

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Мирцера<sup>®</sup>

(Mircera<sup>®</sup>)

*Склад:*

*діюча речовина:* methoxy polyethylene glycol-epoetin beta;

1 попередньо наповнений шприц з 0,3 мл розчину для ін'єкцій містить 50 мкг або 75 мкг метокси поліетилен гліколь-епоетину бета;

*допоміжні речовини:* L-метіонін; натрію сульфат безводний; натрію дигідрофосфат, моногідрат; маніт (E 421); полоксамер 188; кислота хлористоводнева розведена або розчин натрію гідроксиду (q.s. до pH 6,2); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора рідина від безбарвного до злегка жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інші антианемічні засоби. Код АТХ B03X A03.

*Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

Метокси поліетилен гліколь-епоетин бета стимулює еритропоез шляхом взаємодії з рецепторами до еритропоетину на клітинах-попередниках кісткового мозку. Метокси поліетилен гліколь-епоетин бета, діюча речовина препарату Мирцера<sup>®</sup>, є тривалим активатором рецепторів еритропоетину, який, на відміну від еритропоетину, демонструє іншу активність на рецепторному рівні, що характеризується більш повільним з'єднанням і більш швидким відділенням від рецептора, зниженою специфічною активністю *in vitro* та підвищеною активністю *in vivo*, а також тривалішим періодом напіввиведення. Середня молекулярна маса метокси поліетилен гліколь-епоетину бета становить приблизно 60 кДа, включаючи приблизно 30 кДа молекулярної маси білка та вуглеводної частини.

Доза препарату вказує на кількість білка в молекулі метокси поліетилен гліколь-епоетину бета без урахування глікозилування. Білок синтезується шляхом технології рекомбінантної ДНК у клітинах яєчника китайського хом'яка і ковалентно кон'югований з лінійним поліетиленгліколем (ПЕГ).

Природний гормон еритропоетин, первинний фактор росту для еритроїдного розвитку, виробляється нирками і виділяється в судинне русло у відповідь на гіпоксію. У відповідь на гіпоксію еритропоетин взаємодіє з клітинами-попередниками еритропоезу, що призводить до збільшення вироблення еритроцитів.

#### *Клінічна ефективність*

##### Дорослі

Результати досліджень корекції анемії у пацієнтів, які отримували лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета з частотою введення один раз на 2 тижні або один раз на 4 тижні, демонструють, що частота відповіді з боку гемоглобіну в групі застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета наприкінці періоду корекції була високою і порівнюваною з такою в групі застосування препаратів порівняння. Середній період відповіді становив 43 дні в групі застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета і 29 днів у групі препарату порівняння, при цьому збільшення гемоглобіну протягом перших 6 тижнів було на рівні 0,2 г/дл/тиждень і 0,3 г/дл/тиждень відповідно.

Дотепер проведено 4 рандомізовані контрольовані дослідження пацієнтів, які перебували на діалізі та отримували дарбепоетин альфа чи епоетин на момент включення у дослідження. На час включення у дослідження пацієнти були рандомізовані на терапію еритропоетинами, які пацієнти отримували раніше, або на перехід на лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета з метою досягнення стабільного рівня гемоглобіну. В період оцінювання (29–36 тижднів) середній рівень та медіана рівня гемоглобіну у пацієнтів, які отримували препарат Мирцера<sup>®</sup>, фактично були ідентичними початковому рівню гемоглобіну.

Метокси поліетилен гліколь-епоетин бета не дозволений для лікування пацієнтів з анемією, індукованою хіміотерапією.

##### Діти

Було проведено два дослідження за участю дітей. Одне дослідження з внутрішньовенним (в/в) введенням і одне дослідження з підшкірним (п/ш) введенням метокси поліетилен гліколь-епоетину бета.

Дослідження в/в введення: відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове дослідження II фази з пошуку дози із застосуванням багаторазових доз (NH19707) за участю 64 дітей віком від 5 до 17 років із хронічною хворобою нирок, які перебувають на гемодіалізі, з метою оцінки двох коефіцієнтів перерахунку (група 1 і група 2) для переходу з підтримуючого лікування в/в епоетином альфа/бета або дарбепоетином альфа на застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета в/в кожні 4 тижні протягом 20

тижнів. Ефективність оцінювалась на основі зміни концентрації гемоглобіну (г/дл) від вихідного рівня до періоду оцінки. Скоригована середня зміна показника гемоглобіну від початкового рівня до періоду оцінки в групі 1 становила -0,74 г/дл [95 % ДІ: від -1,32 до -0,16], а в групі 2 становила -0,09 г/дл [95 % ДІ: -0,45 до 0,26]. У 58 % і 75 % пацієнтів підтримувалось значення гемоглобіну в межах  $\pm 1$  г/дл від вихідного рівня, а у 75 % і 81 % – в межах 10–12 г/дл у групі 1 і групі 2 відповідно. Аналіз підгруп за віком (5–11 років і 12–17 років) узгоджувався зі спостереженнями в загальній популяції. Пацієнти, які завершили 20-тижневий курс основного лікування і у яких належним чином підтримувався рівень гемоглобіну, були придатними для включення в опційний 52-тижневий подовжений період вивчення безпеки з тією ж частотою введення препарату.

