

Mircera[®]**Roche****betaeopetina-metoxipolietilenoglicol****Ativadores contínuos dos receptores de eritropoietina****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** Mircera[®]**Nome genérico:** betaeopetina-metoxipolietilenoglicol**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável

Caixa com 1 seringa preenchida de 0,3 mL contendo 50, 75, 100 ou 200 µg de betaeopetina-metoxipolietilenoglicol.

VIA SUBCUTÂNEA OU INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Princípio ativo:** betaeopetina-metoxipolietilenoglicolCada seringa-preenchida de 0,3 mL de **Mircera[®]** contém:**Mircera[®]** 50 µg

Betaeopetina-metoxipolietilenoglicol50 µg

Mircera[®] 75 µg

Betaeopetina-metoxipolietilenoglicol75 µg

Mircera[®] 100 µg

Betaeopetina-metoxipolietilenoglicol100 µg

Mircera[®] 200 µg

Betaeopetina-metoxipolietilenoglicol200 µg

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, betaeopetina-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. Isto resulta em uma molécula de peso molecular aproximado de 60 kDa. A concentração da dose em µg indica a quantidade do componente protéico da molécula de betaeopetina-metoxipolietilenoglicol, sem considerar a glicosilação.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Mircera[®]** é indicado para tratamento de anemia associada à doença renal crônica (DRC), incluindo pacientes em diálise e pacientes não submetidos à diálise.**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em dois estudos randomizados controlados (BA16738 e NH20052), incluindo pacientes com DRC não submetidos à diálise, **Mircera[®]** atingiu correção de anemia em 97,5% e 94,1% dos pacientes, respectivamente. Durante as primeiras oito semanas de tratamento, a proporção de pacientes que apresentaram um nível de hemoglobina maior que 13 g/dL foi de 11,4% no grupo **Mircera[®]** e 34%⁽¹⁾ no grupo de alfadarbepoetina no estudo BA16738, enquanto que a proporção correspondente de pacientes que apresentaram nível de hemoglobina maior que 12

g/dL foi de 25,8% no grupo de **Mircera**[®] e 47,7% no grupo de alfadarbepoetina no estudo NH20052.⁽⁸⁾ Em um 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 alfadarbepoetina ou epoetina. Os pacientes foram randomizados para permanecer com seu tratamento em andamento 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)

Em um estudo controlado, aberto, multicêntrico, 490 pacientes (245 por braço de estudo) foram randomizados para comparar a eficácia e segurança de **Mircera**[®] com alfadarbepoetina no tratamento de manutenção da anemia em pacientes com DRC submetidos à diálise.⁽⁷⁾

A proporção de respondedores foi significativamente maior em pacientes tratados com **Mircera**[®] uma vez por mês do que com alfadarbepoetina uma vez por mês ($p < 0,0001$). Dos 245 pacientes de cada grupo, 157 (64,1%) do grupo de **Mircera**[®] foram respondedores comparados aos 99 (40,4%) do grupo da alfadarbepoetina. A resposta foi definida como pacientes com uma média de Hb > 10,5 g/dL e uma média de redução em relação ao nível basal individual não excedendo 1,0 g/dL durante o período de avaliação.

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.
7. Clinical Study Report BH17847, A randomized, controlled, open-label, multi-center parallel-group study to compare the efficacy and safety of RO0503821 with that of darbepoetin alfa administered intravenously at extended dosing intervals for the maintenance treatment of anemia in patients with chronic kidney disease who are on hemodialysis. Report No. 1031953. / May 2009.
8. Clinical Study Report NH20052, An open-label, randomized, multicenter, parallel-group study to demonstrate correction of anemia using once every four weeks subcutaneous injections of RO0503821 in patients with chronic kidney disease who are not on dialysis / 1036267.

3. 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

butanóico. Isto resulta em peso molecular de aproximadamente 60.000 dáltons para betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, sendo que a molécula PEG tem peso molecular aproximado de 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 possibilitar a administração mensal de **Mircera**[®].

