
15 - <24	3500 - <5500	75
24 - <30	5500 - <6500	100
30 - <35	6500 - <8000	120
35 - <47	8000 - <10000	150
47 - <60	10000 - <13000	200
60 - <90	13000 - <20000	250
≥90	≥20000	360

Шприц-тюбики не предназначены для введения части дозы. В связи с доступной дозировкой шприц-тюбиков пациенты детского возраста, получающие стимулятор эритропоэза в дозе <9 мкг/неделю (дарбэпоэтин альфа) или <2000 ЕД/неделю (эпоэтин), не должны переходить на терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета.

Если для поддержания целевого содержания гемоглобина выше 100 г/л требуется коррекция дозы, то 4-недельную дозу можно увеличить на ~25%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0807)

Если спустя 4 недели повышение гемоглобина составляет более 10 г/л или гемоглобин повышается и приближается к значению 120 г/л, дозу метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей.

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.

Коррекцию дозы препарата следует проводить не чаще 1 раза в 4 недели.

Дети в возрасте от 0 до 3 месяцев

Безопасность и эффективность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у детей в возрасте до 3 месяцев на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат можно вводить как п/к, так и в/в.

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.

Проведение инъекции

Шаг 1.

Доведите температуру шприц-тюбика до комнатной.

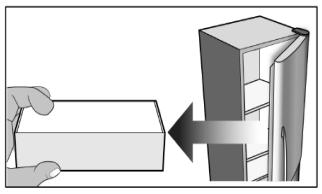
Осторожно достаньте пачку со шприц-тюбиком препарата Мирцера из холодильника.

Не доставайте шприц-тюбик и иглу из пачки для защиты от света; подождите, пока шприц-тюбик не нагреется до комнатной температуры (не менее 30 минут) (рисунок А).

Если препарат не нагреется до комнатной температуры, инъекция может вызвать дискомфорт, также может быть затруднено нажатие на поршень.

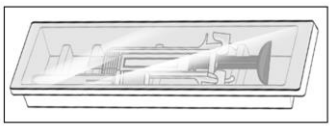
Не нагревайте шприц-тюбик каким-либо другим способом.

Рисунок А



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

Рисунок Б



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Шаг 2.

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

Рисунок В



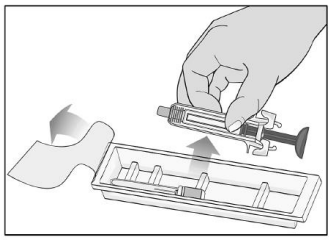
Шаг 3.

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 Г).

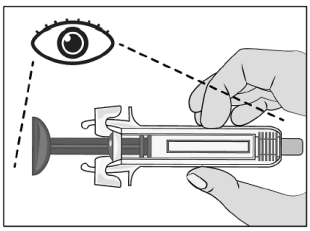
Шприц-тюбик необходимо брать только за корпус, поскольку любое прикосновение к ограничителям может вызвать преждевременное срабатывание защитного устройства.

Рисунок Г



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 Д).

Рисунок Д



Не используйте шприц-тюбик, если:

- Вы случайно уронили его;
- любая его часть выглядит поврежденной;
- содержимое непрозрачное, мутное или содержит частицы;
- раствор изменил окраску;

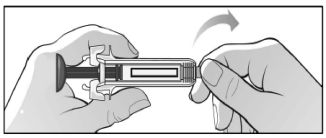
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

- срок годности истек.

Шаг 4.

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

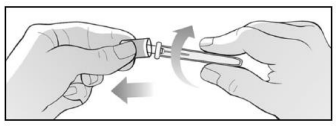
Рисунок Е



- 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 удерживая контейнер с иглой обеими руками, осмотрите иглу на предмет повреждений. Затем вскройте контейнер, сделав вращательное движение, и снимите крышечку (рисунок Ж). Немедленно поместите крышечку в защищенный от проколов контейнер для острых предметов.