Дослідження п/ш введення: відкрите, неконтрольоване, багатоцентрове дослідження II фази з пошуку дози (NH19708) за участю 40 дітей (віком від 3 місяців до 17 років) із хронічною хворобою нирок, які перебувають на гемодіалізі або ще не перебувають на діалізі, з метою оцінки коефіцієнта перерахунку, використаного у групі 2 дослідження в/в введення, для переходу з підтримуючого лікування епоетином альфа/бета або дарбепоетином альфа п/ш на застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета п/ш кожні 4 тижні протягом 20 тижнів.

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна концентрації гемоглобіну (г/дл) від вихідного рівня до періоду оцінки. Середня зміна концентрації гемоглобіну на період оцінки становила 0,48 г/дл [95 % ДІ: від 0,15 до 0,82], що було в межах еквівалентності від -1 до 1 г/дл. Результати середньої зміни концентрації гемоглобіну за віковими групами (< 5 років, 5–11 років,  $\geq 12$  років) узгоджувалися з результатами первинної кінцевої точки протягом періоду оцінки. Пацієнти, які завершили 20-тижневий курс основного лікування і у яких належним чином підтримувався рівень гемоглобіну, були придатними для включення в опційний 24-тижневий подовжений період вивчення безпеки з тією ж частотою введення препарату.

В обох дослідженнях середні показники гемоглобіну залишалися в межах від 10 до 12 г/дл протягом усього періоду оцінки та подовженого періоду вивчення безпеки для більшості пацієнтів. Профіль безпеки, який спостерігався у дітей в обох дослідженнях, відповідав профілю безпеки у дорослих (див. розділ «Побічні реакції»).

*Фармакокінетика.*

### Дорослі

Фармакокінетика метокси поліетилен гліколь-епоетину бета вивчалася у здорових добровольців та в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та анемією, включаючи хворих, які перебувають / не перебувають на діалізі.

Після підшкірного введення пацієнтам із хронічною хворобою нирок, які не отримують діаліз, максимальні концентрації метокси поліетилен гліколь-епоетину бета в сироватці крові спостерігалися через 95 годин (середнє значення) після введення. Абсолютна біодоступність метокси поліетилен гліколь-епоетину бета після підшкірного введення становила 54 %. Термінальний період напіввиведення становив 142 години у пацієнтів

із хронічною хворобою нирок, які не перебувають на діалізі.

Після підшкірного введення пацієнтам з хронічним захворюванням нирок, які перебувають на діалізі, максимальні концентрації метокси поліетилен гліколь-епоетину бета в сироватці крові спостерігалися через 72 години (середнє значення) після введення. Абсолютна біодоступність метокси поліетилен гліколь-епоетину бета після підшкірного введення становила 62 %. Термінальний період напіввиведення становив 139 годин у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які перебувають на діалізі.

Після внутрішньовенного введення пацієнтам із хронічною хворобою нирок, які перебувають на діалізі, загальний системний кліренс становив 0,494 мл/год/кг. Після внутрішньовенного введення період напіввиведення метокси поліетилен гліколь-епоетину бета становив 134 години.

Порівняння концентрації метокси поліетилен гліколь-епоетину бета в сироватці крові, яка визначалася перед та після проведення гемодіалізу у 41 пацієнта із хронічною хворобою нирок, продемонструвало, що гемодіаліз не впливає на фармакокінетику препарату Мирцера<sup>®</sup>. Аналіз даних щодо 126 пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю показав відсутність різниці в фармакокінетичних показниках у пацієнтів, які отримують і не отримують діаліз.

У дослідженні однієї дози після внутрішньовенного введення фармакокінетика метокси поліетилен гліколь-епоетину бета є порівнянною у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю та у здорових добровольців (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## Діти

Популяційний фармакокінетичний аналіз проводили за даними 103 дітей віком від 6 місяців до 17 років з масою тіла від 7 до 90 кг та 524 дорослих пацієнтів. Діти отримували метокси поліетилен гліколь-епоетин бета в/в (усі на гемодіалізі) або п/ш (на перитонеальному діалізі, гемодіалізі або ще не на діалізі). Було виявлено, що кліренс та об'єм розподілу зростають із збільшенням маси тіла та об'ємом розподілу з віком. Спостережувані максимальні та мінімальні концентрації метокси поліетилен гліколь-епоетину бета в сироватці крові у дітей після стабілізації рівня гемоглобіну були порівнянними з такими у дорослих, для обох шляхів введення (в/в та п/ш).

Клінічні характеристики.

## *Показання.*

Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок, у дорослих пацієнтів.

Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною хворобою нирок, у дітей віком від 3 місяців до 18 років, які переходять з іншого засобу, що стимулює еритропоез, після стабілізації рівня гемоглобіну за допомогою цього засобу.

### *Протипоказання.*

Підвищена чутливість до метокси поліетилен гліколь-епоетину бета або до будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Допоміжні речовини»). Неконтрольована артеріальна гіпертензія.

