

betaepoetina-metoxipolietilenoglicol**Ativadores contínuos dos receptores de eritropoietina****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** Mircera®**Nome genérico:** betaepoetina-metoxipolietilenoglicol**Forma farmacêutica, vias de administração e apresentações**

Solução injetável para administração por via subcutânea ou intravenosa.

Apresentações em seringa preenchida

Caixa com 1 seringa preenchida de 0,3 mL, com 50, 75, 100 ou 200 mcg de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol.

USO ADULTO**Composição***Princípio ativo:* betaepoetina-metoxipolietilenoglicol*.Cada seringa preenchida de 0,3 mL de **Mircera®** contém:**Mircera® 50 mcg**

Betaepoetina-metoxipolietilenoglicol50 mcg

Mircera® 75 mcg

Betaepoetina-metoxipolietilenoglicol75 mcg

Mircera® 100 mcg

Betaepoetina-metoxipolietilenoglicol100 mcg

Mircera® 200 mcg

Betaepoetina-metoxipolietilenoglicol200 mcg

Excipientes: L-metionina, sulfato de sódio, fosfato de sódio monobásico monoidratado, manitol, poloxâmer 188, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para injeção.

* A substância ativa, betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, é um conjugado covalente de uma proteína produzida por tecnologia de DNA recombinante em células ovarianas de *hamster* chinês e um metoxipolietilenoglicol (PEG) linear. Isso resulta em uma molécula de peso molecular aproximado de 60 kDa. A concentração da dose em mcg indica a quantidade do componente proteico da molécula de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, sem considerar a glicosilação.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Mircera[®] é um medicamento produzido por engenharia genética. Como o hormônio natural eritropoietina, **Mircera**[®] aumenta o número de glóbulos vermelhos do sangue, aumentando também a quantidade da proteína responsável pelo transporte de oxigênio, chamada hemoglobina.

Em comparação com outros medicamentos semelhantes, chamados de agentes estimulantes da eritropoiese, **Mircera**[®] pode permanecer em seu organismo por um período mais prolongado. Dessa maneira, menos injeções são necessárias para o seu tratamento.

O efeito máximo de estimulação da produção de glóbulos vermelhos ocorre em média no oitavo dia após a administração subcutânea ou intravenosa.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Mircera[®] é usado para tratar a anemia provocada por doença renal crônica (DRC) e pode ser usado se você estiver sendo submetido à diálise ou não.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

Não use Mircera[®]:

- se tiver pressão arterial alta não controlada;
- se for alérgico (hipersensível) à betaepoetina-metoxipolietilenoglicol ou a qualquer componente de **Mircera**[®].

Advertências e precauções

Antes do tratamento com Mircera[®]

- Uma condição denominada aplasia pura de eritrócitos (produção interrompida ou reduzida de glóbulos vermelhos), devida a anticorpos antieritropoietina, foi observada em alguns pacientes tratados com eritropoietinas. Se o seu médico suspeitar ou confirmar que você apresenta esses anticorpos em seu sangue, você não pode ser tratado com **Mircera**[®].
- Se você é um paciente portador de câncer, deve saber que eritropoietinas e **Mircera**[®] podem agir como fator de crescimento. Por favor, discuta isso com seu médico.
- Não se sabe se **Mircera**[®] tem um efeito diferente em pacientes com hemoglobinopatias (distúrbios associados à hemoglobina anormal), doença hepática grave, convulsões ou número elevado de plaquetas no sangue. Se você apresentar alguma dessas condições, seu médico discutirá a questão com você, e o tratamento será feito com cautela.
- Pessoas saudáveis não devem usar **Mircera**[®]. O seu uso poderá levar a níveis demasiadamente elevados de glóbulos vermelhos e causar problemas para o coração e para os vasos sanguíneos, podendo ser fatais.