Рисунок Ж



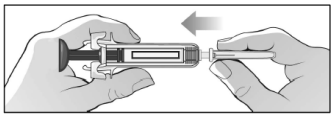
Не снимайте защитный колпачок с иглы.

Не используйте иглу, если:

- Вы случайно уронили ее;
- любая ее часть выглядит поврежденной.

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

Рисунок З

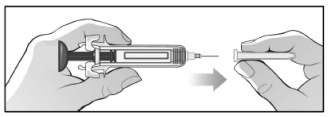


Шаг 5.

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 И).

Рисунок И

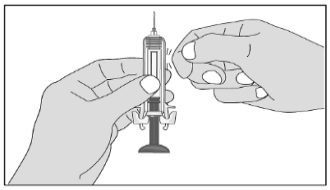
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)



- 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.

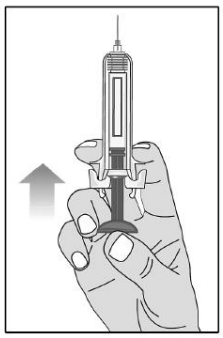
Чтобы удалить пузырьки воздуха из шприц-тюбика, возьмите шприц-тюбик иглой вверх и аккуратно постучите по нему, чтобы пузырьки поднялись вверх (рисунки К и Л).

Рисунок К



Медленно надавите на поршень, чтобы удалить весь воздух (рисунок Л).

Рисунок Л



Шаг 6.

Существует два разных способа введения препарата Мирцера – в/в или п/к.

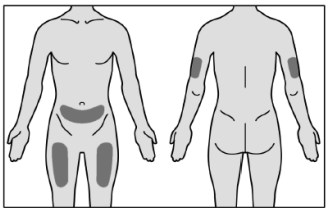
П/к введение

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

Для введения лекарственного препарата выберите одно из рекомендуемых мест (рисунок М): плечи, бедра или живот, исключая область вокруг пупка, а также область задней поверхности плеча.

Рисунок М

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)



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 Н).

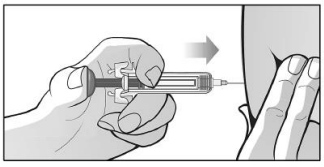
Рисунок Н



- Подождите, пока кожа высохнет, примерно 10 секунд.
- Не следует прикасаться к обработанному участку перед инъекцией, обмахивать и обдувать обработанный участок.
- Немедленно выбросьте использованную спиртовую салфетку.

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 введение в мышцу может привести к дискомфорту при инъекции (рисунок О).

Рисунок О



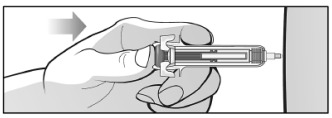
Аккуратно полностью введите иглу в кожу под прямым углом быстрым и резким движением. Удерживая шприц-тюбик на месте, отпустите кожную складку.

Не двигайте иглу, введенную под кожу.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

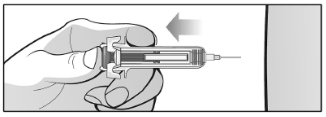
После полного введения иглы в кожу медленно вдавливайте поршень большим пальцем, удерживая шприц указательным и средним пальцами за захваты до полного введения препарата. Шток поршня должен быть полностью введен в шприц-тюбик, и Вы должны услышать щелчок, указывающий на срабатывание защитного устройства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

Рисунок П



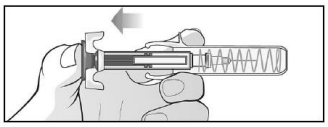
Не отпускайте поршень до окончания инъекции или до полного нажатия. Выньте иглу из кожи, не отпуская поршень (рисунок Р).

Рисунок Р



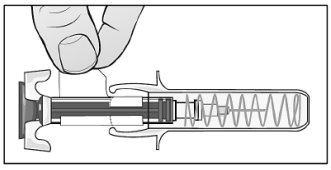
Отпустите поршень для высвобождения защитного устройства (рисунок С).

