Мирцера



Код АТХ:

- B03XA03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Эпоэтин бета

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для в/в и п/к введения в виде прозрачной, бесцветной или слегка желтоватой жидкости.

	1 шприц-тюбик (0.3 мл)
метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета	50 мкг
-"-	75 мкг
-"-	100 мкг

Вспомогательные вещества: L-метионин - 0.447 мг, натрия сульфат безводный - 1.704 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат - 0.414 мг, маннитол - 9 мг, полоксамер 188 - 0.03 мг, кислота хлористоводородная разбавленная или раствор натрия гидроксида - q.s. до pH 6.2, вода д/и.

0.3 мл - шприц-тюбики (1) в комплекте с иглой д/и стерильной - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Стимулятор гемопоэза. Препарат Мирцера - химически синтезированный представитель нового класса активаторов рецепторов эритропоэтина длительного действия. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета является ковалентным конъюгантом белка, полученного методом рекомбинантной ДНК, и линейного метоксиполиэтиленгликоля (ПЭГ). Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета отличается от эритропоэтина наличием амидной связи между N-концевой аминогруппой или ε-аминогруппой лизина, преимущественно Lys^{52} и Lys^{45}, и метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой. Молекулярная масса метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета составляет примерно 60 кДа, включая 30 кДа молекулярную массу ПЭГ.

Препарат Мирцера обладает отличной от эритропоэтина активностью на уровне рецептора и характеризуется более длительной ассоциацией с рецептором и более быстрой диссоциацией от рецептора, сниженной специфической активностью in vitro и повышенной активностью in vivo, а также увеличенным $T_{1/2}$, что позволяет вводить препарат Мирцера 1 раз в месяц.

Механизм действия

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

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

Клиническая эффективность

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

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

Фармакокинетика

Фармакокинетические и фармакологические параметры позволяют вводить препарат Мирцера 1 раз месяц в связи с увеличенным $T_{1/2}$.

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

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

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

Фармакокинетика препарата Мирцера изучалась у пациентов с ХБП после однократного введения на 9 неделе и 19 или 21 неделе. Многократное введение не влияет на клиренс, V_d и биодоступность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета. Введение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 1 раз в 4 недели пациентам с ХБП не приводит к значимой кумуляции препарата, коэффициент кумуляции равен 1.03 при введении 1 раз в 4 недели. Коэффициент кумуляции при введении 1 раз в 2 недели равен 1.12. Результаты сравнения сывороточных концентраций метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета до и после проведения гемодиализа у пациентов с ХБП показали, что гемодиализ не оказывает влияние на фармакокинетику препарата. У больных с ХБП, получающих и не получающих диализ, различия в фармакокинетике отсутствовали.

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

Всасывание

Время достижения C_{max} в сыворотке метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при п/к введении пациентам с ХБП, находящимся на диализе, - 72 ч (медиана) и 95 ч - после введения пациентам, не находящимся на диализе. Абсолютная биодоступность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов, находящихся на диализе, и у пациентов, не находящихся на диализе, составляет 62% и 54% соответственно.

Распределение

У пациентов с ХБП V_d составляет 5 л.

Выведение

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

Фармакокинетика у специальных групп пациентов

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

Другие особые группы пациентов: не требуется коррекции начальной дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в зависимости от расы, пола и возраста пациента. У пациентов 65 лет и старше изменение начальной дозы не требуется.

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

Показания к применению:

— анемия при хронической почечной недостаточности (по классификации NKF K/DOQI - при хронической болезни почек).

Противопоказания:

— неконтролируемая артериальная гипертензия;

— гиперчувствительность к метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтину бета или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять при беременности, в период грудного вскармливания, при гемоглобинопатии, эпилепсии, тромбоцитозе (число тромбоцитов более 500×10^9/л), поскольку безопасность и эффективность препарата Мирцера для данных групп изучены недостаточно.

Способ применения и дозы:

Учитывая более длительный $T_{1/2}$, препарат Мирцера должен вводиться реже, чем другие стимуляторы эритропоэза.

Лечение препаратом Мирцера необходимо начинать только под наблюдением специалиста.

Правила хранения раствора в амбулаторных и стационарных условиях

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

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

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

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

Флаконы и шприц-тюбики следует хранить в картонной пачке в соответствии с требованиями по хранению.