Durante o tratamento com Mircera®

- Seu médico verificará a quantidade de ferro no seu sangue antes e durante o tratamento com Mircera®. Se a quantidade for baixa demais, seu médico pode prescrever-lhe uma terapia adicional com ferro.
- Seu médico verificará sua pressão arterial antes e durante o tratamento com Mircera®. Se sua pressão arterial for elevada e não puder ser controlada por medicamentos ou uma dieta especial, seu médico interromperá seu tratamento com Mircera® ou reduzirá a dose.
- Seu médico verificará seu nível de hemoglobina e efetuará eventuais ajustes na dose de Mircera® quando o nível de hemoglobina estiver abaixo ou acima dos valores recomendados pelas sociedades de especialistas nessa doença.
- Entre em contato com seu médico se você se sentir cansado, fraco ou apresentar falta de ar, porque isso pode significar que seu tratamento com Mircera® não está sendo efetivo. Seu médico verificará se você não apresenta alguma outra causa de anemia e poderá realizar exames de sangue ou examinar sua medula óssea. Se você desenvolver aplasia pura de eritrócitos, seu tratamento com Mircera® será interrompido. Você não receberá outra eritropoietina, e seu médico vai tratar esse problema.

Principais interações medicamentosas

Não foram realizados estudos específicos de interação entre **Mircera®** e outros medicamentos. Os resultados de estudos clínicos não indicam nenhuma interação de **Mircera®** com outros medicamentos. Alimentos e bebidas não afetam **Mircera®**.

Sempre aplique **Mircera®** exatamente como seu médico orientou.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Mircera® não foi estudado na gravidez ou em mulheres que estejam amamentando. Informe ao seu médico se estiver grávida, se achar que está grávida ou quiser engravidar. Seu médico vai considerar qual o melhor tratamento para você durante a gravidez.

Informe ao seu médico se estiver amamentando ou se pretende amamentar. Seu médico dará orientação sobre o aleitamento e o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Contudo, **Mircera®** não deve afetar sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Aspecto físico

Mircera[®] contém uma solução translúcida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Mircera[®] não contém conservante e, portanto, deve ser usado somente para uma aplicação. Não utilizar a seringa preenchida para mais de uma dose.

Sempre aplique **Mircera**[®] exatamente como seu médico orientou. Você deve consultar seu médico, se não tiver certeza.

O tratamento com **Mircera**[®] deve ser iniciado sob supervisão de um profissional da saúde. Injeções posteriores podem ser aplicadas por um profissional da saúde ou, depois de ter sido treinado, você mesmo pode injetar **Mircera**[®].

Mircera[®] pode ser injetado sob a pele, no abdome, no braço ou na coxa, ou em uma veia. Seu médico decidirá qual a melhor opção para você.

Seu médico deverá realizar exames de sangue regularmente, para acompanhar como sua anemia está respondendo ao tratamento, medindo seu nível de hemoglobina.

Se você não está sendo tratado com eritropoietina no momento, a dose inicial recomendada de **Mircera**[®] é de 0,6 mcg para cada quilo de peso corporal. A dose deve ser administrada uma vez a cada duas semanas, em uma única injeção.

Seu médico pode aumentar ou reduzir sua dose ou suspender temporariamente seu tratamento para ajustar seu nível de hemoglobina, conforme apropriado para você, atendendo as recomendações científicas. Alterações de doses não serão realizadas com frequência maior que uma vez por mês.

Depois que sua anemia estiver corrigida, seu médico pode alterar sua administração para uma vez por mês.

Se você está sendo tratado com eritropoietina atualmente, seu médico pode substituir seu medicamento atual por **Mircera**[®]. Seu médico decidirá tratar você com **Mircera**[®] administrado em injeção única uma vez por mês ou a cada duas semanas. Seu médico vai calcular sua dose inicial de **Mircera**[®], com base na última dose de seu medicamento anterior. A primeira dose de **Mircera**[®] será aplicada no dia planejado para injeção de seu medicamento prévio.

Seu médico pode aumentar ou reduzir sua dose ou suspender temporariamente seu tratamento para ajustar sua hemoglobina a um nível adequado para você, atendendo as recomendações científicas. Alterações de dose não devem ser feitas com frequência maior que uma vez por mês.

Se você aplicar mais **Mircera**[®] do que deveria, entre em contato com seu médico, pois pode ser necessário realizar alguns exames de sangue e interromper seu tratamento.

Se você esquecer uma dose de **Mircera**[®], aplique a dose perdida assim que se lembrar e fale com seu médico sobre quando usar as doses seguintes.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Mircera[®] pode provocar efeitos colaterais.

Um efeito colateral comum (que ocorre em menos de um a cada dez pacientes) é a elevação da pressão arterial.

