

TI-Nr.:	344
Mindestschriftgröße:	4,5 Punkt
Genisys-Nr./Index	10088359/31
ersetzt Genisys-Nr.	
Druckfarben:	Pantone 281/ Weiß/ Pantone 333/Pantone 485
Format:	43x34,5 mm / Perforation
Normblatt/Datum:	11.04.08 Version H/Variante 2



Gut zum Druck	Satz	Datum	Unterschrift
TG-MT/5157			
TG-MT/3870	1	06.05.08	Weber

MIRCERA®

Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

1 MÔ TẢ

1.1 Nhóm dược lý / điều trị

MIRCERA là phân tử đầu tiên thuộc nhóm mới các chất hoạt hóa liên tục thụ thể Erythropoietin, còn được gọi là methoxy polyethylene glycol-epoetin beta.

1.2 Dạng dược phẩm

Dung dịch tiêm, được trình bày ở dạng dung dịch vô trùng và có thể dùng ngay, như sau:

- Bơm tiêm đóng sẵn chứa một liều đơn.
- Lọ chứa một liều đơn.

1.3 Đường dùng

Tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch

1.4 Tính vô trùng/ Bức xạ

Không áp dụng.

1.5 Thành phần định tính và định lượng

Bơm tiêm đóng sẵn chứa một liều đơn 30µg, 50µg, 75µg, 100µg, 120µg, 150µg, 200µg hoặc 250µg methoxy polyethylene glycol-epoetin beta trong 0,3ml; hoặc 360µg, 800µg methoxy polyethylene glycol-epoetin beta trong 0,6ml.

Lọ chứa một liều đơn 50µg methoxy polyethylene glycol-epoetin beta.

Hoạt chất chính methoxy polyethylene glycol-epoetin beta là một sự kết hợp đồng hóa trị giữa một protein được tạo ra từ kỹ thuật tái tổ hợp DNA trong tế bào trứng chuột Hamster Trung Quốc và một chuỗi methoxy-polyethylene glycol (PEG) mạch thẳng. Sự kết hợp này sẽ tạo ra một phân tử có trọng lượng xấp xỉ 60 kDa. Hàm lượng thuốc tính bằng µg biểu thị khối lượng phần protein của phân tử methoxy polyethylene glycol-epoetin beta không bao gồm khối lượng của chuỗi gắn thêm PEG.

Dung dịch trong suốt, từ không màu đến màu vàng nhạt.

Tá dược: sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium sulphate, mannitol, methionine, poloxamer 188 và nước cất pha tiêm.

2 CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

MIRCERA được chỉ định để điều trị thiếu máu do bệnh thận mạn tính ở cả những bệnh nhân đang được thẩm phân máu lẫn những bệnh nhân chưa được thẩm phân máu.

2.2 Liều lượng và Cách dùng

Liều chuẩn

Số lần dùng MIRCERA sẽ ít hơn những chất kích thích tạo hồng cầu khác do thuốc có thời gian bán thải dài hơn.

Điều trị với MIRCERA phải được bắt đầu dưới sự giám sát của bác sĩ.

Điều trị bệnh nhân thiếu máu do bệnh thận mạn tính

Dung dịch có thể tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, tùy theo từng bệnh cảnh lâm sàng.

MIRCERA có thể được tiêm vào dưới da ở vùng bụng, cánh tay hoặc đùi. Cả ba vị trí này đều thuận tiện như nhau để tiêm MIRCERA dưới da.

Nên theo dõi mức hemoglobin của bệnh nhân mỗi hai tuần một lần cho đến khi mức này ổn định, và theo dõi định kỳ sau đó.