Mecanismo de ação

Mircera[®] estimula a eritropoiese pela interação com o receptor de eritropoietina nas células precursoras na medula óssea. Como o 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.

Após a administração de uma dose única de **Mircera**[®] em pacientes com DRC, o início do aumento do nível da hemoglobina (definido como um aumento de 0,4 g/dL a partir do basal) foi observado de 7 a 15 dias após a primeira dose de **Mircera**[®].

Farmacocinética

Nos pacientes, as 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 do que a da eritropoietina humana recombinante.

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

Em pacientes com DRC, a depuração e o volume de distribuição da betaepoetina-metoxipolietilenoglicol não foram dose-dependentes.

Em pacientes com DRC, a farmacocinética do **Mircera**[®] foi estudada depois da primeira dose e depois de administrações na semana 9 e na semana 19 ou 21. A administração de doses múltiplas não teve nenhum efeito sobre a depuração, o volume de distribuição ou a biodisponibilidade da betaepoetina-metoxipolietilenoglicol.

Depois da administração a cada 4 semanas em pacientes com DRC, não houve acúmulo significativo de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol, como demonstrado por uma 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, dosadas 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 mostrou que não há diferença farmacocinética entre pacientes em diálise e pacientes não submetidos à diálise.

Os resultados de um estudo em 42 voluntários sadios 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 a pacientes com DRC, as concentrações séricas máximas de betaepoetina-metoxipolietilenoglicol foram observadas após 72 horas (valor mediano) em pacientes em diálise e após 95 horas em pacientes não submetidos à diálise.

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, $t_{1/2}$ para betaepoetina-metoxipolietilenoglicol foi de 134 horas (ou 5,6 dias) e a depuração total sistêmica 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 nos pacientes em diálise e 142 horas em pacientes não submetidos à diálise.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência hepática

A farmacocinética de **Mircera**[®] é semelhante em pacientes com insuficiência hepática grave e indivíduos saudáveis (vide item “Posologia e modo de usar”).

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 mostrou nenhuma diferença farmacocinética entre pacientes em diálise e não submetidos à diálise.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mircera[®] é contraindicado a pacientes com:

- Hipertensão não controlada.
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou algum dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 (agentes estimulantes da eritropoiese) 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 apresentar 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: aplasia pura de células vermelhas (PRCA) causada por anticorpos antieritropoietina, foi relatada em associação com ESAs, incluindo **Mircera**[®]. 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 de difícil controle por tratamento medicamentoso ou medidas dietéticas, a dose de **Mircera**[®] deve ser reduzida ou suspensa (vide item “Posologia e modo de usar”).

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 a pacientes com diversos tipos de câncer, incluindo os de cabeça e pescoço e de mama, mostraram um excesso não explicado de mortalidade.

A segurança e eficácia da terapia com **Mircera**[®] não foram estabelecidas em pacientes com hemoglobinopatias, convulsões ou com um nível de plaquetas maior do 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, permanecendo, no entanto, dentro do intervalo normal. Um número de plaquetas abaixo de $100 \times 10^9/L$ foi observado em 7,5% dos pacientes tratados com **Mircera**[®] e em 4,4% dos pacientes tratados com outros ESAs. Por isso, é recomendável o monitoramento mensal do número de plaquetas nos pacientes que usam **Mircera**[®].

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 nesta faixa etária.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, nenhum efeito é esperado com base no mecanismo de ação e o perfil de segurança conhecido de **Mircera**[®].

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B.

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas 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, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

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

Lactação

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 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.

Carcinogenicidade

O potencial carcinogênico em longo prazo de **Mircera**[®] não foi avaliado em estudos com animais. **Mircera**[®] não induziu uma resposta proliferativa em linhagens de células tumorais não-hematológicas *in vitro*. Em um 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 a 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.