Способ применения

Препарат можно вводить как п/к, так и в/в, в зависимости от клинических предпочтений.

П/к препарат вводят в область плеча, переднюю поверхность бедра или переднюю брюшную стенку. Все указанные области введения одинаково подходят для п/к инъекций.

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

Стандартный режим дозирования

Пациенты, не получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациенты, не находящиеся на диализе. Рекомендуемая начальная доза: 1.2 мкг/кг п/к 1 раз в месяц, целевой гемоглобин >110 г/л (6.83 ммоль/л). Возможен альтернативный режим дозирования препарата Мирцера в начальной дозе 0.6 мкг/кг в/в или п/к 1 раз в 2 недели, целевой гемоглобин >110 г/л (6.83 ммоль/л).

Пациенты, находящиеся на диализе. Рекомендуемая начальная доза: 0.6 мкг/кг в/в или п/к 1 раз в 2 недели, целевой гемоглобин >110 г/л (6.83 ммоль/л).

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

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

После прекращения терапии гемоглобин снижается примерно на 3.5 г/л (0.22 ммоль/л) в неделю. При достижении целевого гемоглобина >110 г/л (6.83 ммоль/л) пациентов, получающих терапию препаратом Мирцера 1 раз в 2 недели, можно перевести на режим введения препарата 1 раз в месяц в дозе, превышающей предыдущую в 2 раза. Коррекцию дозы препарата проводят не чаще 1 раза в месяц.

Пациенты, получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

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

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

Таблица 1. Переход с эпоэтина (альфа или бета).

Предшествующая недельная доза эпоэтина (ЕД/неделя)	**Доза препарата Мирцера**	
	1 раз в месяц (мкг/месяц)	**1 раз в 2 недели (мкг/2 недели)**
<8000	120	60
8000-16 000	200	100
>16 000	360	180

Таблица 2. Переход с дарбэпоэтина альфа.

Предшествующая недельная доза дарбэпоэтина альфа (мкг/неделя)	**Доза препарата Мирцера**	
	1 раз в месяц (мкг/месяц)	**1 раз в 2 недели (мкг/2 недели)**
<40	120	60
40-80	200	100
>80	360	180

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

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

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

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

Коррекцию дозы препарата проводят не чаще 1 раза в месяц.

Перерыв в лечении

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

Пропущенная доза

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

Дозирование в особых случаях

У **пациентов с печеночной недостаточностью любой степени тяжести** не требуется коррекции начальной дозы препарата и режима дозирования.

У **пациентов пожилого возраста (65 лет и старше)** не требуется коррекции начальной дозы препарата.

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

Инструкция по обращению со шприц-тюбиком

1.Вынуть прозрачную контурную ячейковую упаковку с лекарственным препаратом из картонной пачки, не вскрывая защитную пленку.

2.Тщательно вымыть руки теплой водой с мылом.

3.Снять защитную пленку с контурной ячейковой упаковки, достать шприц-тюбик и прозрачный пластмассовый контейнер с иглой.

4.Удерживая контейнер с иглой, отсоединить колпачок, сделав вращательное движение по часовой стрелке. Снять колпачок с верхней части контейнера с иглой.

5.Удерживая шприц-тюбик, снять резиновый наконечник, предварительно согнув и потянув.

6.Удерживая прозрачный контейнер с иглой, плотно вставить иглу в шприц-тюбик.

Подготовка и проведение инъекции

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

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

3.Аккуратно удерживая шприц-тюбик, не нажимая на поршень, осторожно снять прозрачный контейнер с иглы.

4.Двумя пальцами собрать кожу в складку в месте предполагаемой инъекции. Ввести иглу в кожную складку под прямым углом.

5.Медленно ввести весь лекарственный препарат, плавно давя на поршень. ***Не прекращать давить на поршень шприц-тюбика, пока не извлечется игла из кожи***.

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

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

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

Побочное действие:

Клинические исследования

При применении препарата Мирцера возникновение нежелательных реакций возможно примерно у 6% пациентов. Наиболее частой из них является повышение АД (часто).

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: часто (≥1/100 и <1/10), нечасто

(≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000).

Нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Мирцера, зарегистрированные в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ХБП

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение АД; нечасто – тромбоз шунта; редко - приливы.

Со стороны ЦНС: нечасто – головная боль; редко - гипертензивная энцефалопатия.