Bệnh nhân hiện chưa được điều trị với chất kích thích tạo hồng cầu nào:

Bệnh nhân không đang thẩm phân máu – Để tăng lượng hemoglobin lên cao hơn 11g/dL (6,83 mmol/L), liều khởi đầu khuyến cáo là 1,2µg/kg cân nặng dùng 1 lần mỗi tháng bằng cách tiêm dưới da. Hoặc cách khác, có thể dùng liều khởi đầu 0,6µg/kg cân nặng 1 lần mỗi 2 tuần bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Bệnh nhân đang thẩm phân máu - Để tăng lượng hemoglobin lên cao hơn 11g/dL (6,83 mmol/L), liều khuyến cáo là 0,6µg/kg cân nặng 1 lần mỗi 2 tuần bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Nếu sau một tháng điều trị, tốc độ tăng hemoglobin ít hơn 1,0g/dl (0,621mmol/l), liều MIRCERA có thể được tăng thêm khoảng 25 đến 50% của liều trước đó. Cứ sau mỗi tháng, có thể tăng liều khoảng 25 đến 50% cho đến khi đạt được mức hemoglobin cần thiết cho mỗi bệnh nhân.

Nếu sau một tháng điều trị, tốc độ tăng hemoglobin nhiều hơn 2g/dl (1,24mmol/l), liều dùng có thể được giảm đi khoảng 25 đến 50%. Nếu mức hemoglobin vượt quá 13g/dl (8,07mmol/l), phải ngưng việc điều trị cho đến khi mức hemoglobin giảm xuống dưới 13g/dl và sau đó, bắt đầu điều trị lại với liều xấp xỉ 50% liều đã dùng trước đó. Với những quốc gia áp dụng mức hemoglobin giới hạn cao là 12g/dl, sự điều chỉnh liều theo mức 25% cần được xem xét. Sau khi tạm ngưng dùng thuốc, hemoglobin giảm khoảng 0,35g /dl mỗi tuần.

Bệnh nhân được điều trị một lần mỗi 2 tuần mà nồng độ hemoglobin vượt quá 11g/dL (6,83 mmol/L) có thể dùng MIRCERA một lần mỗi tháng với liều gấp hai lần so với liều một lần mỗi hai tuần trước đó.

Không nên điều chỉnh liều dùng nhiều hơn một lần mỗi tháng.

Bệnh nhân hiện đang được điều trị với một chất kích thích tạo hồng cầu:

Bệnh nhân hiện đang được điều trị với một chất kích thích tạo hồng cầu có thể được chuyển sang tiêm tĩnh mạch liều đơn hoặc tiêm dưới da MIRCERA mỗi tháng một lần hoặc, nếu cần thiết, mỗi hai tuần một lần. Liều khởi đầu MIRCERA tùy thuộc vào liều epoetin hoặc darbepoetin alfa đã tính được trước đó mà bệnh nhân đang được dùng hàng tuần tại thời điểm chuyển sang dùng MIRCERA. Liều khởi đầu này được trình bày trong bảng 1 và 2 ở dưới đây. Lần tiêm MIRCERA đầu tiên nên được tiến hành vào lúc dự định tiêm mũi epoetin hoặc darbepoetin alfa kế tiếp trong phác đồ điều trị trước đó.

Bảng 1: Chuyển từ Epoetin sang điều trị bằng MIRCERA:

Liều Epoetin dùng hàng tuần trước đó (đơn vị/tuần)	Liều MIRCERA	
	Mỗi tháng một lần (µg/tháng)	Một lần mỗi hai tuần (µg/mỗi hai tuần)
<8.000	120	60
8.000-16.000	200	100
>16.000	360	180

Bảng 2: Chuyển từ Darbepoetin Alfa sang điều trị bằng MIRCERA:

Liều Darbepoetin Alfa dùng hàng tuần trước đó	Liều MIRCERA	
	Mỗi tháng một lần	Một lần mỗi hai tuần

($\mu\text{g/tuần}$)	($\mu\text{g/tháng}$)	($\mu\text{g/mỗi hai tuần}$)
<40	120	60
40-80	200	100
>80	360	180

Nếu cần phải điều chỉnh liều để duy trì nồng độ hemoglobin đã đạt được ở mức trên 11g/dl (6,83mmol/l), liều dùng hàng tháng có thể được điều chỉnh khoảng 25%.