Efeitos colaterais incomuns (que ocorrem em menos de um a cada 100 pacientes) são trombozes de acesso vascular (trombos de sangue em seu acesso de diálise).

Efeitos colaterais raros (menos de 1 a cada 1.000 pacientes) são:

- reação cutânea, com pele avermelhada e que pode incluir manchas ou vergões;
- reação alérgica intensa, que pode provocar chiado no peito ou dificuldade para respirar. Pode também provocar inchaço da língua, da face, da garganta, em torno do local da injeção ou ainda sensação de cabeça leve e desmaio. Se você apresentar esses sintomas, entre em contato com seu médico imediatamente para receber tratamento;
- pressão arterial muito elevada, que pode resultar em dor de cabeça, especialmente súbita, latejante, tipo enxaqueca, confusão mental, distúrbios da fala, desmaios ou convulsões. Se você apresentar esses sintomas, entre em contato com seu médico imediatamente para receber tratamento.

Durante estudos clínicos, os pacientes apresentaram uma discreta redução do número de plaquetas. Alguns pacientes ficaram com número de plaquetas abaixo do valor considerado normal. Devido à possibilidade de ocorrência desse efeito colateral, seu médico fará uma verificação rotineira do número de plaquetas.

Em caso de alguma reação adversa, informe ao seu médico.

Atenção: este é um medicamento novo, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nesse caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A variação da quantidade do medicamento **Mircera[®]** no sangue pode ser ampla. A superdosagem pode resultar em um efeito exagerado, por exemplo, aumento excessivo de hemoglobina. Em caso de níveis excessivos de hemoglobina, **Mircera[®]** deve ser temporariamente interrompido e pode ser necessária a retirada de uma quantidade de sangue pela veia (flebotomia), com o objetivo de diminuir a concentração de hemoglobina no sangue. Informe imediatamente seu médico caso ocorra superdosagem.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conserve sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congele.

Mantenha a seringa preenchida dentro do cartucho para proteger da luz.

Você pode retirar as seringas preenchidas de **Mircera**[®] do refrigerador e guardar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) durante um mês e em apenas uma ocasião. Depois de retirado do refrigerador, você deve usá-lo dentro do período de um mês.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mircera[®] é um ativador contínuo de receptor de eritropoietina de síntese química. Betaepoetina-metoxipolietilenoglicol difere da eritropoietina pela integração de uma ponte amido entre o grupo amino terminal-N ou o grupo ϵ -amino da lisina, predominantemente Lys⁵² e Lys⁴⁵ e ácido metoxipolietilenoglicol butanoico. Isso resulta em peso molecular de aproximadamente 60.000 dáltons para betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, sendo que a molécula PEG tem peso molecular de, aproximadamente, 30.000 dáltons.

Em contraste com a eritropoietina, **Mircera**[®] apresenta uma atividade diferente sobre o receptor, caracterizada por associação mais lenta e dissociação mais rápida do receptor, uma atividade específica reduzida *in vitro* e uma atividade aumentada *in vivo*, bem como uma meia-vida aumentada. Essas propriedades farmacológicas diferenciais são relevantes para se conseguir um esquema de administração mensal com **Mircera**[®] nos pacientes.

Mecanismo de ação

Mircera[®] estimula a eritropoiese pela interação com o receptor de eritropoietina nas células precursoras na medula óssea. Como fator de crescimento primário para o desenvolvimento eritroide, o hormônio natural eritropoietina é produzido no rim e liberado na corrente sanguínea em resposta à hipóxia. Em resposta à hipóxia, o hormônio natural eritropoietina interage com as células precursoras eritroides, aumentando a produção de hemácias.

Farmacocinética

Nos pacientes, propriedades farmacocinéticas e farmacológicas permitem a administração mensal de **Mircera**[®], devido à meia-vida de eliminação prolongada. A meia-vida de eliminação depois da administração IV de **Mircera**[®] é de 15 a 20 vezes mais prolongada em comparação à eritropoietina humana recombinante.

A farmacocinética de **Mircera**[®] foi estudada em voluntários saudáveis e pacientes anêmicos com doença renal crônica (DRC), incluindo pacientes submetidos ou não à diálise.

Em pacientes com DRC, o *clearance* e o volume de distribuição da betaepoetina-metoxipolietilenoglicol não foram doses dependentes.