Со стороны иммунной системы: редко - реакции гиперчувствительности.

Со стороны кожи и ее придатков: редко - макуло-папулезная сыпь (серьезная нежелательная реакция).

Все другие нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Мирцера, сообщались редко и в большинстве случаев были легкой или средней степени тяжести. Данные нежелательные реакции могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями.

Изменения лабораторных показателей

В клинических исследованиях в ходе терапии препаратом Мирцера наблюдалось незначительное снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений. У 7.5% пациентов, получавших терапию препаратом Мирцера, и у 4.4% пациентов, получавших терапию другими стимуляторами эритропоэза, наблюдалась тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100\times10^9$/л).

Постмаркетинговые наблюдения

При применении препарата Мирцера сообщалось о парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), вызванной образованием нейтрализующих антител к эритропоэтину. В остальном профиль безопасности препарата соответствовал нежелательным реакциям, зарегистрированным при применении препарата Мирцера в клинических исследованиях.

Передозировка:

Препарат Мирцера обладает широким терапевтическим диапазоном, при инициации терапии следует принимать во внимание индивидуальный ответ на терапию. Возможен чрезмерный фармакодинамический ответ, т.е. чрезмерный эритропоэз. При высоком уровне гемоглобина необходимо временно прервать терапию препаратом Мирцера. При необходимости может быть проведена флеботомия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность и эффективность применения препарата Мирцера при беременности изучены недостаточно.

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследований по изучению взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. Полученные до настоящего времени данные не выявили какого-либо взаимодействия препарата Мирцера с другими препаратами, а также не выявлено признаков влияния других препаратов на фармакокинетику и фармакодинамику препарата Мирцера.

Фармацевтическое взаимодействие

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

Особые указания и меры предосторожности:

До начала и во время лечения препаратом Мирцера необходимо исключить дефицит железа.

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

Отсутствие эффекта: наиболее частыми причинами неполного ответа на лечение средствами, стимулирующими эритропоэз, являются дефицит железа, воспаление, хроническая кровопотеря, фиброз костного мозга, резкое увеличение концентрации алюминия, обусловленное гемодиализом, дефицит фолиевой кислоты или витамина B_{12}, гемолиз. Если все перечисленные состояния исключены и у больного наблюдается внезапное снижение гемоглобина, ретикулоцитопения и обнаруживаются антитела к эритропоэтину, необходимо провести исследование костного мозга для исключения ПККА.

При развитии ПККА терапию препаратом Мирцера необходимо прекратить и пациентов не следует переводить на терапию другими стимуляторами эритропоэза.

На фоне терапии стимуляторами эритропоэза, в т.ч. при применении препарата Мирцера, сообщалось о случаях развития ПККА, вызванной антителами к эритропоэтину. Антитела обладают перекрестной реакцией со всеми стимуляторами эритропоэза. Не следует переводить на терапию препаратом Мирцера пациентов с подтвержденными антителами к эритропоэтину или подозрением на их наличие.

Повышение АД: до начала и во время лечения препаратом Мирцера, как и другими стимуляторами эритропоэза, необходимо контролировать АД. Если АД не удается контролировать медикаментозно, необходимо снизить дозу или приостановить терапию препаратом Мирцера.

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

При применении эпоэтинов у пациентов с различными злокачественными опухолями, в т.ч. головы и шеи, молочной железы, наблюдалось увеличение летальности, причины которой неясны.

Следует проявлять осторожность при применении препарата Мирцера у пациентов с гемоглобинопатиями, эпилепсией, тромбоцитозом (число тромбоцитов более 500×10^9/л), поскольку безопасность и эффективность препарата для данных групп не изучены.

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенность: долгосрочные исследования по изучению канцерогенности у животных не проводились. Препарат Мирцера не вызвал пролиферативного ответа in vitro, при этом связывание препарата Мирцера наблюдалось только в клетках-мишенях (клетках предшественниках в костном мозге).

Нарушение фертильности: исследования на животных не выявили какого-либо отрицательного влияния препарата на фертильность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

У **пациентов с печеночной недостаточностью любой степени тяжести** не требуется коррекция дозы препарата.

При нарушениях функции печени

Фармакокинетика метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов с печеночной недостаточностью не изучена.

Применение в пожилом возрасте

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C; не замораживать.

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Mircera