Nếu sau một tháng điều trị, tốc độ tăng hemoglobin nhiều hơn 2g/dl (1,24mmol/l), liều dùng có thể được giảm đi khoảng 25-50%. Nếu mức hemoglobin vượt quá 13g/dl (8,07mmol/l), phải ngưng việc điều trị cho đến khi mức hemoglobin giảm xuống dưới 13g/dl và sau đó, bắt đầu điều trị lại với liều xấp xỉ 50% liều đã dùng trước đó. Với những quốc gia áp dụng mức hemoglobin giới hạn cao là 12g/dl, sự điều chỉnh liều theo mức 25% cần được xem xét. Sau khi tạm ngừng dùng thuốc, hemoglobin giảm khoảng 0,35g /dl mỗi tuần.

Không nên điều chỉnh liều dùng nhiều hơn một lần mỗi tháng.

Ngưng điều trị

Việc điều trị với MIRCERA thông thường kéo dài. Tuy nhiên, nếu cần thiết có thể ngưng dùng thuốc bất kỳ lúc nào.

Liều dùng bị bỏ sót

Nếu một liều MIRCERA bị bỏ sót, nên tiêm lại liều này càng sớm càng tốt và phải bắt đầu dùng MIRCERA lại theo đúng như số lần dùng đã được chỉ dẫn.

2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Sử dụng cho trẻ em: Không nên dùng MIRCERA cho bệnh nhi dưới 18 tuổi do chưa có đủ những dữ liệu về an toàn và hiệu quả của thuốc trên những đối tượng này.

Người già: không cần điều chỉnh liều dùng ban đầu ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (xem mục 2.5.4. Sử dụng ở người già).

Ở người suy gan: không cần điều chỉnh hoặc thay đổi liều dùng ban đầu ở các bệnh nhân suy gan ở mọi mức độ (xem mục 3.2.4, Dược động học ở các đối tượng đặc biệt).

2.3 Chống chỉ định

Không được dùng MIRCERA cho những bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân bị cao huyết áp không kiểm soát được.
- Bệnh nhân được biết bị quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

2.4 Cảnh báo và Thận trọng khi sử dụng

2.4.1 Cảnh báo và Thận trọng chung

Liệu pháp bổ sung sắt được khuyến cáo cho tất cả những bệnh nhân có trị số ferritin huyết thanh thấp dưới 100 $\mu\text{g/l}$ hoặc độ bão hòa transferin dưới 20%. Để đảm bảo việc tạo hồng cầu có hiệu quả, nên đánh giá tình trạng sắt của tất cả các bệnh nhân trước và trong suốt quá trình điều trị với thuốc.

Kém hiệu quả: Những nguyên nhân phổ biến nhất của việc không đáp ứng đầy đủ với những yếu tố kích thích tạo hồng cầu là do thiếu sắt và những tình trạng viêm nhiễm. Những trường hợp sau đây cũng có thể làm giảm hiệu quả của việc điều trị với những yếu tố kích thích tạo hồng cầu: mất máu mãn tính, xơ hóa tủy xương, quá tải nhôm nặng do điều

trị suy thận, thiếu hụt acid folic hoặc vitamin B12 và sự tan huyết. Nếu loại trừ được tất cả những trường hợp trên và bệnh nhân đột ngột bị giảm hemoglobin kèm theo giảm hồng cầu lưới và có kháng thể chống erythropoietin, thì nên cân nhắc đến việc xét nghiệm tủy xương để chẩn đoán có phải là hội chứng bất sản đơn thuần dòng hồng cầu (PRCA) hay không. Nếu đúng là PRCA, phải ngưng dùng MIRCERA và không nên chuyển sang dùng bất kỳ yếu tố kích thích tạo hồng cầu nào khác cho bệnh nhân.

Hội chứng bất sản đơn thuần dòng hồng cầu (PRCA) do kháng thể chống erythropoietin đã được báo cáo là có liên quan đến việc sử dụng các yếu tố kích thích tạo hồng cầu. Người ta thấy rằng những kháng thể này có phản ứng chéo với tất cả các yếu tố kích thích tạo hồng cầu, và không nên chuyển sang dùng MIRCERA cho những bệnh nhân bị nghi ngờ hoặc chắc chắn là có kháng thể chống erythropoietin.