6. 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 do **Mircera**[®] foi explorado usando uma abordagem de análise populacional. Não houve

nenhuma indicação de um efeito de medicações concomitantes sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica do **Mircera**[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Aspecto físico

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Mircera[®] deve ser administrado por via subcutânea (SC) ou intravenosa (IV).

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

Mircera[®] é um produto estéril, mas sem conservantes. Não aplique mais do que uma dose por seringa preenchida. A seringa preenchida é de uso único e deve ser descartada após o uso, mesmo que contenha produto restante não utilizado.

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

Deixe o produto atingir a temperatura ambiente antes de injetar.

Posologia

Dose padrão

Mircera[®] é administrado com menos frequência do 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 de 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, braço ou 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 depois disso, em intervalos regulares. 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 destes valores, estão recomendados a seguir.

Pacientes atualmente não tratados com um Agente Estimulante de Eritropoiese:

Pacientes não submetidos à diálise – a fim de se aumentar a hemoglobina a um valor acima de 11g/dL (6,83 mmol/L), a dose inicial recomendada é 1,2 mcg/kg de peso corporal administrada uma vez por mês como uma única injeção subcutânea. Alternativamente, uma dose inicial de 0,6 mcg/kg de peso corporal pode ser administrada uma vez a cada duas semanas através de uma única injeção IV ou SC.

Pacientes submetidos à diálise - a fim de se aumentar a hemoglobina a um valor acima de 11g/dL (6,83 mmol/L), a dose inicial recomendada de 0,6 mcg/kg por peso corporal pode ser administrada uma vez a cada duas semanas através de uma única injeção IV ou SC.

Recomenda-se 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 do 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 individual almejado 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.

Pacientes tratados uma vez a cada duas semanas com concentração de hemoglobina acima de 11g/dL (6,83 mmol/L) podem receber **Mircera**[®] administrado mensalmente, usando a dose igual a duas vezes a dose anterior administrada uma vez a cada duas semanas. Ajustes de dose não devem ser feitos com frequência maior que uma vez por mês.

Pacientes em tratamento com um Agente Estimulante de Eritropoiese:

Pacientes em tratamento com uma 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 (UI/semana)	Dose de Mircera [®]	
	Uma vez por mês (µg/mês)	Uma vez a cada duas semanas (µg a cada 2 semanas)
<8000	120	60
8000-16000	200	100
>16000	360	180

Tabela 2. Troca de alfadarbepoetina

Dose semanal prévia de alfadarbepoetina (µg/semana)	Dose de Mircera [®]	
	Uma vez por mês (µg/mês)	Uma vez a cada duas semanas (µg a cada 2 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.

Ajustes de 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 rápido possível e a administração de **Mircera**[®] deve ser reiniciada na frequência da administração prescrita.

Idosos

Dos 1789 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. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

A base de dados de segurança para **Mircera**[®] dos estudos clínicos controlados compreendeu 3042 pacientes com DRC, 1939 tratados com **Mircera**[®] e 1103, com um agente ESA.

Com base nos resultados de 1939 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 ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$).

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 Rara	Dor de cabeça Encefalopatia hipertensiva
Distúrbios do sistema imune	Rara	Hipersensibilidade
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.

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

Pós-comercialização

Foi relatada aplasia pura de células vermelhas mediada por anticorpos neutralizantes anti-eritropoietina, associados ao tratamento com **Mircera**[®]. Excetuando-se isso, as informações de segurança coletadas durante a experiência pós-comercialização refletem o perfil de eventos adversos esperados nestas populações e o perfil de RAM de **Mircera**[®] (vide itens “Advertências e precauções” e “Reações adversas – Estudos clínicos”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O intervalo terapêutico do **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 um efeito farmacodinâmico exagerado como, por exemplo, eritropoiese excessiva. Em caso de níveis excessivos de hemoglobina, **Mircera**[®] deve ser temporariamente interrompido (vide item “Posologia e modo de usar”). Se clinicamente indicado, pode ser realizada flebotomia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0654

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ n° 4288

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, 2020 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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/08/11.

CDS 7.0A_Prof