Рисунок С



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

Рисунок Т



После инъекции:

- прижмите место инъекции стерильным ватным тампоном или марлевой салфеткой на несколько секунд;
- немедленно выбросьте использованный ватный тампон или марлевую салфетку;
- не трите место инъекции не продезинфицированной рукой или тканью;
- при необходимости можно заклеить место инъекции небольшим пластырем.

В/в введение

Если назначено в/в введение препарата Мирцера, введите дозу препарата в соответствии с описанием, представленным ниже.

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

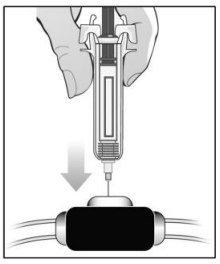
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Обработайте венозный порт, установленный для гемодиализа, спиртовой салфеткой в соответствии с инструкциями поставщика или производителя. Немедленно выбросьте использованную спиртовую салфетку.

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

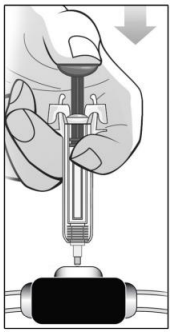
Не прикасайтесь к месту присоединения венозного порта.

Рисунок У



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

Рисунок Ф



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 Т).

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтину бета или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эффективность и безопасность терапии метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета по другим показаниям, включая анемию у пациентов с онкологическими заболеваниями, не установлены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов с ХБП, поскольку высокие кумулятивные дозы эпоэтина могут быть связаны с повышенным риском смерти, серьезными нежелательными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными явлениями. У пациентов со слабым ответом гемоглобина на эпоэтины следует исключить другие причины слабого ответа (см. разделы 4.2 и 5.1).

Дети

Пациентов детского возраста, особенно детей в возрасте до 1 года, следует тщательно обследовать до перехода с терапии другим стимулятором эритропоэза. Содержание гемоглобина должно быть стабилизировано до перехода. Рекомендуется проверять гемоглобин каждые 4 недели после перехода с другого стимулятора эритропоэза.
Если текущая доза стимулятора эритропоэза составляет <9 мкг/неделю дарбэпоэтина альфа или <2000 ЕД/неделю эпоэтина, пациента не следует переводить на терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета, так как минимальная возможная доза в шприц-тюбике составляет 30 мкг. Не рекомендуется введение части дозы из шприц-тюбика.

Дополнительная терапия препаратами железа

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

Отсутствие ответа на терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета должно стать основанием для поиска причинных факторов

Дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина B12 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 парциальной красноклеточной аплазии (ПККА). При развитии ПККА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета необходимо прекратить, без перевода пациентов на терапию другими стимуляторами эритропоэза.

ПККА

ПККА, вызванная наличием антител к эритропоэтину, отмечалась в ходе терапии всеми стимуляторами эритропоэза, включая метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета. 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета (см. раздел 4.8).

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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета, как и другими стимуляторами эритропоэза, может наблюдаться повышение артериального давления. Необходимо контролировать артериальное давление у всех пациентов до начала, в начале и во время лечения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета. Если повышенное артериальное давление не удается контролировать медикаментозно или соблюдением диеты, необходимо снизить дозу или приостановить терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета (см. раздел 4.2).

Тяжелые кожные нежелательные реакции

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 4.8). Наиболее тяжелые случаи отмечались при применении эпоэтинов длительного действия. Перед назначением метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета и рассмотреть возможность альтернативного лечения. В случае развития у пациента

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

тяжелых кожных нежелательных реакций в результате применения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета, 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 4.2). При применении в ходе клинических исследований стимуляторов эритропоэза для достижения целевого содержания гемоглобина >120 г/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 4.8). 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 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

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, 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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Вспомогательные вещества

Препарат Мирцера содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 мл, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Исследования взаимодействия не проводились. Нет данных о влиянии метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета на биотрансформацию других препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у беременных женщин отсутствуют.

Исследования у животных не указывают на прямое вредное воздействие в отношении беременности, эмбриофетального развития, родов или постнатального развития, но указывают на классозависимое обратимое снижение массы плода (см. раздел 5.3).