Theo dõi huyết áp: Cũng như những yếu tố kích thích tạo hồng cầu khác, trong suốt quá trình điều trị thiếu máu với MIRCERA, huyết áp có thể tăng lên. Nên kiểm soát đầy đủ huyết áp trước khi điều trị, vào lúc bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình điều trị với MIRCERA. Nếu tình trạng huyết áp cao khó được kiểm soát bằng thuốc hoặc bằng những chế độ tiết thực, thì cần phải giảm liều hoặc ngưng dùng MIRCERA (Xem mục 2.2 Liều lượng và Cách dùng)

Ảnh hưởng lên sự phát triển của khối u

MIRCERA, cũng như những yếu tố kích thích tạo hồng cầu khác, là một yếu tố tăng trưởng, kích thích chủ yếu quá trình tạo hồng cầu. Những thụ thể của erythropoietin hiện diện trên bề mặt của nhiều tế bào ung thư. Như những yếu tố tăng trưởng khác, các yếu tố kích thích tạo hồng cầu có thể kích thích sự tăng trưởng của bất kỳ loại khối u ác tính nào. Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng, epoetins đã được dùng cho những bệnh nhân bị nhiều loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư vùng đầu – cổ và ung thư vú, người ta đã ghi nhận được một sự gia tăng tỷ lệ tử vong không lý giải được.

Tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp MIRCERA vẫn chưa được thiết lập cho những bệnh nhân bị bệnh hemoglobin, bệnh gan nặng, bị động kinh hoặc có số lượng tiểu cầu cao hơn $500 \times 10^9/l$. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

2.4.2 Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có những nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, dựa trên cơ chế tác dụng và những dữ liệu an toàn đã được biết của MIRCERA, người ta cho rằng thuốc không ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

2.4.3 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác

Chưa có nghiên cứu nào về tương tác thuốc đã được tiến hành. Các kết quả lâm sàng không chỉ ra bất kỳ tương tác nào giữa MIRCERA với các thuốc khác. Ảnh hưởng của những thuốc khác lên được động học và dược lực học của MIRCERA đã được thăm dò qua một khảo sát phân tích nhóm đối tượng. Không có dấu hiệu nào cho thấy tác động của những thuốc dùng kèm lên được động học và dược lực học của MIRCERA.

2.5 Sử dụng cho những đối tượng đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Không có đủ những dữ liệu về việc dùng MIRCERA cho phụ nữ có thai. Các thử nghiệm trên động vật không ghi nhận tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp của thuốc lên sự mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Nên thận trọng khi chỉ định dùng MIRCERA cho phụ nữ có thai.

2.5.2 Bà mẹ đang cho con bú

Người ta vẫn chưa biết được liệu methoxy polyethylene glycol-epoetin beta có bài tiết vào trong sữa mẹ ở người hay không. Một thử nghiệm trên động vật đã cho thấy rằng methoxy polyethylene glycol-epoetin beta được tiết vào trong sữa mẹ. Phải cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc dùng MIRCERA cho mẹ mà quyết định tiếp tục hay ngưng cho con bú hoặc tiếp tục hay ngưng dùng MIRCERA.

2.5.3 Sử dụng cho trẻ em

Xem mục 2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt.

2.5.4 Ở người già

Trong số 1789 bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính được điều trị với MIRCERA trong những thử nghiệm lâm sàng pha II và pha III của MIRCERA, có 24% bệnh nhân từ 65 đến 74 tuổi và 20% từ 75 tuổi trở lên. Dựa trên những phân tích nhóm đối tượng, người ta thấy không cần phải điều chỉnh liều dùng ban đầu cho những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Xem mục 2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt.

2.5.5 Ở người suy gan

Xem mục 2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt và 3.2.4 Dược động học ở các đối tượng đặc biệt.

2.6 Tác dụng không mong muốn

Thông báo cho bác sĩ nếu thấy bất kỳ phản ứng phụ nào có liên quan đến việc dùng thuốc.

