

Genisys-No.	10178481
replaces Genisys-No.	n.a.
Type Size	9 pt
Printing Colours:	Pantone Black/ Pantone 300 Pantone 260/ Pantone 321
Format:	48x34x175 / az13505
Braille	☐ Yes ☒ No
Drawing Norm:	02.11.16, Version CFP 02
Data Matrix Code:	(92)10178481

Creator	Klein
Date	05.12.16
Version	1
Signature	
Proofreader	
Date	
Signature	



10178481

Roche

1 bơm tiêm dung dịch chứa 0,3 ml dung dịch để tiêm/ kim tiêm

100 micrograms / 0.3 ml

MIRCIERA®

Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm. Một bơm tiêm đóng sẵn có chứa 100 µg methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium sulphate, mannitol, methionine, poloxamer 188 và nước cất pha tiêm.

Tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác xin xem trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C trong tủ lạnh. Không được làm đông lạnh thuốc.

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

Bệnh nhân có thể lấy thuốc ra khỏi tủ lạnh và bảo quản ở nhiệt độ phòng (không quá 30°C) trong vòng 1 tháng.

Khi đã được lấy ra khỏi tủ lạnh, thuốc phải được sử dụng hết trong khoảng thời gian này.

ĐỂ XA TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
 Số đăng ký:

Sản xuất bởi Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116,
 68305 Mannheim, Đức

HD: ddmmyy

Số lot SX:

NSX: ddmmyy

Rx - THUỐC KÉ ĐƠN
MIRCIERA®
 Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta
 100 micrograms / 0.3 ml

1 bơm tiêm đóng sẵn chứa 0,3 ml dung dịch để tiêm/ kim tiêm

MIRCIERA®
 Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta
 100 micrograms / 0.3 ml

1 bơm tiêm đóng sẵn chứa 0,3 ml dung dịch để tiêm/ kim tiêm

BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
 ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 23/7/2019

bslôn 1. đt 38

AC

Genisys-No.	10178482
replaces Genisys-No.	n.a.
Type Size:	5 pt
Printing colours:	Pantone Black/white/Pantone 321 Pantone 260/Pantone 485/Pantone 300
Format:	43x34,5 mm + Perforation
Drawing Norm:	21.07.15_Version 0



Creator	Date	Version	Signature	Proofreader	Date	Signature
Klein	01.12.16	1				

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 trong:

- Bơm tiêm đóng sẵn 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, hoặc 120 µg methoxy polyethylene glycol-epoetin beta trong 0,3ml; hoặc 360µg methoxy polyethylene glycol-epoetin beta trong 0,6ml.

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: Natri phosphate monobasic monohydrate, Natri 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 triệu chứng do bệnh thận mạn tính ở cả những bệnh nhân người lớn đang được thẩm phân máu lẫn những bệnh nhân người lớn chưa được thẩm phân máu.

2.2 Liều lượng và Cách dùng

Liều chuẩn

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

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

Điều trị bệnh nhân người lớn thiếu máu do bệnh thận mạn tính

Các triệu chứng thiếu máu và di chứng có thể thay đổi theo tuổi tác, giới tính, và gánh nặng chung của bệnh, cần có đánh giá của bác sĩ về diễn biến lâm sàng và tình trạng của từng bệnh nhân. MIRCERA được dùng tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch để tăng hemoglobin nhưng không quá 12g/dl (7,45 mmol / l). Những bệnh nhân không nhận được chạy thận nhân tạo nên tiêm dưới da để tránh thủng tĩnh mạch ngoại vi.

Do sự biến đổi nội tại của bệnh nhân, thỉnh thoảng giá trị hemoglobin của một bệnh nhân ở trên và dưới mức hemoglobin mong muốn. Sự dao động hemoglobin cần được giải quyết thông qua quản lý liều, với việc cân nhắc giá trị hemoglobin mục tiêu từ 10 g / dl (6,21 mmol / l) đến 12 g / dl (7,45 mmol / l). Tránh duy trì mức haemoglobin lớn hơn 12 g / dl (7,45 mmol / l), hướng dẫn điều chỉnh liều thích hợp khi giá trị haemoglobin vượt quá 12 g / dl (7,45 mmol / l) được mô tả dưới đây.

Tránh tăng haemoglobin trên 2g/dl (1,24mmol/l) trong giai đoạn điều trị 4 tuần. Nếu xảy ra, cần điều chỉnh liều cho phù hợp.

Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để tìm được liều được phê duyệt thấp nhất có hiệu quả để kiểm soát triệu chứng thiếu máu của bệnh nhân mà vẫn duy trì được haemoglobin $\leq$ 12g/dl. Cần thận trọng khi gia tăng liều MIRCERA ở bệnh nhân suy thận mạn tính. Trên bệnh nhân có đáp ứng haemoglobin kém với MIRCERA cần xem xét đến các liệu pháp thay thế khác.

Nên theo dõi haemoglobin 2 tuần 1 lần cho đến khi ổn định và theo dõi định kỳ sau đó.

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

Bệnh nhân không đang được lọc máu – Để tăng lượng hemoglobin lên cao hơn 10 g/dL (6,21 mmol/L), liều khởi đầu khuyến cáo là 1,2 μ g/kg cân nặng dùng 1 lần mỗi tháng bằng cách tiêm dưới da. Hoặc có thể dùng liều khởi đầu 0,6 μ g/kg cân nặng 1 lần mỗi 2 tuần bằng cách tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Bệnh nhân đang được lọc máu - Để tăng lượng hemoglobin lên cao hơn 10 g/dL (6,21 mmol/L), liều khởi đầu khuyến cáo là 0,6 μ g/kg cân nặng tiêm 1 lần mỗi 2 tuần bằng đường tĩnh mạch hoặc dưới da.

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

Nếu sau một tháng điều trị, tốc độ tăng hemoglobin tăng nhiều hơn 2 g/dl (1,24 mmol/l) hoặc nếu mức haemoglobin tăng và đạt 12g/dl (7,45 mmol), liều dùng phải được giảm đi khoảng 25%. Nếu mức haemoglobin tiếp tục tăng, nên ngưng điều trị cho đến khi nồng độ hemoglobin bắt đầu giảm, lúc đó nên bắt đầu điều trị lại với liều thấp hơn khoảng 25% so với liều dùng trước đây. Sau khi ngưng liều, dự kiến giảm hemoglobin khoảng 0,35 g / dl (0,22 mmol / l) mỗi tuần. Điều chỉnh liều lượng không nên được thực hiện thường xuyên hơn một lần mỗi tháng.

Bệnh nhân được điều trị một lần mỗi 2 tuần mà nồng độ hemoglobin vượt quá 10 g/dL (6,21 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 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 như

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 (µg/tuần)	Liều MIRCERA	
	Mỗi tháng một lần (µg/tháng)	Một lần mỗi hai tuần (µg/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 10 g/dL (6,21 mmol/L), liều dùng hàng tháng có thể được điều chỉnh khoảng 25%.

Nếu sau một tháng điều trị, tốc độ tăng hemoglobin nhiều hơn 2 g/dl (1,24 mmol/l) hoặc nếu mức haemoglobin tăng và đạt 12g/dl (7,45mmol), liều dùng phải được giảm đi khoảng 25%. Nếu mức haemoglobin tiếp tục tăng, nên ngưng điều trị cho đến khi nồng độ hemoglobin bắt đầu giảm, lúc đó nên bắt đầu điều trị lại với liều thấp hơn khoảng 25% so với liều dùng trước đây. Sau khi ngưng liều, dự kiến giảm hemoglobin khoảng 0,35 g / dl (0,22 mmol / l) 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. Người già)

Ở người suy gan: không cần điều chỉnh liều dùng ban đầu cũng như cách chỉnh liều ở các bệnh nhân suy gan ở mọi mức độ (xem mục 3.2.5, Dược động học ở những đối tượng đặc biệt)

2.3 Chống chỉ định

Không được dùng MIRCERA cho những bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân bị tăng 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

Tính an toàn và hiệu quả của Mircera trong các chỉ định khác, bao gồm thiếu máu trên bệnh nhân ung thư chưa được chứng minh.

Cần thận trọng khi tăng liều Mircera trên bệnh nhân suy thận mạn tính do tích lũy epoetin cao có thể liên quan đến tăng nguy cơ tử vong, tai biến tim mạch và tai biến mạch máu não nghiêm trọng. Trên bệnh nhân có đáp ứng haemoglobin kém với epoetin, cần xem xét đến các liệu pháp thay thế khác.