Следует соблюдать осторожность при назначении метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета беременным женщинам.

Лактация

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

Фертильность

Исследования у животных не выявили никаких признаков нарушения фертильности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата сформирован по результатам клинических исследований у 3042 взрослых пациентов с ХБП, из которых 1939 взрослых пациентов получали метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, а 1103 пациента – другой стимулятор

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

эритропоэза. При применении метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета возникновение нежелательных реакций ожидается примерно у 6% взрослых пациентов. Наиболее частой из них является артериальная гипертензия (часто).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции в таблице 3 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 (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, связанные с терапией метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета у взрослых пациентов с ХБП. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся только в период пострегистрационного применения, отмечены звездочкой (*)

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Взрослые пациенты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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 количество тромбоцитов ниже 100×10^9/л отмечалось у 7% взрослых пациентов, получавших метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, и у 4% взрослых пациентов, получавших другие стимуляторы эритропоэза. В пострегистрационном исследовании безопасности с длительным сроком лечения до 8.4 лет исходное количество тромбоцитов ниже 100×10^9/л было зафиксировано у 2.1% взрослых пациентов в группе лечения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета и у 2.4% взрослых пациентов в группе лечения другими стимуляторами эритропоэза

В данном исследовании количество тромбоцитов ниже 100×10^9/л ежегодно наблюдалось у 1.5–3.0% взрослых пациентов, получавших метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, и у 1.6–2.5% взрослых 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета и 7% в контрольных группах лечения другими стимуляторами 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 4.4).

Сообщалось о ПККА, вызванной образованием нейтрализующих антител к эритропоэтину, частота этих случаев неизвестна.

В случае развития ПККА необходимо прекратить лечение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета без перевода пациентов на терапию другими рекомбинантными стимуляторами эритропоэза (см. раздел 4.4).

Дети

В два исследования у пациентов детского возраста в общей сложности были включены 104 пациента, из которых 12 были в возрасте до 5 лет, 36 – от 5 до 11 лет и 56 – от 12 до 17 лет. Профиль безопасности метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов детского возраста, включенных в данные исследования, в целом соответствовал профилю безопасности, известному для взрослых пациентов, на основании небольшой экспозиции в данных исследованиях (см. раздел 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета обладает широким терапевтическим диапазоном, при инициации терапии следует принимать во внимание индивидуальный ответ на терапию. Возможен чрезмерный фармакодинамический ответ, т.е. чрезмерный эритропоэз.

Лечение

При высоком содержании гемоглобина необходимо временно прервать терапию метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета (см. раздел 4.2). При необходимости может быть проведена флеботомия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; другие антианемические препараты.

Код АТХ: B03XA03

Механизм действия

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета стимулирует эритропоэз при взаимодействии с эритропоэтиновыми рецепторами на клетках-предшественниках костного мозга. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета (действующее вещество препарата Мирцера) представляет собой активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия и 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. Средняя молекулярная масса составляет приблизительно 60 кДа, из которых на долю белка и углевода приходится примерно 30 кДа.

Фармакодинамические эффекты

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

Клиническая эффективность и безопасность

Взрослые пациенты

Данные исследований по оценке корректирующей терапии с участием пациентов, получавших лечение один раз в две недели и один раз в четыре недели, показывают, что показатели скорости ответа гемоглобина в группе метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в конце периода коррекции были высокими и сопоставимыми с показателями у пациентов, получавших терапию препаратами сравнения. Медиана времени до достижения ответа составила 43 дня в группе метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета и 29 дней в группе сравнения, при этом содержание гемоглобина в течение первых 6 недель повышалось на 2 г/л/неделю и 3 г/л/неделю соответственно.

