



### 5.11 實驗室監視

為確保達到有效的紅血球生成作用，所有的患者在治療前與治療期間都應評估其鐵質狀態。對血清儲鐵蛋白值（ferritin）低於100微克/公升或血清運鐵蛋白飽和度（transferrin saturation）低於20%的患者建議接受補充鐵質治療。在使用Mircera治療期間，應每兩週監測一次血紅素，直到血紅素值穩定在10與12 g/dL之間，且Mircera的維持劑量也確立為止。之後應至少每月進行一次血紅素監測。如果患者必須調整劑量，或是從另一種ESA改成使用Mircera，應每兩週監測一次血紅素，直到血紅素值達到穩定狀態為止【*參見劑量與用法（2.1）*】。

### 6. 不良反應

下列嚴重不良反應在本仿單的其它段落中有更為詳盡的討論：

- 死亡、嚴重心血管事件及血栓栓塞事件的病例有增加的現象【*參見警語和注意事項（5.1）*】。
- 死亡及（或）腫瘤惡化的病例有增加的現象【*參見警語和注意事項（5.2）*】。
- 高血壓【*參見警語和注意事項（5.3）*】
- 癲癇發作【*參見警語和注意事項（5.4）*】
- 單純紅血球再生不良【*參見警語和注意事項（5.5）*】

最常見於報告的不良反應為高血壓【*參見警語和注意事項（5.3）*】、腹瀉、鼻咽炎、頭痛、以及上呼吸道感染。在Mircera的臨床研究中，最常導致停止治療的不良反應為：高血壓、冠狀動脈疾病、貧血、同時停止其它的慢性腎衰竭治療以及敗血性休克。

### 6.1 臨床試驗的經驗

下列數據乃是2737位患者使用Mircera治療的結果，包括1451位治療6個月的患者，以及1144位治療超過一年的患者。Mircera的研究主要為活性藥物對照研究（1789位接受Mircera治療，948位接受它種ESA治療）和長期追蹤研究。研究的對象為18至92歲的患者，其中有58%為男性，白種人、黑人（包括非裔美國人）、亞洲人及西班牙裔人的比例分別為73%、20%、5%及9%。約有85%的患者正在接受透析治療。大部份的患者都是採用每兩週或每四週皮下或靜脈注射一劑的投藥方式接受Mircera的治療。由於臨床試驗的進行條件有極大的差異，因此，Mircera之臨床研究中所觀察到的不良反應發生率並不能直接和其它藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映實務中所觀察到的發生率。

在見於報告的不良反應中，有些通常都和慢性腎衰竭有關，或是已被認為透析的併發症，並不一定可歸因於Mircera的治療。在使用Mircera治療與使用它種ESA治療的患者之間，不良反應的發生率並無任何重大差異。

表3摘列了使用Mircera治療之患者中最為常見的不良反應（≥5%）。

不良反應	使用Mircera治療的患者（n=1789）
<b>血管</b>	
高血壓	13%
低血壓	5%
<b>胃腸道</b>	
腹瀉	11%
嘔吐	6%
便秘	5%
<b>感染與寄生蟲侵染</b>	
鼻咽炎	11%
上呼吸道感染	9%
尿道感染	5%
<b>神經系統</b>	
頭痛	9%
<b>肌肉骨骼與結締組織</b>	
肌肉痙攣	8%
背痛	6%
四肢疼痛	5%
<b>受傷、中毒及透析併發症</b>	
透析中低血壓	8%
動靜脈瘻管血栓	5%
動靜脈瘻管部位併發症	5%

<b>代謝與營養</b>	
體液過多	7%
<b>呼吸道、胸腔及縱膈</b>	
咳嗽	6%

在對照試驗中，接受Mircera治療與接受它種ESA治療的患者之間，除了嚴重胃腸道出血的發生率（分別為1.2%與0.2%）之外，其它嚴重不良反應的發生率（分別為38%與42%）並無任何重大差異。在接受Mircera治療與接受它種ESA治療的患者中，所有類型之嚴重出血性不良反應的發生率分別為5%與4%。

### 6.2 免疫反應（Immunogenicity）

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品也可能引起免疫反應。在上市後的使用經驗中，接受其它ESAs治療的患者曾有出現中性和紅血球生成素抗體並因而發生PRCA或嚴重貧血（併有或未併有其它血球減少現象）的報告【*參見警語和注意事項（5.5）*】。和皮下注射給藥相比較，採用靜脈途徑給藥或許可以降低出現Mircera抗體的風險。曾針對1789位在臨床研究中接受Mircera治療的患者，於治療前與治療期間以酵素連結免疫吸收分析法（ELISA）進行抗體檢測。結果並未在任何患者中發現有抗體的產生。抗體生成的發生率與分析法的敏感性和特異性有高度的關聯性。此外，在分析中所觀察到的抗體（包括中性和抗體）陽性發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析方法、樣品處理、採樣時間、併用藥物、以及潛在疾病。因此，將使用Mircera時出現抗體的發生率和使用其它ESAs時出現抗體的發生率進行比較，可能會導致令人誤解的結果。

### 6.3 上市後的使用經驗

在上市後使用經驗中，曾有發生與Mircera治療相關的中和性抗紅血球生成素抗體造成之單純紅血球再生不良（AEAB-PRCA）【*亦參見警語和注意事項（5.5）*】。曾有發生史蒂芬-強生症候群（stevens-Jahson syndrome）及毒性表皮溶解症（toxic epidermal necrolysis）之報告。