### *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.*

Дослідження взаємодії метокси поліетилен гліколь-епоетину бета не проводилися.

Немає даних, що Мирцера<sup>®</sup> впливає на метаболізм інших лікарських засобів.

### *Особливості застосування.*

Безпека та ефективність терапії метокси поліетилен гліколь-епоетином бета при інших показаннях для застосування, у тому числі анемії у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, не встановлені.

Слід виявляти обережність при підвищенні доз метокси поліетилен гліколь-епоетину бета пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю, оскільки високі кумулятивні дози епоетину можуть асоціюватися з підвищеним ризиком летальних випадків, серйозних серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень. Якщо у пацієнта слабка відповідь за рівнем гемоглобіну на лікування епоетинами, слід розглянути наявність альтернативних пояснень (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Діти.* Дітей, зокрема пацієнтів віком < 1 року, необхідно ретельно обстежити перед переведенням з іншого засобу, що стимулює еритропоез. Також необхідно стабілізувати рівень гемоглобіну перед переведенням. Після переведення з іншого засобу, що стимулює еритропоез, рекомендується моніторинг гемоглобіну кожні 4 тижні.

Якщо поточна доза засобу, що стимулює еритропоез, становить < 9 мкг/тиждень дарбепоетину альфа або < 2000 МО/тиждень епоетину, пацієнта не слід переводити на метокси поліетилен гліколь-епоетин бета, оскільки найменша наявна доза в попередньо наповненому шприці становить 30 мкг. Введення неповних доз з попередньо наповненого шприца не рекомендується.

*Додаткова терапія залізом* рекомендується всім пацієнтам з рівнем феритину в сироватці крові менше 100 мкг/л або насиченням трансферину залізом менше 20 %. Для забезпечення ефективного еритропоезу рівень заліза необхідно визначати у всіх пацієнтів до і під час лікування.

*При відсутності відповіді на лікування* необхідно ініціювати пошук причинних факторів. Дефіцит заліза, фолієвої кислоти і вітаміну B<sub>12</sub> знижують ефективність терапії

засобами, що стимулюють еритропоез, тому дефіцит вказаних речовин необхідно коригувати. До зниження ефективності терапії засобами, що стимулюють еритропоез, можуть призводити також інфекції, запальні процеси, травми, прихована втрата крові, гемоліз, тяжка алюмінієва токсичність, наявні захворювання крові, фіброз кісткового мозку. При обстеженні пацієнтів слід визначати також число ретикулоцитів. У разі виключення перерахованих станів і при раптовому зниженні рівня гемоглобіну, асоційованому з ретикулоцитопенією і виявленням антитіл до еритропоєтину, необхідно провести дослідження кісткового мозку для виключення діагнозу істинної еритроцитарної аплазії. При підтвердженні діагнозу істинної еритроцитарної аплазії лікування слід припинити і пацієнтів не слід переводити на лікування іншими засобами, які стимулюють еритропоез.

За запитом лікаря компанія Рош запропонує тестування або повторне тестування зразків сироватки крові у референтній лабораторії. Ця послуга є безкоштовною у разі підозри або підтвердження істинної еритроцитарної аплазії, опосередкованої антитілами до еритропоєтину, або нез'ясованої втрати ефекту під час лікування (наприклад, спостерігається клінічно як тяжка анемія з низьким числом ретикулоцитів).

*Про істинну еритроцитарну аплазію, спричинену антитілами до еритропоєтину, повідомлялося на тлі застосування усіх засобів, які стимулюють еритропоез, у тому числі метокси поліетилен гліколь-епоетину бета. Було показано, що антитіла до еритропоєтину перехресно реагують з усіма засобами, що стимулюють еритропоез. Пацієнтів, у яких підозрюється наявність чи виявлені антитіла до еритропоєтину, не слід переводити на лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета (див. розділ «Побічні реакції»).*

*Істинна еритроцитарна аплазія у пацієнтів з вірусним гепатитом С: при парадоксальному зниженні рівня гемоглобіну і розвитку тяжкої анемії, асоційованої з низьким числом ретикулоцитів, необхідно припинити лікування епоетином і обстежити пацієнта на антитіла до еритропоєтину. Зафіксовано випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів із гепатитом С, які отримували лікування інтерфероном і рибавірином одночасно з епоетинами. Епоетини не зареєстровані для застосування при анемії, асоційованій з вірусним гепатитом С.*

*Моніторинг артеріального тиску: як і при застосуванні інших засобів, які стимулюють еритропоез, можливе підвищення рівня артеріального тиску під час лікування препаратом Мирцера<sup>®</sup>. Рівень артеріального тиску необхідно адекватно контролювати у всіх пацієнтів перед, на початку та під час лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета. Якщо артеріальний тиск не вдається контролювати медикаментозно чи за допомогою дієти, дозу метокси поліетилен гліколь-епоетину бета необхідно зменшити чи припинити лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).*

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, зокрема синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), що можуть бути небезпечними для життя або смертельними, у зв'язку з лікуванням епоетином (див. розділ «Побічні реакції»). Більш тяжкі випадки спостерігалися під час застосування епоетинів тривалої дії. Під час призначення препарату слід повідомляти пацієнтам про симптоми таких

реакцій, а також слід уважно наглядати за станом пацієнтів щодо розвитку шкірних реакцій. У разі появи ознак, які можуть свідчити про розвиток таких реакцій, слід негайно припинити застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета та розглянути можливість альтернативного лікування. У разі розвитку тяжкої шкірної реакції, такої як ССД або ТЕН, спричиненої застосуванням метокси поліетилен гліколь-епоетину бета, лікування із застосуванням лікарських засобів, що стимулюють еритропоез, надалі не слід повторно призначати такому пацієнту.