Em pacientes com DRC, a farmacocinética de **Mircera**[®] foi estudada depois da primeira dose e depois de administrações na semana 9 e na semana 19 ou 21. A múltipla administração não teve nenhum efeito sobre o *clearance*, o volume de distribuição ou a biodisponibilidade da betaepoetina-metoxipolietilenoglicol. Depois da administração a cada quatro semanas em pacientes com DRC, não houve acúmulo significativo de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, como demonstrado por razão de acúmulo de 1,03. Depois da administração a cada duas semanas, a razão de acúmulo foi de 1,12.

Uma comparação entre concentrações séricas de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol medidas antes e depois da hemodiálise em 41 pacientes com DRC mostrou que a hemodiálise não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética da betaepoetina-metoxipolietilenoglicol.

Uma análise em 126 pacientes com DRC não mostrou nenhuma diferença farmacocinética entre pacientes em diálise e pacientes não submetidos à diálise.

Os resultados de um estudo em 42 voluntários saudáveis indicaram que o local de injeção subcutânea (abdome, braço ou coxa) não tem nenhum efeito clinicamente relevante sobre farmacocinética, farmacodinâmica ou tolerabilidade local de **Mircera**[®]. Com base nesses resultados, os três locais são considerados adequados para injeção subcutânea de **Mircera**[®].

Absorção após administração subcutânea

Depois da administração SC em pacientes com DRC, as concentrações séricas máximas de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol foram observadas após 72 horas (valor mediano).

A biodisponibilidade absoluta de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, depois da administração SC, foi de 62% e 54% em pacientes submetidos ou não à diálise, respectivamente.

Distribuição

Um estudo em 400 pacientes com DRC mostrou que o volume de distribuição de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol é de, aproximadamente, 5 litros.

Eliminação

Depois da administração IV em pacientes com DRC, o $t_{1/2}$ para betaepoetina-metoxipolietilenoglicol foi de 134 horas (ou 5,6 dias), e o *clearance* total sistêmico foi de 0,494 mL/h por kg. Depois da administração SC, a meia-vida terminal de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 139 horas (ou 5,8 dias) nos pacientes.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

A farmacocinética de **Mircera**[®], se comparada a indivíduos saudáveis, é similar em pacientes com insuficiência hepática grave.

Outras populações especiais

Análises populacionais avaliaram os potenciais efeitos das características demográficas sobre a farmacocinética de **Mircera**[®]. Resultados dessas análises mostraram que não são necessários ajustes da dose inicial para idade, sexo ou raça. Uma análise farmacocinética populacional também não mostrou nenhuma diferença farmacocinética entre pacientes submetidos ou não à diálise.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico de **Mircera**[®] não foi avaliado em estudos com animais a longo prazo. **Mircera**[®] não induziu uma resposta proliferativa em linhagens de células não hematológicas *in vitro*. Em estudo de toxicidade em ratos durante seis meses, nenhuma resposta proliferativa tumoral ou mitogênica inesperada foi observada em tecidos não hematológicos. Além disso, usando alguns tecidos humanos, a ligação de **Mircera**[®] *in vitro* foi observada apenas em células-alvo (células precursoras da medula óssea).

Comprometimento da fertilidade

Quando **Mircera**[®] foi administrado por via subcutânea em ratos machos e fêmeas, antes e durante o cruzamento, o desempenho reprodutivo, a fertilidade e os parâmetros de avaliação de esperma não foram afetados.

Teratogenicidade

Estudos em animais de laboratório não mostraram nenhum efeito prejudicial de **Mircera**[®] sobre gravidez, desenvolvimento embrionário / fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo randomizado controlado, incluindo pacientes com DRC não submetidos à diálise, **Mircera**[®] atingiu correção de anemia em 97,5% dos pacientes. Durante as primeiras oito semanas de tratamento, a proporção de pacientes que apresentaram nível de hemoglobina maior que 13 g/dl foi de 11,4% no grupo **Mircera**[®] e 34% no braço comparativo ativo.¹ Em estudo controlado randomizado em pacientes com DRC submetidos à diálise, 93,3% dos pacientes conseguiram atingir a correção da anemia com **Mircera**[®].²