Были проведены четыре рандомизированных контролируемых исследования с участием пациентов, которые на момент включения уже находились на диализе и получали дарбэпоэтин альфа или эпоэтин. Пациенты были рандомизированы либо в группу продолжения лечения, получаемого на момент включения, либо в группу перехода на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета для поддержания стабильного гемоглобина. В период оценки (с 29-й по 36-ю неделю) среднее содержание и медиана содержания гемоглобина у пациентов, получавших метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, были фактически идентичны их исходному уровню гемоглобина.

В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 4038 пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получающих диализ, с сахарным диабетом второго типа и гемоглобином ≤110 г/л получали либо лечение дарбэпоэтином альфа для достижения целевого содержания гемоглобина 130 г/л, либо плацебо (см. раздел 4.4). В исследовании не была достигнута первичная конечная точка, заключающаяся в демонстрации уменьшения риска общей смертности, развития сердечно-сосудистой патологии или терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). Анализ отдельных компонентов комбинированных конечных точек выявил следующие степени высокого риска (95% доверительный интервал (ДИ)): летальный исход: 1.05 (0.92; 1.21), инсульт: 1.92 (1.38; 2.68), застойная сердечная недостаточность: 0.89 (0.74; 1.08), инфаркт миокарда: 0.96 (0.75; 1.23), госпитализация по поводу ишемии миокарда: 0.84 (0.55; 1.27), ТСПН: 1.02 (0.87; 1.18).

Объединенные апостериорные анализы клинических исследований стимуляторов эритропоэза были проведены у пациентов с хронической почечной недостаточностью (у пациентов, находящихся на диализе, не находящихся на диализе, с сахарным диабетом и без него). Наблюдалась тенденция к повышению оценок риска общей смертности, сердечно-сосудистых явлений и нарушений мозгового кровообращения, связанных с более высокими совокупными дозами стимуляторов эритропоэза, независимо от статуса сахарного диабета или диализа (см. разделы 4.2 и 4.4).

Эритропоэтин является фактором роста, который в первую очередь стимулирует выработку эритроцитов. Рецепторы эритропоэтина могут быть экспрессированы на поверхности различных опухолевых клеток.

Показатели выживаемости и прогрессирования опухоли были изучены в рамках пяти крупных контролируемых исследований с участием в общей сложности 2833 пациентов: четыре исследования были двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, пятое исследование было открытым. В два исследования были включены пациенты, получающие химиотерапию. Целевое содержание гемоглобина в двух исследованиях составило >130 г/л; в остальных трех – 120-140 г/л. В открытом исследовании разницы в показателях общей выживаемости между пациентами, получавшими лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином, и пациентами из контрольной группы не наблюдалось. В четырех плацебо-контролируемых исследованиях отношение рисков для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

общей выживаемости варьировало от 1.25 до 2.47 в пользу контрольной группы. В данных исследованиях наблюдалась согласующаяся статически значимая необъяснимая избыточная смертность среди пациентов с анемией, ассоциированной с различными распространенными типами опухолей, на фоне лечения рекомбинантным человеческим эритропоэтином по сравнению с контрольной группой. Конечный показатель общей выживаемости в данных исследованиях невозможно описать в удовлетворительной степени ввиду разницы в частоте развития тромбоза и сопутствующих осложнений у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин, и пациентов из контрольной группы.

Также был выполнен анализ данных более чем 13 900 пациентов с онкологическими заболеваниями (химио-, лучевая, химиолучевая терапия и без терапии) из 53 контролируемых клинических исследований с применением нескольких эпоэтинов. В результате метаанализа данных по общей выживаемости была получена точечная оценка отношения рисков, составившая 1.06 в пользу контрольной группы (95% ДИ: 1.00; 1.12; 53 исследования и 13 933 пациента). В отношении пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, отношение рисков по показателю общей выживаемости составило 1.04 (95% ДИ: 0.97; 1.11; 38 исследований и 10 441 пациент). Данные метаанализа также систематически указывают на существенно повышенный относительный риск тромбоэмболических явлений у онкологических пациентов, получающих рекомбинантный человеческий эритропоэтин (см. раздел 4.4). В этот анализ данных не включали пациентов, получавших метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета не одобрен для лечения пациентов с анемией, индуцированной химиотерапией (см. разделы 4.1 и 4.4).