Liệu pháp bổ sung sắt được khuyến cáo cho tất cả những bệnh nhân có trị số ferritin huyết thanh thấp dưới 100µg/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 mạn tính, xơ hóa tủy xương, ngộ độc nhôm nặng do điều trị suy thận, thiếu hụt acid folic hoặc vitamin B12 và sự tan huyết. Có thể xem xét đánh giá bằng số lượng hồng cầu lưới. 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): 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 bao gồm cả MIRCERA. 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.

Hội chứng bất sản đơn thuần dòng hồng cầu với bệnh nhân viêm gan C: Nên ngưng điều trị bằng epoetin và làm xét nghiệm kháng thể kháng erythropoietin khi có giảm haemoglobin nghịch lý và có thiếu máu nặng kèm theo số lượng hồng cầu lưới thấp. Đã có một số trường hợp xảy ra được báo cáo trên bệnh nhân viêm gan C được điều trị bằng interferon và ribavirin, và sử dụng đồng thời epoetin. Epoetin không được chấp thuận để điều trị thiếu máu trên bệnh nhân viêm gan C.

Nồng độ haemoglobin: Bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, nồng độ haemoglobin duy trì không nên vượt quá giới hạn trên của nồng độ haemoglobin mục tiêu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tăng nguy cơ tử vong, tai biến tim mạch nghiêm trọng bao gồm cả huyết khối hoặc tai biến mạch máu não bao gồm đột quỵ đã được quan sát khi ESA được dùng nhằm đạt được nồng độ haemoglobin lớn hơn 12g/dl (7,5 mmol/l).

Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng không cho thấy lợi ích đáng kể của việc sử dụng epoetin khi nồng độ haemoglobin tăng quá nồng độ cần thiết để kiểm soát triệu chứng thiếu máu và tránh truyền máu.

Lạm dụng Mircera ở người khỏe mạnh có thể làm tăng haemoglobin quá mức và có thể liên quan đến các biến chứng tim mạch đe dọa tới tính mạng.

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 tăng huyết áp 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 đối 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 thiếu máu, 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.

Theo dõi một số xét nghiệm

Đánh giá độ bão hòa transferrin và ferritin huyết thanh trước và trong khi điều trị Mircera. Bổ sung sắt khi ferritin huyết thanh thấp hơn 100 mcg / L hoặc khi transferrin huyết thanh bão hòa thấp hơn 20%.

Phần lớn các bệnh nhân bệnh thận mạn sẽ cần bổ sung sắt trong quá trình điều trị ESA. Sau khi bắt đầu điều trị và sau mỗi lần điều chỉnh liều lượng, theo dõi hemoglobin hàng tuần cho đến khi hemoglobin ổn định và đủ để giảm thiểu nhu cầu truyền hồng cầu. Sau đó, hemoglobin nên được theo dõi nồng độ ít nhất là hàng tháng miễn là mức độ hemoglobin ổn định (xem 2.2. *Liều lượng và Cách dùng*).

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 thuốc

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 ở trẻ em

Xem phần 2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt.

2.5.4 Sử dụng 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 phần 2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt.

2.5.5 Suy gan

Xem phần 2.2.1 Hướng dẫn liều dùng đặc biệt và phần 3.2.4 Dược động học ở những 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 đối chứng: hay gặp ($\geq 1/100$ và $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $<1/1.000$) và không biết (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Bảng 3: Những tác dụng không mong muốn được cho là do MIRCERA gây ra ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính.

(*) Tác dụng không mong muốn chỉ quan sát được sau khi lưu hành thuốc.

Nhóm cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Không biết	Giảm tiểu cầu*
	Không biết	Bất sản đơn thuần dòng hồng cầu*
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Quá mẫn
	Không biết	Phản ứng phản vệ*
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Đau đầu
	Hiếm gặp	Bệnh não do tăng huyết áp
Rối loạn mạch máu	Phổ biến	Tăng huyết áp
	Hiếm gặp	Nóng bừng
	Không biết	Huyết khối*, thuyên tắc mạch phổi*
Rối loạn da và dưới da	Hiếm gặp	Phát ban, ban dát
	Không biết	Hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử biểu bì nhiễm độc*

Những thương tổn, sự nhiễm độc và những biến chứng trong thủ thuật	Ít gặp	Huyết khối đường vào mạch máu.
--	--------	--------------------------------

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

Trung hòa kháng thể chống erythropoietin qua trung gian hội chứng bất sản đơn thuần dòng hồng cầu khi dùng liệu pháp MIRCERA đã được báo cáo (during post marketing experience) trong quá trình lưu hành thuốc (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng chung). Trong trường hợp chẩn đoán là PRCA, phải ngưng điều trị bằng Mircera và không nên chuyển bệnh nhân sang một protein erythropoietin tái tổ hợp khác.