Quatro estudos controlados randomizados foram realizados em pacientes submetidos à diálise em tratamento com darbepoetina ou epoetina. Os pacientes foram randomizados para permanecer com seu tratamento corrente ou trocar para **Mircera**[®] para atingir níveis estáveis de hemoglobina. No período de avaliação (semana 29 a 36), o nível médio e mediano de hemoglobina em pacientes tratados com **Mircera**[®] foi virtualmente idêntico ao nível basal de hemoglobina.^{3,4,5,6}

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report – BA16738. An open-label, randomized, multi-center, parallel group study to demonstrate correction of anemia using subcutaneous injections of RO0503821 in patients with chronic kidney disease who are not on dialysis. Research Report 1021286 / March, 2006.
2. Clinical Study Report – BA16736. An open-label, randomized, multi-center, parallel group study to demonstrate correction of anemia using intravenous injections of RO0503821 in patients with chronic kidney disease who are on dialysis. Research Report 1015889 / March, 2006.
3. Clinical Study Report – BA16739. A randomized, controlled, open-label, multi-center, parallel-group study to demonstrate the efficacy and safety of RO0503821 when administered intravenously for the maintenance treatment of anemia in patients with chronic kidney disease who are on dialysis. Research Report No. 1020347 / March, 2006.
4. Clinical Study Report – BA16740. A randomized, controlled, open-label, multi-center, parallel-group study to demonstrate the efficacy and safety of RO0503821 when administered subcutaneously for the maintenance treatment of anemia in patients with chronic kidney disease who are on dialysis. Research Report No. 1018862 / March, 2006.
5. Clinical Study Report – BA17283. A randomized, controlled, open-label, multi-center, parallel-group study to demonstrate the efficacy and safety of RO0503821 when administered intravenously for the maintenance treatment of anemia in patients with chronic kidney disease who are on dialysis. Research Report No. 1019359 / March, 2006.
6. Clinical Study Report – BA17284. A randomized, controlled, open-label, multi-center, parallel-group study to demonstrate the efficacy and safety of RO0503821 when administered with pre-filled syringes for the maintenance treatment of anemia in patients with chronic kidney disease who are on dialysis. Research Report No. 1020388 / March, 2006.

3. INDICAÇÕES

Mircera[®] é indicado para tratamento de anemia associada à doença renal crônica incluindo pacientes em diálise e pacientes não submetidos à diálise.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mircera[®] é contraindicado a pacientes com:

- hipertensão não controlada;
- hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a algum dos excipientes.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Mircera[®] deve ser administrado por via subcutânea ou intravenosa.

Cuidados de conservação

Conserve sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congele.

Mantenha a seringa preenchida dentro do cartucho para proteger da luz.

O paciente pode retirar as seringas preenchidas de **Mircera[®]** do refrigerador e guardar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) durante um mês e em apenas uma ocasião. Depois de retirado do refrigerador, **Mircera[®]** deve ser usado dentro do período de um mês.

Modo de usar

Mircera[®] não deve ser misturado com outros produtos.

Mircera[®] é um produto estéril, mas sem conservantes. Não aplique mais que uma dose por seringa preenchida. Qualquer produto restante não utilizado deve ser desprezado.

Apenas soluções translúcidas, incolores a levemente amareladas e livres de partículas visíveis devem ser injetadas.

Não agite.

Deixe o produto atingir a temperatura ambiente antes de injetar.

6. POSOLOGIA

Dose padrão

Mircera[®] é administrado com menos frequência que outros agentes estimulantes da eritropoiese (ESAs), devido à meia-vida de eliminação mais prolongada.

O tratamento com **Mircera[®]** precisa ser iniciado sob supervisão de um profissional da saúde.

Tratamento de pacientes anêmicos com doença renal crônica

A solução pode ser administrada por via subcutânea (SC) ou intravenosa (IV), de acordo com a preferência clínica.

Mircera[®] pode ser injetado por via subcutânea, no abdome, no braço ou na coxa. Os três locais são igualmente adequados para injeção subcutânea de **Mircera[®]**.

Recomenda-se que a hemoglobina seja monitorada a cada duas semanas, até que esteja estabilizada e regular a partir de então. O objetivo do tratamento é manter a hemoglobina dos pacientes acima de 11 g/dL e abaixo de 13 g/dL, preferencialmente entre 11 e 12 g/dL. Ajustes da dose de **Mircera[®]**, com o objetivo de manter os níveis de hemoglobina dentro desses valores, estão recomendados a seguir.