2.6.1. Những thử nghiệm lâm sàng

Những dữ liệu an toàn của MIRCERA được ghi nhận từ những thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tiến hành trên 3042 bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, trong đó có 1939 bệnh nhân được điều trị với MIRCERA và 1103 bệnh nhân được điều trị với yếu tố kích thích tạo hồng cầu khác.

Dựa vào kết quả từ 1939 bệnh nhân, khoảng 6% số bệnh nhân được điều trị với MIRCERA có các phản ứng không mong muốn. Phản ứng không mong muốn thường gặp nhất là tăng huyết áp (hay gặp).

Những ký hiệu sau được sử dụng để mô tả tần số xuất hiện các phản ứng không mong muốn được cho là do MIRCERA gây ra trong các thử nghiệm lâm sàng có chứng: hay gặp ($\geq 1/100$ và $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $<1/100$), và hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $<1/1.000$)

Bảng 3: Những phản ứng không mong muốn được cho là do MIRCERA gây ra trong các thử nghiệm lâm sàng có chứng ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính.

Nhóm cơ quan	Tần số xuất hiện	Phản ứng không mong muốn
Rối loạn mạch máu	Hay gặp	Tăng huyết áp
Những thương tổn, sự nhiễm độc và những biến chứng thông thường	Ít gặp	Huyết khối mạch máu
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Đau đầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Quá mẫn
Rối loạn hệ thần kinh	Hiếm gặp	Bệnh não tăng huyết áp
Rối loạn da và mô dưới da	Hiếm gặp	Ban (dát sần, nặng)

Tất cả những tác dụng không mong muốn khác được cho là do MIRCERA gây ra đã được báo cáo với tỷ lệ hiếm gặp và phần lớn ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Những tác dụng không mong muốn này không thay đổi theo tình hình bệnh đi kèm đã được biết trong quần thể.

2.6.1.1 Những bất thường trong xét nghiệm cận lâm sàng

Trong những thử nghiệm lâm sàng, người ta đã quan sát thấy có sự giảm nhẹ số lượng tiểu cầu nhưng vẫn còn nằm trong giới hạn bình thường, trong thời gian điều trị với MIRCERA. Số lượng tiểu cầu dưới $100 \times 10^9/l$ đã được ghi nhận trong 7,5% số bệnh nhân được điều trị với MIRCERA và 4,4% số bệnh nhân được điều trị với những yếu tố kích thích tạo hồng cầu khác.

2.6.2 Sau khi thuốc ra thị trường

Các thông tin về độ an toàn thu thập được sau khi thuốc ra thị trường đã phản ánh đúng những tác dụng không mong muốn được dự báo ở các nhóm dân số này và đặc điểm ADR của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (xem mục 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng chung, 2.5 Sử dụng ở các nhóm dân số đặc biệt, 2.6.1 Những thử nghiệm lâm sàng).

2.6.2.1 Những bất thường trong xét nghiệm cận lâm sàng

Xem mục 2.6.2 Sau khi thuốc ra thị trường.

2.7 Quá liều

Giới hạn liều điều trị của MIRCERA rất rộng và đáp ứng với điều trị của từng bệnh nhân phải được xem xét khi bắt đầu điều trị với MIRCERA. Tình trạng quá liều có thể đưa đến biểu hiện của một tác động dược lực học quá mức, ví dụ như sự tạo hồng cầu quá mức. Trong trường hợp mức hemoglobin quá cao, nên tạm ngưng dùng MIRCERA (Xem mục 2.2. Liều lượng và cách dùng). Nếu có chỉ định trên lâm sàng, có thể cần phải trích máu tĩnh mạch.

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ

3.1 Các đặc tính dược lực học

MIRCERA - được tổng hợp hóa học - là một chất hoạt hóa liên tục thụ thể erythropoietin. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta khác với erythropoietin ở chỗ cầu nối amid trong phân tử này hoặc là giữa acid methoxy polyethylene glycol butanoic với nhóm N-terminal amino hoặc là giữa acid methoxy polyethylene glycol butanoic với nhóm ε-amino của lysine, chủ yếu là Lys52, Lys45. Kết quả là tạo ra Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta có trọng lượng phân tử khoảng 60,000 daltons với gốc PEG - có trọng lượng phân tử khoảng 30,000 daltons.