Пациенты детского возраста

Два исследования были проведены у пациентов детского возраста: одно исследование в/в введения и одно исследование п/к введения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета. Исследование с в/в введением представляло собой открытое несравнительное многоцентровое исследование II фазы по поиску доз с многократным введением (NH19707), проведенное у 64 пациентов (в возрасте от 5 до 17 лет) с ХБП, находящихся на гемодиализе, по оценке 2 коэффициентов пересчета (группа 1 и группа 2) для перехода с поддерживающего в/в лечения эпоэтином альфа/бета или дарбэпоэтином альфа на метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета в/в один раз в 4 недели в течение 20 недель. Эффективность оценивали на основании изменения содержания гемоглобина (г/л) между исходным уровнем и периодом оценки. Скорректированное среднее изменение гемоглобина от исходного уровня до периода оценки в группе 1 составило -7.4 г/л [95%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ДИ: 1.32; 0.16], а в группе 2 - -0.9 г/л [95% ДИ: -0.5; 0.26]. У 58% и 75% пациентов значения гемоглобина сохранялись в пределах ±10 г/л от исходного уровня, а у 75% и 81% - в пределах 100-120 г/л в группе 1 и группе 2, соответственно. Анализ подгрупп по возрасту (5–11 лет и 12–17 лет) соответствовал наблюдениям в общей популяции. Пациенты, завершившие 20-недельный курс основного лечения с адекватно поддерживаемым содержанием гемоглобина, могли продолжить участие в дополнительном исследовании безопасности в течение 52 недель с той же частотой дозирования.

Исследование п/к введения представляло собой открытое несравнительное многоцентровое исследование II фазы по поиску доз (NH19708), проведенное у 40 пациентов детского возраста (от 3 месяцев до 17 лет) с ХБП, находящихся на диализе или еще не находящихся на диализе, по оценке коэффициента перехода, использованного в группе 2 исследования в/в введения, для перехода от поддерживающего лечения п/к эпоэтином альфа/бета или дарбэпоэтином альфа на метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета п/к один раз в 4 недели в течение 20 недель. Аналогичным образом, в данном исследовании первичной конечной точкой эффективности было изменение содержания гемоглобина (г/л) между исходным уровнем и периодом оценки. Среднее изменение концентрации гемоглобина за период оценки составило 4.8 г/л [95% ДИ: 0.15; 0.82], что находилось в пределах эквивалентности от -10 до +10 г/л. Результаты среднего изменения содержания гемоглобина по возрастным группам (<5 лет, 5–11 лет, ≥12 лет) соответствовали результатам первичной конечной точки в течение периода оценки. Пациенты, завершившие 20-недельный курс основного лечения с адекватно поддерживаемым содержанием гемоглобина, могли продолжить участие в дополнительном исследовании безопасности в течение 24 недель с той же частотой дозирования.

В обоих исследованиях средние значения гемоглобина оставались в пределах 100–120 г/л на протяжении всего периода оценки и периода продления исследования безопасности для большинства пациентов. Профиль безопасности, наблюдавшийся у детей в обоих исследованиях, соответствовал профилю безопасности у взрослых (см. раздел 4.8).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические и фармакологические параметры позволяют вводить метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета 1 раз в месяц в связи с увеличенным периодом полувыведения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после в/в введения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета изучалась у пациентов с ХБП после первого введения и при последующих введениях 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 41 пациента с ХБП показали, что гемодиализ не оказывает влияние на фармакокинетику препарата.

У 126 пациентов с ХБП, получающих и не получающих диализ, различия в фармакокинетике отсутствовали.

Фармакокинетика, фармакодинамика и местная переносимость не зависят от места п/к инъекции препарата (плечо, передняя поверхность бедра, передняя брюшная стенка), что подтверждается результатами исследования, проведенного у 42 здоровых добровольцев. На основании данных результатов эти места одинаково подходят для п/к введения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета.