Pacientes atualmente não tratados com Agente Estimulante de Eritropoiese:

A dose inicial recomendada de **Mircera**[®] é de 0,6 microgramas/kg de peso, administrada a cada duas semanas, em dose única IV ou SC, para aumentar a hemoglobina a um valor acima de 11 g/dL (6,83 mmol/L).

Recomenda-se que a hemoglobina dos pacientes esteja acima de 11 g/dL e abaixo de 13 g/dL, preferencialmente entre 11 e 12 g/dL. A dose de **Mircera**[®] pode ser aumentada em aproximadamente 25% a 50% da dose anterior, se a elevação de hemoglobina for menor que 1,0 g/dL (0,621 mmol/L) em um mês. Elevações posteriores de aproximadamente 25% a 50% podem ser feitas em intervalos mensais, até que o nível de hemoglobina almejado do indivíduo seja obtido.

Se o ritmo de aumento da hemoglobina for maior que 2 g/dL (1,24 mmol/L) em um mês, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25% a 50%. Se o nível de hemoglobina exceder 13 g/dL (8,07 mmol/L), a terapia deve ser interrompida até que o nível de hemoglobina fique abaixo de 13 g/dL, e depois reiniciada com aproximadamente 50% da dose previamente administrada.

Após a interrupção da dose, espera-se uma diminuição da hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dL por semana.

Ajustes de dose não devem ser feitos com frequência maior que uma vez por mês.

Pacientes em tratamento com Agente Estimulante de Eritropoiese:

Pacientes em tratamento com eritropoietina podem trocar para **Mircera**[®] administrado uma vez por mês ou, se desejado, a cada duas semanas, em dose única IV ou SC. A dose inicial de **Mircera**[®] é baseada na dose semanal previamente administrada de alfadarbepoetina ou epoetina no momento da substituição, como descrito nas *Tabelas 1 e 2*, a seguir. A primeira injeção de **Mircera**[®] deve ser administrada no dia agendado para a aplicação da dose seguinte de alfadarbepoetina ou epoetina.

Tabela 1. Troca de epoetina

Dose semanal prévia de epoetina (unidade/semana)	Dose de Mircera [®]	
	Uma vez por mês (mcg/mês)	Uma vez a cada duas semanas (mcg a cada duas semanas)
< 8000	120	60
8000-16000	200	100
>16000	360	180

Tabela 2. Troca de alfadarbepoetina

Dose semanal prévia de alfadarbepoetina (mcg/semana)	Dose de Mircera [®]	
	Uma vez por mês (mcg/mês)	Uma vez a cada duas semanas (mcg a cada duas semanas)
< 40	120	60
40-80	200	100
> 80	360	180

Recomenda-se que a hemoglobina dos pacientes esteja acima de 11 g/dL e abaixo de 13 g/dL, preferencialmente entre 11 e 12 g/dL. Se for necessário um ajuste da dose para manter a concentração de hemoglobina almejada acima de 11 g/dL (6,83 mmol/L), a dose mensal pode ser ajustada em aproximadamente 25%.

Se o aumento da hemoglobina for maior que 2 g/dL (1,24 mmol/L) em um mês, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25% a 50%. Se o nível de hemoglobina exceder 13 g/dL (8,07 mmol/L), a terapia deve ser interrompida até que o nível de hemoglobina fique abaixo de 13 g/dL e depois reiniciada, com aproximadamente 50% da dose previamente administrada.

Após a interrupção da dose, espera-se uma diminuição da hemoglobina de aproximadamente 0,35 g/dL por semana.

Os ajustes da dose não devem ser feitos com frequência maior que uma vez por mês.

Interrupção de tratamento

O tratamento com **Mircera**[®] é normalmente prolongado. No entanto, pode ser interrompido a qualquer momento, se necessário.

Dose perdida

Se uma dose de **Mircera**[®] for perdida, ela deve ser administrada o mais rapidamente possível, e a administração de **Mircera**[®] deve ser reiniciada na frequência de administração prescrita.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com 65 anos de idade ou mais (vide item *Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco*).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste na dose inicial nem nas regras de modificação de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência hepática (vide item *Farmacocinética em populações especiais*).