Trái ngược với erythropoietin, MIRCERA cho thấy có sự hoạt động khác biệt ở mức độ thụ thể, được biểu hiện bởi: một sự kết hợp chậm hơn và tách ra nhanh hơn với thụ thể, một sự giảm hoạt động đặc hiệu trên in vitro và tăng hoạt động trên in vivo và một sự gia tăng thời

gian bán thải. Những khác biệt về mặt đặc tính dược lý này giúp xây dựng được chế độ liều điều trị mỗi tháng một lần cho bệnh nhân.

3.1.1. Cơ chế tác động

MIRCERA kích thích tạo hồng cầu bằng cách tương tác với thụ thể erythropoietin trên tế bào gốc ở tủy xương. Là yếu tố tăng trưởng chính cho sự phát triển erythroid, hormon tự nhiên erythropoietin được sản xuất từ thận và giải phóng vào máu khi có sự giảm oxy huyết. Phản ứng lại với sự giảm oxy huyết, những hormon tự nhiên erythropoietin sẽ tác động lên những tế bào gốc erythroid để làm tăng sự sản xuất hồng cầu.

3.1.2. Những nghiên cứu hiệu quả / lâm sàng

Trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính không thẩm phân máu BA16738 và NH20052, MIRCERA có hiệu quả trong điều trị thiếu máu ở 97,5% và 94,1% bệnh nhân, tương ứng. Trong 8 tuần điều trị đầu tiên tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ hemoglobin cao hơn 13g/dL là 11,4% ở nhóm MIRCERA và 34% ở nhóm darbepoetin alfa trong nghiên cứu BA16738, trong khi tỷ lệ tương ứng của bệnh nhân có nồng độ hemoglobin cao hơn 12 g/dL là 25,8% ở nhóm MIRCERA và 47,7% ở nhóm darbepoetin alfa trong nghiên cứu NH20052. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính có thẩm phân máu, MIRCERA có hiệu quả trong việc điều trị thiếu máu ở 93,3% bệnh nhân.

Bốn nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đã được tiến hành ở những bệnh nhân được thẩm phân máu và đang được điều trị với darbepoetin alfa hoặc epoetin. Những bệnh nhân này được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục được điều trị như cũ hoặc chuyển sang dùng MIRCERA với mục đích đạt được mức hemoglobin ổn định. Vào giai đoạn đánh giá (tuần 29 đến 36), mức hemoglobin trung bình và trung điểm ở những bệnh nhân được điều trị với MIRCERA được ghi nhận là gần giống như mức hemoglobin căn bản.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, mở có đối chứng, 490 bệnh nhân (mỗi nhóm 245 bệnh nhân) được chọn ngẫu nhiên để so sánh hiệu quả và độ an toàn của MIRCERA với darbepoetin alfa trong điều trị duy trì thiếu máu ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính có thẩm phân máu.

Tỷ lệ đáp ứng trong nhóm điều trị bằng MIRCERA một lần/tháng cao hơn đáng kể so với nhóm darbepoetin alfa một lần/tháng ($p < 0,0001$). Trong số 245 bệnh nhân ở mỗi nhóm, 157 bệnh nhân (64,1%) ở nhóm MIRCERA đã đáp ứng so với 99 bệnh nhân (40,4%) ở nhóm darbepoetin alfa. Đáp ứng được xác định là khi bệnh nhân có nồng độ Hb $>10,5$ g/dL và có mức tăng trung bình so với ban đầu không vượt quá 1,0 g/dL trong quá trình đánh giá.

3.2 Các đặc tính dược động học

Đối với bệnh nhân, đặc tính dược động học và dược lý học cho phép sử dụng MIRCERA mỗi tháng một lần, nhờ thuốc có thời gian bán thải dài. Thời gian bán thải sau khi tiêm tĩnh mạch MIRCERA dài gấp từ 15 đến 20 lần so với khi dùng erythropoietin người tái tổ hợp. Dược động học của MIRCERA đã được nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh và trên những bệnh nhân bị thiếu máu do bệnh thận mạn tính được thẩm phân máu và chưa được thẩm phân máu.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, độ thanh thải và thể tích phân bố của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta không phụ thuộc vào liều dùng.

Ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, dược động học của MIRCERA đã được nghiên cứu sau liều đầu tiên và sau khi dùng thuốc ở tuần thứ 9 và tuần thứ 19 hoặc tuần 21. Liều được nhân lên không ảnh hưởng lên độ thanh thải, thể tích phân bố và sinh khả dụng của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Sau khi dùng thuốc mỗi 4 tuần cho bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, không thấy có sự tích tụ đáng kể methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, thể hiện qua tỷ lệ tích tụ thuốc là 1,03. Sau khi dùng thuốc mỗi 2 tuần, tỷ lệ tích tụ là 1,12.

So sánh nồng độ methoxy polyethylene glycol-epoetin beta trong huyết thanh đo được trước và sau khi thẩm phân máu ở 41 bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, người ta thấy rằng sự thẩm phân máu không ảnh hưởng lên dược động học của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta.

Một phân tích trên 126 bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính đã ghi nhận rằng không có sự khác biệt về dược động học giữa những bệnh nhân được thẩm phân máu và những bệnh nhân không được thẩm phân máu.

Những kết quả của một nghiên cứu trên 42 người tình nguyện khỏe mạnh đã cho thấy rằng vị trí tiêm dưới da (bụng, cánh tay hoặc đùi) không gây ảnh hưởng nào về mặt lâm sàng lên dược động học, dược lực học hoặc khả năng dung nạp tại chỗ của MIRCERA. Dựa trên những kết quả này, người ta cho rằng tất cả ba vị trí nêu trên đều thích hợp để tiêm MIRCERA dưới da.

3.2.1 Hấp thu

Hấp thu sau khi tiêm dưới da.

Sau khi tiêm thuốc vào dưới da những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, người ta thấy nồng độ của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta đạt được tối đa sau khi tiêm 72 giờ (giá trị trung điểm) ở các bệnh nhân có thẩm phân máu và 95 giờ ở bệnh nhân không thẩm phân máu.

Tính sinh khả dụng tuyệt đối của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta sau khi tiêm dưới da ở bệnh nhân được thẩm phân máu là 62% và ở bệnh nhân không được thẩm phân máu là 54%.

3.2.2 Phân bố

Một thử nghiệm trên 400 bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính đã cho thấy thể tích phân bố của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta vào khoảng 5 l.

3.2.3 Thải trừ

Sau khi tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, thời gian bán thải của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta là 134 giờ [hoặc 5,6 ngày], và độ thanh thải toàn thân là 0,494ml/giờ/kg. Sau khi tiêm dưới da, thời gian bán thải cuối ($t_{1/2}$) ở bệnh nhân là 139 giờ ở bệnh nhân thẩm phân máu và 142 giờ ở bệnh nhân không thẩm phân máu.

3.2.4 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Dược động học của MIRCERA trên bệnh nhân có suy gan cũng giống như đối tượng khỏe mạnh (xem mục 2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt)

Các đối tượng đặc biệt khác

Những phân tích nhóm đối tượng đã đánh giá ảnh hưởng có thể có của những đặc điểm nhân khẩu học lên dược động học của MIRCERA. Kết quả của những phân tích này cho thấy rằng không cần thiết phải điều chỉnh liều khởi đầu cho từng lứa tuổi, từng giới hoặc

từng chủng tộc. Một phân tích dược động học theo nhóm đối tượng cũng đã cho thấy không có sự khác biệt nào về mặt dược động học giữa những bệnh nhân được thẩm phân máu và những bệnh nhân không được thẩm phân máu.