*Концентрація гемоглобіну:* у пацієнтів з хронічною хворобою нирок концентрація гемоглобіну не повинна перевищувати верхню межу норми цільової концентрації гемоглобіну, рекомендованої у розділі «Спосіб застосування і дози». У клінічних дослідженнях спостерігався підвищений ризик летальних випадків і серйозних серцево-судинних подій, у тому числі тромбозу або цереброваскулярних подій, включаючи інсульт, при застосуванні засобів, які стимулюють еритропоез, з метою досягнення цільового рівня гемоглобіну вище 12 г/дл (7,5 ммоль/л) (див. розділ «Побічні реакції»).

У контрольованих клінічних дослідженнях не було продемонстровано суттєвої користі від застосування епоетинів при зростанні концентрації гемоглобіну, що перевищувала рівень, необхідний для контролю симптомів анемії та уникнення трансфузії крові.

Безпека та ефективність лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета не встановлені для пацієнтів із гемоглобінопатіями, епілептичними нападами, кровотечами, у тому числі нещодавніми кровотечами в анамнезі, що потребували гемотрансфузій, із кількістю тромбоцитів більше  $500 \times 10^9/\text{л}$ . Тому застосовувати препарат Мирцера<sup>®</sup> у пацієнтів такої категорії необхідно з обережністю.

*Вплив на пухлинний ріст:* метокси поліетилен гліколь-епоетин бета, подібно до інших засобів, що стимулюють еритропоез, є фактором росту, який в основному стимулює продукцію еритроцитів. Рецептори до еритропоетину можуть бути експресовані на поверхні різних пухлинних клітин. Вважається, що засоби, що стимулюють еритропоез, як і інші фактори росту, можуть стимулювати ріст будь-якого типу злоякісних пухлин. У двох контрольованих клінічних дослідженнях, в яких епоетини призначалися пацієнтам із різними пухлинами, включаючи рак голови і шиї, рак молочної залози, спостерігалось збільшення летальних випадків, причини якого незрозумілі.

*Помилкове застосування* метокси поліетилен гліколь-епоетину бета здоровими людьми може призвести до надлишкового зростання рівня гемоглобіну, що може асоціюватися із серцево-судинними ускладненнями, небезпечними для життя.

*Відстежування:* з метою покращення відстежування застосування біологічних лікарських засобів, назва та номер серії введеного препарату повинні бути чітко задокументовані.

Препарат містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) в 1 мл, тобто препарат вважається таким, що не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

## Вагітність

Немає даних щодо застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета вагітним.

У дослідженнях на тваринах не було виявлено прямого шкідливого впливу препарату Мирцера<sup>®</sup> на вагітність, розвиток ембріона, плода, пологи і постнатальний розвиток, однак спостерігалось оборотне зниження маси плода, пов'язане із застосуванням класу засобів, що стимулюють еритропоез. Застосовувати препарат Мирцера<sup>®</sup> вагітним необхідно з обережністю.

## Період годування груддю

Невідомо, чи екскретується метокси поліетилен гліколь-епоетин бета у грудне молоко людини. В одному з досліджень у тварин було показано, що метокси поліетилен гліколь-епоетин бета екскретується у материнське молоко. Рішення про продовження чи відміну годування груддю або продовження чи відміну терапії метокси поліетилен гліколь-епоетином бета необхідно приймати, враховуючи користь грудного годування для дитини і користь лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета для жінки.

## Фертильність

У дослідженнях на тваринах не було виявлено ознак порушення фертильності. Потенційний ризик для людини невідомий.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Метокси поліетилен гліколь-епоетин бета не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

*Спосіб застосування та дози.*

Лікування слід здійснювати під наглядом лікаря, який має досвід лікування пацієнтів з нирковою недостатністю.

Препарат Мирцера<sup>®</sup> можна вводити підшкірно або внутрішньовенно. Мирцера<sup>®</sup> вводиться підшкірно в ділянку живота, плеча чи стегна. Вказані ділянки однаково підходять для підшкірного введення.

## Лікування симптоматичної анемії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Симптоми анемії та її наслідки можуть варіювати залежно від віку, статі пацієнта та загальної тяжкості хвороби, тому необхідна оцінка лікарем індивідуального перебігу хвороби та стану пацієнта.

Препарат можна застосовувати підшкірно чи внутрішньовенно з метою підвищення гемоглобіну до рівня не вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Підшкірному введенню слід

віддавати перевагу у пацієнтів, які не перебувають на гемодіалізі, з метою уникнення пункції периферичних вен.