7. ADVERTÊNCIAS

Terapia suplementar com ferro é recomendada para todos os pacientes com valores de ferritina sérica abaixo de 100 µg/L ou cuja saturação de transferrina esteja abaixo de 20%. Para garantir eritropoiese efetiva, a reserva de ferro deve ser avaliada para todos os pacientes antes e durante o tratamento.

Ausência de efeito: as razões mais comuns para resposta incompleta aos ESAs são: deficiência de ferro e distúrbios inflamatórios. As seguintes condições podem também comprometer a eficácia da terapia com ESAs: perda crônica de sangue, fibrose de medula óssea, sobrecarga grave de alumínio devido ao tratamento da insuficiência renal, deficiências de ácido fólico ou vitamina B12 e hemólise. Se todas as condições mencionadas forem excluídas e o paciente tiver uma súbita redução de hemoglobina associada com reticulocitopenia e anticorpos antieritropoietina, deve ser considerado exame da medula óssea para o diagnóstico de aplasia pura de eritrócitos (Pure Red Cell Aplasia – PRCA). Se for feito diagnóstico de PRCA, a terapia com **Mircera[®] precisa ser interrompida, e os pacientes não devem trocar para outro ESA.**

PRCA: causada por anticorpos antieritropoietina, foi relatada em associação com ESAs. Foi demonstrado que esses anticorpos apresentam reação cruzada com todos os ESAs, e pacientes com anticorpos suspeitos ou confirmados para eritropoietina não devem trocar para **Mircera[®].**

Acompanhamento da pressão arterial: como com outros ESAs, a pressão arterial pode aumentar durante o tratamento da anemia com **Mircera[®]. A pressão arterial deve ser adequadamente controlada antes, no início e durante o tratamento com **Mircera**[®]. Se a pressão arterial for difícil de ser controlada por tratamento medicamentoso ou medidas dietéticas, a dose de **Mircera**[®] deve ser reduzida ou suspensa (vide item *Posologia*).**

Efeito sobre o crescimento tumoral: Mircera[®], como outros ESAs, é um fator de crescimento que estimula primariamente a produção de hemácias. Receptores de eritropoietina podem ser expressos na superfície de diversas células tumorais. Como com todos os fatores de crescimento, existe uma preocupação de que ESAs possam estimular o crescimento de algum tipo de doença maligna. Estudos clínicos controlados em que epoetinas foram administradas em pacientes com diversos cânceres, incluindo cânceres de cabeça e pescoço e de mama, mostraram excesso inexplicado de mortalidade.

A segurança e a eficácia da terapia com Mircera[®] não foram estabelecidas em pacientes com hemoglobinopatias, convulsões ou com nível de plaquetas maior que $500 \times 10^9/L$. Portanto, deve-se ter cuidado com esses pacientes.

Plaquetopenia: durante o tratamento com Mircera[®], foi observada discreta redução no número de plaquetas, contudo, permanecendo dentro do intervalo normal. Uma contagem plaquetária abaixo de $100 \times 10^9/L$ foi observada em 7,5% dos pacientes tratados com Mircera[®] e em 4,4% dos pacientes tratados com outros ESAs. Dessa maneira, recomenda-se o monitoramento mensal do número de plaquetas nos pacientes que usam Mircera[®]

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem dados adequados sobre o uso de Mircera[®] em gestantes.

Estudos em animais de laboratório não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário / fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

Deve-se ter cuidado ao prescrever Mircera[®] a gestantes.

Não se sabe se a betaepoetina-metoxipolietilenoglicol é excretada no leite humano. Um estudo em animais de laboratório mostrou excreção de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol no leite materno. Uma decisão sobre continuar ou interromper o aleitamento materno ou continuar ou interromper a terapia com Mircera[®] deve ser adotada considerando o benefício do aleitamento materno para a criança e o benefício da terapia com Mircera[®] para a mãe.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, esses efeitos não são esperados com base no mecanismo de ação e o perfil de segurança conhecido de Mircera[®].

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Crianças

Mircera[®] não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade, pois não foram realizados estudos de segurança e eficácia para essa faixa etária.

Idosos

Dos 1.789 pacientes com DRC tratados com Mircera[®] em estudos clínicos Fase II e Fase III, 24% tinham de 65 a 74 anos, enquanto 20% tinham 75 anos ou mais. Com base em análises populacionais, não é necessário nenhum ajuste da dose inicial em pacientes com 65 anos ou mais.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética de Mircera[®], se comparada a indivíduos saudáveis, é similar em pacientes com insuficiência hepática grave.