Абсорбция

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

Исследование у 400 пациентов с ХБП показало, что объем распределения составляет приблизительно 5 литров.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Элиминация

$T_{1/2}$ метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при в/в введении пациентам с ХБП 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.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и у здоровых добровольцев не отличается (см. раздел 4.2).

Другие особые группы

В рамках популяционных фармакокинетических анализов проводилась оценка возможного влияния демографических характеристик на фармакокинетику метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета. Результаты данных анализов показали, что коррекции начальной дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в зависимости от пола, расы, возраста (>18 лет) не требуется. В рамках популяционного фармакокинетического анализа также показано, что у пациентов, находящихся и не находящихся на диализе, различия в фармакокинетике препарата отсутствуют.

Дети

Проведен популяционный фармакокинетический анализ данных 103 пациентов детского возраста от 6 до 17 лет с массой тела от 7 до 90 кг и 524 взрослых пациентов. Пациенты детского возраста получали метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета в/в (N=63, все на гемодиализе) или п/к (N=40, из них N=17 на преддиализной стадии, N=18 на перитонеальном диализе и N=5 на гемодиализе). Было определено, что клиренс и объем распределения повышаются с увеличением массы тела, а объем распределения – с возрастом.

Максимальная и минимальная концентрации метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в сыворотке у пациентов детского возраста, полученные после стабилизации гемоглобина, были сопоставимы с концентрациями, наблюдаемыми у взрослых пациентов при обоих способах введения, в/в и п/к.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинической безопасности не показывают опасности для человека на основании результатов стандартных исследований фармакологической безопасности для сердечно-сосудистой системы, токсичности при повторном введении и репродуктивной токсичности.

В долгосрочных исследованиях у животных канцерогенный потенциал метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета не оценивался. Он не индуцировал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

пролиферативный ответ в клеточных линиях негематологических опухолевых клеточных линий в условиях *in vitro*. В ходе шестимесячного исследования токсичности у крыс не наблюдалось онкогенных или неожиданных митогенных реакций в негематологических тканях. Кроме того, в результате использования панели тканей человека связывание метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета *in vitro* наблюдалось только в клетках-мишенях (клетках-предшественниках костного мозга).

Не наблюдалось значительного проникновения метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета через плаценту у крыс, также исследования у животных не выявили какого-либо вредного действия препарата в отношении беременности, эмбриофетального развития, родов или постнатального развития. Тем не менее, при использовании доз, вызывающих усиленное фармакодинамическое влияние на организм матери, у потомства в постнатальный период наблюдалось классозависимое обратимое снижение массы плода и уменьшение набора массы тела. Физическое, когнитивное или половое развитие потомства самок, получавших метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета в период беременности и лактации, не было нарушено. П/к введение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета самцам и самкам крыс до спаривания и во время спаривания не оказало влияния на параметры оценки репродуктивности, фертильности и спермы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-метионин

Натрия сульфат безводный

Натрия дигидрофосфата моногидрат

Маннитол

Полоксамер 188

Хлористоводородная кислота разбавленная или натрия гидроксида раствор

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °С в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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 I 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 листком-вкладышем 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».

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Шприц-тюбик готов к использованию. Раствор препарата в шприц-тюбике стерилен и не содержит консервантов. Каждый шприц-тюбик можно использовать только однократно. Шприц-тюбик предназначен для введения одной дозы. Шприц-тюбик не предназначен для введения части дозы. Применять следует только прозрачный бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор, не содержащий видимых примесей.

Не встряхивать.

Перед введением раствор доводят до комнатной температуры, если препарат хранился в холодильнике.

Утилизация

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

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

тел. +7 (495) 229 29 99

moscow.reception@roche.com

В случае упаковки на АО «ОРТАТ»

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

тел./факс +7 (4942) 650 806

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002342)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 16.05.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.06.2024 № 12635
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Общая характеристика лекарственного препарата Мирцера доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.