У зв'язку з індивідуальною варіабельністю в окремого пацієнта рідко може спостерігатися рівень гемоглобіну, вищий або нижчий від бажаного рівня гемоглобіну. Вплинути на варіабельність рівня гемоглобіну можна за допомогою корекції дози із врахуванням цільового діапазону рівня гемоглобіну від 10 г/дл (6,21 ммоль/л) до 12 г/дл (7,45 ммоль/л). Слід уникати стійкого підвищення гемоглобіну до рівня вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л); рекомендації щодо відповідної корекції дози при зростанні рівня гемоглобіну вище 12 г/дл (7,45 ммоль/л) наведені нижче.

Слід уникати підвищення рівня гемоглобіну вище ніж 2 г/дл (1,24 ммоль/л) у дорослих та 1 г/дл (0,62 ммоль/л) у дітей протягом 4-тижневого періоду. При виникненні такої ситуації слід відкоригувати дозу препарату Мирцера<sup>®</sup>.

За станом пацієнтів слід ретельно спостерігати, щоб впевнитися, що вони отримують найнижчу затверджену ефективну дозу препарату Мирцера<sup>®</sup> для адекватного контролю симптомів анемії з підтриманням концентрації гемоглобіну нижче або на рівні 12 г/дл (7,45 ммоль/л).

Необхідно виявляти обережність при підвищенні дози препарату Мирцера<sup>®</sup> для пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Якщо у пацієнта слабка відповідь за рівнем гемоглобіну на застосування препарату Мирцера<sup>®</sup>, слід розглянути наявність альтернативних пояснень (див. розділ «Особливості застосування»).

Рівень гемоглобіну необхідно контролювати кожні 2 тижні до його стабілізації з подальшим періодичним контролем (див. розділ «Особливості застосування»).

Дорослі пацієнти, які на даний час не отримують лікування засобами, що стимулюють еритропоез

Для пацієнтів, які не перебувають на діалізі, рекомендована початкова доза становить 1,2 мкг/кг маси тіла 1 раз на місяць підшкірно з метою досягнення рівня гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л).

Альтернативно можна призначати рекомендовану початкову дозу 0,6 мкг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні підшкірно або внутрішньовенно пацієнтам, які перебувають на діалізі, та пацієнтам, які не перебувають на діалізі.

При прирості рівня гемоглобіну менше 1 г/дл (0,621 ммоль/л) протягом одного місяця дозу препарату Мирцера<sup>®</sup> можна збільшити приблизно на 25 % від попередньої дози. Подальше збільшення дози препарату Мирцера<sup>®</sup> приблизно на 25 % можна проводити з інтервалами 1 місяць до досягнення індивідуального цільового рівня гемоглобіну.

При зростанні рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) в перший місяць лікування або при зростанні рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,45 ммоль/л) дозу препарату Мирцера<sup>®</sup> зменшують приблизно на 25 %. Якщо рівень гемоглобіну продовжує

зростати, лікування слід перервати до моменту зниження рівня гемоглобіну, після чого відновити введення препарату Мирцера<sup>®</sup> в дозі, яка приблизно на 25 % менша від попередньої дози. Після переривання лікування очікується зниження рівня гемоглобіну приблизно на 0,35 г/дл (0,22 ммоль/л) на тиждень. Корекцію дози препарату не слід проводити частіше одного разу на місяць.

Пацієнтам, які отримують метокси поліетилен гліколь-епоетин бета з частотою 1 раз на 2 тижні та у яких рівень гемоглобіну перевищує 10 г/дл (6,21 ммоль/л), можна призначати препарат Мирцера<sup>®</sup> 1 раз на місяць у дозі, яка дорівнює подвоєній дозі, що вводилася з частотою 1 раз на 2 тижні.

#### Дорослі пацієнти, які на даний час отримують лікування засобами, що стимулюють еритропоез

Пацієнтів, які на даний час отримують лікування засобами, що стимулюють еритропоез, можна перевести на терапію метокси поліетилен гліколь-епоетином бета з частотою введення один раз на місяць внутрішньовенно чи підшкірно. Початкова доза метокси поліетилен гліколь-епоетину бета розраховується на основі попередньої тижневої дози дарбепоєтину альфа чи епоєтину, яка вводилася на момент заміни (таблиця 1). Перше введення потрібно виконати в день запланованого введення раніше застосовуваних дарбепоєтину альфа чи епоєтину.

Таблиця 1

Початкові дози метокси поліетилен гліколь-епоетину бета для дорослих пацієнтів, які на даний час отримують лікування засобами, що стимулюють еритропоез

| Тижнева доза дарбепоєтину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно | Тижнева доза епоєтину (одиниць/тиждень), яка застосовувалася раніше підшкірно або внутрішньовенно | Місячна доза (мкг/1 раз на місяць) метокси поліетилен гліколь-епоетину бета при підшкірному або внутрішньовенному введенні |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 40                                                                                                    | < 8000                                                                                            | 120                                                                                                                        |
| 40-80                                                                                                   | 8000-16000                                                                                        | 200                                                                                                                        |
| > 80                                                                                                    | > 16000                                                                                           | 360                                                                                                                        |

Якщо вимагається корекція дози для підтримання цільової концентрації гемоглобіну вище 10 г/дл (6,21 ммоль/л), місячна доза препарату може бути збільшена приблизно на 25 %.