Não é necessário ajuste na dose inicial nem nas regras de modificação de dose em pacientes com qualquer grau de insuficiência hepática.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interação. Os resultados clínicos não indicam nenhuma interação de **Mircera**[®] com outros medicamentos. O efeito de outras drogas sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de **Mircera**[®] foi explorado usando uma abordagem de análise populacional. Não houve nenhuma indicação de efeito de medicações concomitantes sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de **Mircera**[®].

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Estudos clínicos

A base de dados de segurança para **Mircera**[®] dos estudos clínicos controlados compreendeu 2.737 pacientes com DRC, em que 1.789 foram tratados com **Mircera**[®] e 948 com um agente ESA.

Com base nos resultados de 1.789 pacientes, espera-se que, aproximadamente, 6% dos pacientes tratados com **Mircera**[®] apresentem reações adversas a medicamentos (RAM). A reação adversa mais frequente foi hipertensão (comum).

As seguintes classes são usadas para descrever a frequência de reações adversas a medicamentos atribuídas ao tratamento com **Mircera**[®] em estudos clínicos controlados: comuns ($\geq 1 / 100$ e $< 1 / 10$), incomuns ($\geq 1 / 1.000$ e $< 1 / 100$) e raras ($\geq 1 / 10.000$ e $< 1 / 1.000$).

Tabela 3: Reações adversas a medicamentos atribuídas ao tratamento com **Mircera[®] em estudos clínicos controlados incluindo pacientes com DRC.**

Classe	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios vasculares	Comum	Hipertensão
Lesões (traumas), envenenamentos e complicações de procedimentos (administração)	Incomum	Trombose de acesso vascular
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum	Dor de cabeça
Distúrbios do sistema imune	Rara	Hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Rara	Encefalopatia hipertensiva
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Rara	Erupção (maculopapular, grave)

Todos os outros eventos atribuídos a **Mircera**[®] foram relatados com frequência rara e foram, na maioria, de intensidade leve a moderada. Esses eventos foram compatíveis com comorbidades conhecidas na população.

Alterações laboratoriais

Durante o tratamento com **Mircera**[®], foi observada discreta redução de número de plaquetas, permanecendo dentro do intervalo normal.

Uma contagem plaquetária abaixo de $100 \times 10^9/L$ foi observada em 7,5% dos pacientes tratados com **Mircera**[®] e em 4,4% dos pacientes tratados com outros ESAs. Dessa maneira, recomenda-se o monitoramento mensal do número de plaquetas nos pacientes em uso de **Mircera**[®].

Pós-comercialização

As informações de segurança coletadas durante a experiência pós-comercialização refletem o perfil de eventos adversos esperados nessas populações e o perfil de RAM de

betaepoetina-metoxipolietilenoglicol (vide itens *Advertências, Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco e Reações adversas a medicamentos*).

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nesse caso, informe ao seu médico.

11. SUPERDOSE

O intervalo terapêutico de **Mircera**[®] é amplo, e a resposta individual à terapia precisa ser considerada quando é introduzido o tratamento com **Mircera**[®]. A superdosagem pode resultar em manifestações de efeito farmacodinâmico exagerado, por exemplo, eritropoiese excessiva. Em caso de níveis excessivos de hemoglobina, **Mircera**[®] deve ser temporariamente interrompido (idem item *Posologia*). Se clinicamente indicado, pode ser realizada flebotomia.

12. ARMAZENAGEM

Conservar **Mircera**[®] sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar.

Manter a seringa preenchida dentro do cartucho para proteger da luz.

O paciente pode retirar as seringas preenchidas de **Mircera**[®] do refrigerador e guardar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) durante um mês e em apenas uma ocasião. Depois de retirado do refrigerador, **Mircera**[®] deve ser usado dentro do período de um mês.

Este medicamento não deve ser utilizado após a data de validade indicada na embalagem.

MS –1.0100.0654

Farm. resp.: Guilherme N. Ferreira – CRF-RJ nº 4288

Mircera[®] seringa preenchida

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça

por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Embalado por Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Ravensburg, Alemanha

ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

N^o do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

CDS 4.0D