3.3 An toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Tính sinh ung thư

Khả năng sinh gây ung thư của MIRCERA vẫn chưa được đánh giá trong những nghiên cứu dài hạn trên động vật. Trên in vitro, MIRCERA không gây đáp ứng tăng sinh lên những dòng tế bào khối u không thuộc huyết học. Trong một nghiên cứu độc tính 6 tháng ở chuột, người ta thấy thuốc không gây đáp ứng tạo khối u hoặc đáp ứng tạo phân bào không mong muốn lên những mô không thuộc huyết học. Ngoài ra, khi sử dụng một băng mô người, người ta thấy rằng sự gắn kết trên in vitro của MIRCERA chỉ xảy ra trên những tế bào đích (những tế bào gốc tủy xương)

3.3.2 Suy giảm khả năng sinh sản

Khi tiêm MIRCERA dưới da cho chuột đực và chuột cái trước và trong lúc giai phối, thuốc không ảnh hưởng lên sự sinh sản, khả năng sinh sản và những thông số đánh giá tình trạng.

3.3.3 Tính gây quái thai

Những nghiên cứu trên động vật không ghi nhận bất cứ tác động có hại nào của MIRCERA lên sự mang thai, sự phát triển của phôi thai/ thai nhi, sự sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh.

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1 Bảo quản

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không được dùng khi thuốc quá hạn được in trên hộp.

Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C (trong tủ lạnh).

Giữ lọ thuốc trong hộp giấy để tránh ánh sáng.

Giữ bơm tiêm đóng sẵn thuốc trong hộp giấy để tránh ánh sáng.

Không được làm đông lạnh thuốc.

Đối với bơm tiêm đóng sẵn: Bệnh nhân có thể lấy thuốc từ tủ lạnh để bảo quản ở nhiệt độ phòng (không quá 30°C) cho một liều dùng trong 1 tháng. Sau khi đã đưa ra khỏi tủ lạnh, thuốc phải được sử dụng trong khoảng thời gian này.

Đối với lọ thuốc: Bệnh nhân có thể lấy thuốc từ tủ lạnh để bảo quản ở nhiệt độ phòng (không quá 25°C) cho một liều dùng trong 7 ngày. Sau khi đã đưa ra khỏi tủ lạnh, thuốc phải được sử dụng trong khoảng thời gian này.

4.2 Hướng dẫn sử dụng, hủy bỏ thuốc

MIRCERA không được trộn lẫn với những thuốc khác.

MIRCERA là một sản phẩm vô trùng nhưng không chứa chất bảo quản. Thuốc trong bơm tiêm đóng sẵn hoặc trong lọ chỉ được dùng cho một liều duy nhất và chỉ dùng một lần.

Chỉ dùng thuốc khi thấy dung dịch thuốc trong suốt, không màu đến vàng nhạt và không có cặn.

Không được lắc thuốc.

Để thuốc đạt đến nhiệt độ phòng trước khi tiêm thuốc.

Loại bỏ thuốc không sử dụng/ hết hạn

Hạn chế thải bỏ các loại dược phẩm vào môi trường. Không nên thải bỏ thuốc qua đường nước thải và vứt bỏ vào rác thải sinh hoạt. Hãy sử dụng “hệ thống thu gom” sẵn có ở địa phương nếu có thể.

4.3 Đóng gói

Bơm tiêm đóng sẵn chứa 30 µg trong 0,3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 50 µg trong 0.3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 75 µg trong 0.3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 100 µg trong 0.3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 120 µg trong 0,3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 150 µg trong 0.3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 200 µg trong 0.3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 250 µg trong 0.3 ml	1
Bơm tiêm đóng sẵn chứa 360 µg trong 0,6 ml	1
Lọ chứa 50 µg	1

Thuốc: Không để trong tầm tay với của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng thuốc. Nếu cần biết thêm
thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ.
Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sỹ.

Lưu hành tháng 01 năm 2010

Bơm tiêm đóng sẵn thuốc:

Sản xuất cho F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Thụy sỹ.

bởi: **Roche Diagnostics GmbH.**

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Đức.

Điện thoại: 621 7590 Fax: 621 759 2890

Lọ:

Sản xuất bởi: **F.Hoffmann-La Roche Ltd.**

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel, Thụy sỹ

Điện thoại: 61 688 1111 Fax: 61 688 9600

Đóng gói bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd.

CH-4303 Kaiseraugst, Thụy sỹ