При зростанні рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл (1,24 ммоль/л) протягом місяця або при зростанні рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,45 ммоль/л) дозу препарату Мирцера<sup>®</sup> зменшують приблизно на 25 %. Якщо рівень гемоглобіну продовжує зростати, лікування слід перервати до моменту зниження рівня гемоглобіну, після чого відновити введення препарату Мирцера<sup>®</sup> в дозі, яка приблизно на 25 % менша від попередньої дози. Після припинення лікування рівень гемоглобіну знижується

приблизно на 0,35 г/дл (0,22 ммоль/л) на тиждень. Корекцію дози препарату не слід проводити частіше одного разу на місяць.

У зв'язку з обмеженим досвідом застосування пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, рекомендується регулярний моніторинг рівня гемоглобіну і суворе дотримання рекомендацій щодо корекції дози.

Діти віком від 3 місяців до 18 років, які на даний час отримують лікування засобами, що стимулюють еритропоез

Дітей, у яких рівень гемоглобіну стабілізувався завдяки лікуванню засобом, що стимулює еритропоез, можна перевести на терапію метокси поліетилен гліколь-епоетину бета з частотою введення кожні 4 тижні внутрішньовенно чи підшкірно за умови дотримання того ж самого шляху введення. Початкова доза метокси поліетилен гліколь-епоетину бета розраховується на основі попередньої тижневої дози засобу, що стимулює еритропоез, на момент переходу (таблиця 2).

Таблиця 2

Початкові дози метокси поліетилен гліколь-епоетину бета для дітей віком від 3 місяців до 18 років, які на даний час отримують лікування засобами, що стимулюють еритропоез

| Тижнева доза дарбепоетину альфа (мкг/тиждень), яка застосовувалася раніше | Тижнева доза епоетину (одиниць/тиждень), яка застосовувалася раніше | Доза (мкг) метокси поліетилен гліколь-епоетину бета з частотою введення кожні 4 тижні |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                   |

Попередньо наповнені шприци не розроблені для введення неповних доз. У зв'язку з наявними дозами попередньо наповнених шприців дітей, які отримують засіб, що стимулює еритропоез у дозі < 9 мкг/тиждень (дарбепоетин альфа) або < 2000 МО/тиждень епоетину, не слід переводити на метокси поліетилен гліколь-епоетин бета.

Якщо необхідна корекція дози для підтримання цільової концентрації гемоглобіну вище 10 г/дл, доза препарату з частотою введення кожні 4 тижні може бути відкоригована приблизно на 25 %.

При зростанні рівня гемоглобіну більше ніж на 1 г/дл (0,62 ммоль/л) протягом 4 тижнів або при зростанні і досягненні рівня гемоглобіну 12 г/дл (7,45 ммоль/л) дозу метокси поліетилен гліколь-епоетину бета зменшують приблизно на 25 %.

Якщо рівень гемоглобіну продовжує зростати після зниження дози, лікування слід перервати до моменту зниження рівня гемоглобіну, після чого відновити терапію в дозі, яка приблизно на 25 % менша від попередньої дози.

Корекцію дози препарату не слід проводити частіше одного разу на 4 тижні.

#### *Припинення лікування*

Лікування зазвичай довготривале. У разі необхідності лікування можна припинити у будь-який час.

#### *Пропущена доза*

Якщо одна доза препарату Мирцера<sup>®</sup> пропущена, її слід ввести якнайшвидше. Введення необхідно відновити з частотою, яка використовувалася раніше.

#### *Застосування дітям*

Ефективність та безпека застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета дітям віком до 3 місяців не встановлені. Даних немає.

#### Спеціальні рекомендації щодо дозування

##### *Пацієнти літнього віку*

У клінічних дослідженнях вік 24 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Мирцера<sup>®</sup>, становив від 65 до 74 років, вік 20 % пацієнтів становив 75 років і більше. Пацієнтам літнього віку – понад 65 років – корекція дози не потрібна.

##### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Корекція початкової дози та режиму дозування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета не потрібна пацієнтам з печінковою недостатністю.

##### *Правила зберігання розчину*

Попередньо наповнений шприц готовий до використання. Стерильний попередньо наповнений шприц не містить консервантів, і кожен попередньо наповнений шприц можна застосовувати одноразово. Лише одну дозу слід вводити за допомогою попередньо наповненого шприца. Попередньо наповнені шприци не розроблені для введення неповних доз. Дітям (віком до 18 років) забороняється самостійно вводити препарат Мирцера<sup>®</sup>, введення повинен здійснювати медичний працівник або навчений дорослий доглядальник. Можна використовувати лише прозорий, безбарвний чи злегка жовтуватий розчин, в якому не міститься видимих часток.

Не струшувати.