Đã có báo cáo xảy ra hội chứng Steven-Johnson/ hoại tử biểu bì nhiễm độc

2.6.2.1 Những bất thường trong xét nghiệm cận lâm sàng

Xem phần 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 chích 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 hủy. Những khác biệt về mặt đặc tính dược lý này giúp xây dựng chế độ 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 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính không được thẩm phân máu BA16738 và NH20052, MIRCERA có hiệu quả trong việc điều trị thiếu máu ở 97,5% và 94,1% bệnh nhân, theo thứ tự tương ứng. Trong suốt 8 tuần đầu điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có mức hemoglobin cao hơn 13g/dl là 11,4% đối với nhóm dùng MIRCERA và 34% đối với nhóm darbepoetin alfa trong nghiên cứu BA16738, trong khi tỷ lệ bệnh nhân tương ứng có mức hemoglobin cao hơn 12 g/dl là 25,8% ở nhóm MIRCERA và 47,4% 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, nhãn mở, có nhóm chứng, 490 bệnh nhân (245 bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị) được lựa chọn ngẫu nhiên để so sánh hiệu quả và độ an toàn của MIRCERA với darbepoetin alfa trong điều trị thiếu máu ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính đang được thẩm phân máu.

Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng MIRCERA một lần một tháng so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng darbepoetin alfa một lần một tháng ($p < 0,0001$). Trong số 245 bệnh nhân ở mỗi nhóm, 157 (64,1%) bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng MIRCERA có đáp ứng so với 99 (40,1%) bệnh nhân ở nhóm điều trị bằng darbepoetin alfa. Đáp ứng được xác định khi bệnh nhân có mức Hb trung bình $> 10,5$ g/dl và có mức giảm 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 thăm phân máu ở 41 bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính, người ta thấy rằng sự thăm phân máu không ảnh hưởng lên được 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 được động học giữa những bệnh nhân được thăm phân máu và những bệnh nhân không được thăm 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 được động học, được 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 tiếng (giá trị trung điểm) ở bệnh nhân có thăm phân máu và 95 giờ sau khi tiêm ở bệnh nhân không thăm phân máu.

Sinh khả dụng tuyệt đối của methoxy polyethylene glycol-epoetin beta sau khi tiêm dưới da ở bệnh nhân được thăm phân máu là 62% và ở bệnh nhân không được thăm 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 5l.

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 ở bệnh nhân là 139 giờ ở bệnh nhân có thăm phân máu và 142 giờ ở bệnh nhân không thăm phân máu.

3.2.4 Được động học ở những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Được động học của MIRCERA trên bệnh nhân có suy gan cũng giống như đối tượng khỏe mạnh (xem phần 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 được 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 được động học theo nhóm đối tượng cũng đã cho thấy không có sự khác biệt nào về mặt được động học giữa những bệnh nhân được thăm phân máu và những bệnh nhân không được thăm 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 bảng 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 giao 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 bơm tiêm đóng sẵn thuốc trong hộp giấy để tránh ánh sáng.

Không được làm đông lạnh thuốc.

Bệnh nhân có thể lấy thuốc ra khỏi tủ lạnh và bảo quản ở nhiệt độ phòng (không quá 30°C) trong vòng 1 tháng. Khi đã được lấy ra khỏi tủ lạnh, thuốc phải được sử dụng hết 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 hết hạn/thuốc không sử dụng

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

Số bơm tiêm đóng sẵn/hộp

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

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

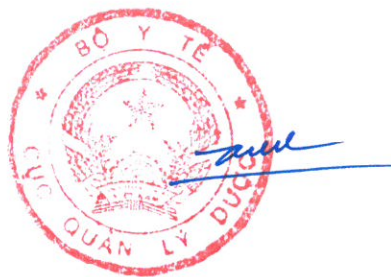
Sản xuất bởi:

Roche Diagnostics GmbH.

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Đức.

Điện thoại: 621 7590

Fax: 621 759 2890



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

HL