Перед застосуванням розчин доводять до кімнатної температури. Для цього слід дістати з холодильника картонну упаковку, що містить препарат Мирцера<sup>®</sup>. Не дістаючи шприц із

картонної коробки з метою захисту препарату від світла, залишити шприц та голку на 30 хвилин, щоб температура препарату досягла кімнатної. Тримайте шприц та голку сухими.

- Недоведення препарату до кімнатної температури може спричинити дискомфорт під час ін'єкції, а також можуть виникнути труднощі у натискуванні на поршень.
- Не нагрівати шприц ніяким іншим способом.

Інструкція для застосування попередньо наповненого шприца

1. Дістати контурну чарункову упаковку з препаратом Мирцера<sup>®</sup> з картонної упаковки, не розкриваючи захисну плівку.
2. Ретельно помити руки теплою водою з милом.
3. Зняти захисну плівку з контурної чарункової упаковки, дістати попередньо наповнений шприц і пластмасовий контейнер з голкою.
4. Утримуючи контейнер з голкою, попередньо оглянувши її на предмет пошкоджень, від'єднати ковпачок, зробивши обертальний рух за часовою стрілкою, як показано на рисунку. Голка крихка, поводьтеся з нею обережно.

Не використовуйте голку, якщо:

- Ви випадково впустили голку.
- Будь-яка частина голки виглядає пошкодженою.



5. Утримуючи попередньо наповнений шприц, зняти гумовий наконечник, попередньо зігнувши і потягнувши, як показано на рисунку.



6. Утримуючи прозорий контейнер з голкою, щільно вставити голку в попередньо наповнений шприц, як показано на рисунку.



Підшкірне введення:

7. Для підшкірного введення препарату Мирцера<sup>®</sup> вибрати одну з рекомендованих ділянок тіла: передня черевна стінка, передня поверхня середини стегна або зовнішня поверхня плеча. Не вводити препарат у родимі плями, шрами, гематоми або ділянки з

набряком, почервонінням, затвердінням або іншими змінами, а також ділянки, які можуть підлягати подразненню ременем або поясом одягу.



8. Ретельно обробити шкіру в місці ін'єкції тампоном, змоченим спиртом. Зачекати, поки оброблена ділянка підсохне. Негайно викиньте тампон, змочений спиртом, після використання.

9. Обережно утримуючи попередньо наповнений шприц, не натискуючи на поршень, обережно зняти контейнер з голки. Тримайте шприц лише за його корпус, оскільки будь-який контакт із зажимами може призвести до передчасного вивільнення пристрою з безпеки.

10. Двома пальцями зібрати шкіру в складку в місці ін'єкції. Ввести голку в складку шкіри під прямим кутом.



11. Повільно ввести увесь препарат, плавно натискуючи на поршень. *Не припиняйте тиснути на поршень попередньо наповненого шприца, поки не виймете голку зі шкіри!*



12. Після введення всієї дози вийняти голку зі шкіри, не відпускаючи поршень попередньо наповненого шприца, як показано на рисунку.



13. Після відпускання поршня вивільниться захисний пристрій і закриє голку.



14. Притиснути ватним тампоном місце введення препарату Мирцера<sup>®</sup>. У разі необхідності заклеїти місце ін'єкції пластирем. Негайно викиньте тампон, змочений спиртом, після використання.

Внутрішньовенне введення:

15. Для внутрішньовенного введення підготуйте шприц, як вказано в пунктах 1-6.

16. Очистіть венозний порт гемодіалізної трубки тампоном, змоченим спиртом, згідно з інструкціями постачальника або виробника. Негайно викиньте тампон, змочений спиртом, після використання.

17. Вставте голку попередньо наповненого шприца в очищений венозний порт (як зображено на рисунку нижче). Не торкайтеся місця ін'єкції венозного порту.



18. Натисніть на поршень великим пальцем, утримуючи шприц вказівним і середнім пальцями, доки не буде введено весь препарат (як зображено на рисунку нижче).



19. Вийміть попередньо наповнений шприц із венозного порту, НЕ відпускаючи поршень.

20. Після відпускання поршня вивільниться захисний пристрій і закриє голку.

#### Утилізація шприца

- Викидайте використані шприци в контейнер для гострих предметів або в контейнер, стійкий до проколів.
- Не використовуйте повторно і не стерилізуйте шприц та/або голку.
- Не намагайтеся замінити/одягати ковпачок на голку використаного шприца.
- Не викидайте використані шприци або контейнер для гострих предметів/стійкий до проколів у побутове сміття та не переробляйте їх.
- Утилізуйте заповнений контейнер для гострих предметів або контейнер, стійкий до проколів.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з локальними вимогами.

#### Діти.

Ефективність та безпека застосування метокси поліетилен гліколь-епоетину бета дітям віком до 3 місяців не встановлені. Даних немає.

#### Передозування.

Метокси поліетилен гліколь-епоетин бета має широкий терапевтичний діапазон. При ініціації терапії слід враховувати індивідуальну відповідь на терапію. Передозування може призвести до збільшення фармакодинамічного ефекту, тобто надмірного еритропоезу. У разі надмірного підвищення рівня гемоглобіну слід тимчасово відмінити лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При наявності клінічних показань можна рекомендувати флеботомію.

#### Побічні реакції.

База даних з безпеки на основі результатів клінічних досліджень включає 3042 дорослих пацієнти з хронічною хворобою нирок, у тому числі 1939 дорослих пацієнтів, які отримували лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета, і 1103 пацієнти, які отримували лікування іншим засобом, що стимулює еритропоез. При застосуванні метокси поліетилен гліколь-епоетину бета виникнення побічних реакцій можливе приблизно у 6 % дорослих пацієнтів. Найчастішою побічною реакцією була артеріальна гіпертензія (часта побічна реакція).

Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі критерії: дуже часті ( $\geq 1/10$ ); часті ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ); нечасті ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ); поодинокі ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ); рідкісні ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних).

Побічні реакції, пов'язані з лікуванням метокси поліетилен гліколь-епоетином бета, у дорослих пацієнтів з хронічним захворюванням нирок

Побічні реакції, які спостерігалися лише під час постмаркетингового застосування, позначені зірочкою (\*).

*З боку крові і лімфатичної системи:* нечасті: тромбоцитопенія\*; частота невідома: істинна еритроцитарна аплазія\*.

*З боку імунної системи:* поодинокі: реакції гіперчутливості; частота невідома: анафілактична реакція\*.

*З боку нервової системи:* нечасті: головний біль; поодинокі: гіпертензивна енцефалопатія.

*З боку серцево-судинної системи:* часті: артеріальна гіпертензія; нечасті: тромбоз\*; поодинокі: припливи, емболія легеневої артерії\*.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* поодинокі: макуло-папульозні висипання; частота невідома: синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз\*.

*Пошкодження, отруєння і ускладнення процедур:* нечасті: тромбоз місця доступу до судин.

Опис окремих побічних реакцій

*Дорослі*

Під час післяреєстраційного застосування повідомлялося про випадки тромбоцитопенії. В клінічних дослідженнях застосування було зареєстроване деяке зниження кількості тромбоцитів у межах діапазону норми.

Під час клінічних досліджень тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів менше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) спостерігалась у 7 % дорослих пацієнтів, які отримували лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета, і в 4 % дорослих пацієнтів, які отримували інші засоби, які стимулюють еритропоез. У післяреєстраційному дослідженні з безпеки із тривалим лікуванням до 8,4 року число тромбоцитів менше  $100 \times 10^9/\text{л}$  на початковому

рівні спостерігалось у 2,1 % дорослих пацієнтів у групі метокси поліетилен гліколь-епоетину бета та у 2,4 % дорослих пацієнтів у групі інших засобів, що стимулюють еритропоез. Під час цього дослідження число тромбоцитів менше  $100 \times 10^9/\text{л}$  щорічно спостерігалось у 1,5–3,0 % дорослих пацієнтів, які отримували метокси поліетилен гліколь-епоетин бета, та у 1,6–2,5 % дорослих пацієнтів, які отримували інші засоби, що стимулюють еритропоез.

Згідно з даними, отриманими у контрольованих клінічних дослідженнях епоетину альфа чи дарбепоетину альфа, інсульт був поширеною побічною реакцією. Після реєстраційне дослідження з безпеки показало подібну частоту інсульту в групах метокси поліетилен гліколь-епоетину бета (6,3 %) та референтних засобів, що стимулюють еритропоез (епоетин альфа, дарбепоетин альфа та епоетин бета) (7 %).

Як і при застосуванні інших засобів, які стимулюють еритропоез, під час постмаркетингового застосування повідомляли про випадки тромбозу, в тому числі емболії легеневої артерії (див. розділ «Особливості застосування»).

Були виявлені випадки істинної еритроцитарної аплазії, опосередкованої виробленням нейтралізуючих антитіл до еритропоетину, частота якої невідома. При встановленні діагнозу істинної еритроцитарної аплазії лікування метокси поліетилен гліколь-епоетином бета слід припинити. Пацієнтів не слід переводити на лікування іншими рекомбінантними еритропоетинами (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Діти*

У двох дослідженнях брали участь загалом 104 педіатричних пацієнти, з яких 12 були віком до 5 років, 36 – віком від 5 до 11 років і 56 – віком від 12 до 17 років. Профіль безпеки метокси поліетилен гліколь-епоетину бета у дітей, включених у ці два дослідження, загалом узгоджувався з профілем безпеки у дорослих на основі низької експозиції у пацієнтів у цих дослідженнях.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через національну систему звітності ( <https://aisf.dec.gov.ua>).

#### *Термін придатності.*

3 роки.

#### *Умови зберігання.*

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати.

Препарат можна дістати із холодильника та зберігати одноразово при кімнатній температурі (не вище 30 °C). Препарат слід використати протягом цього періоду, який не повинен перевищувати 1 місяць.

Несумісність.

За відсутності досліджень сумісності не слід змішувати препарат Мирцера® з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 50 мкг/0,3 мл або по 75 мкг/0,3 мл у попередньо наповненому шприці. 1 попередньо наповнений шприц разом з голкою для ін'єкцій у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Рош Діагностикс ГмбХ

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сандхоферштрассе 116, 68305 Маннхайм, Німеччина