### 7. 藥物交互作用

目前尚未進行過任何正式的藥物／藥物交互作用研究。

## 8. 特定族群之使用

#### 8.1 懷孕分級：C

對大鼠和兔子於懷孕期間以皮下注射的方式投予Mircera之後，兩種物種在每三天投予一次50微克/公斤的劑量下都有骨骼畸形的現象。所觀察到的影響為有一隻大鼠胎兒因尾椎骨缺失而形成線狀尾巴，有一隻兔子胎兒因兩隻前腳的第一指沒有掌骨與趾骨而造成大拇指缺失，另有兔子胎兒則是出現第四和第五頸椎中心融合的現象。大鼠與兔子的胎兒都有呈劑量相關性的體重減輕現象。在每三天投予一次5微克/公斤及更高的劑量下，Mircera在母獸中的藥效學作用會更加擴大。對懷孕母鼠每週投予一次最高達50微克/公斤/劑之劑量的Mircera，並不會對懷孕參數、自然生產或仔鼠觀察結果造成不良的影響。F1代仔鼠在哺乳及剛斷奶期間有死亡率升高及生長速率明顯降低的現象。不過，在反射反應、身體和知能發展或生殖能力方面，各劑量組的F1代仔鼠中皆未發現任何明顯的影響。目前並無任何適當且控制良好的孕婦研究。只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用Mircera。

### 8.2 授乳母親

目前並不確定Mircera是否會分泌進入人類的乳汁。一項大鼠的研究顯示，Mircera會分泌進入母乳。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，因此，對授乳婦女投予Mircera時應謹慎。

### 8.3 兒童之使用

Mircera在兒童病患中的安全性與療效尚未獲得確立。

### 8.4 老年人之使用

Mircera之臨床研究所收錄的65歲（含）以上的受試者人數並不足以判定其治療反應是否不同於較年輕的受試者。其它臨床經驗之報告也未發現老年病患與較年輕的病患之間在治療反應方面有任何差異。一般而言，老年病患的劑量選擇時都應小心謹慎，通常都是從劑量範圍的下限開始給藥，因為老年病患較常併有肝功能、腎功能或心臟功能減退的問題，也較常併有其它疾病或同時接受其它藥物的治療。

### 9. 過量

Mircera使用過量時的預期表現主要為血紅素濃度過高及（或）快速上升所引發的徵兆與症狀，包括前文所論及的各種心血管事件【*參見警語和注意事項（5.1）與不良反應（6.1）*】。對Mircera使用過量的患者，應嚴密監視是否出現心血管事件及血液學方面的異常現象。紅血球增多症應視臨床需要以靜脈放血術即時加以控制。在Mircera使用過量所造成的影響解除之後，重新開始使用Mircera治療時應嚴密監視是否出現血紅素濃度快速上升的現象（每14天上升> 1 g/dL）。對出現過度造血反應的患者，應根據*劑量與用法（2.3）* 中的建議降低Mircera的劑量。

### 10. 產品說明

Mircera（甲氧基聚乙二醇紅血球生成素β，Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta）是一種不同於紅血球生成素（erythropoietin）的ESA，它是將紅血球生成素（erythropoietin）的N端胺基或8個lysine中任一胺基（主要為Lys52與Lys45）以化學鍵和甲氧基聚乙二醇（PEG）丁酸（約30,000 daltons）連結在一起。如此形成的總分子量約為60,000 daltons。Mircera為一無菌且不含防腐劑的靜脈注射或皮下注射用蛋白質溶液。預先充填針筒中的Mircera注射液是含磷酸鈉、硫酸鈉、甘露醇、甲磺胺酸與poloxamer 188的水溶液。此注射液為無色至略帶淡黃色的澄清溶液，且pH值為6.2 ± 0.2。賦形劑：L-methionine, Sodium sulphate anhydrous, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Mannitol, Poloxamer 188, Hydrochloric acid diluted, Sodium hydroxide diluted solution, Water for injection。

### 11. 臨床藥理學

#### 11.1 作用機制

Mircera是一種紅血球生成素接受體活化劑，其體內活性較紅血球生成素（erythropoietin）高，半衰期也較長。紅血球生成素（erythropoietin）乃是紅血球發育的主要增生因子，其生成部位為腎臟，並會因組織缺氧的刺激而釋出進入血流。在組織缺氧的刺激之下，紅血球生成素會和紅血球源祖細胞（progenitor cells）發生交互作用，從而提高紅血球的生成量。慢性腎衰竭（CRF）患者其紅血球生成素的製造會減少，而紅血球生成素不足即為貧血症狀的主要導因。

### 11.2 藥效學

對慢性腎衰竭患者投予單劑Mircera之後，可於初次投藥7至15天後觀察到血紅素開始上升（定義為較基準值升高> 0.4 g/dL）的現象【*參見劑量與用法（2.3）*】。

### 11.3 藥物動力學

針對併有慢性腎衰竭的貧血患者（包括接受透析治療及未接受透析治療的患者）研究Mircera的藥物動力學。根據群體分析的結果，Mircera的藥物動力學並不會因年齡、性別、種族或是否接受透析治療而有所改變。對正在進行腹膜透析的慢性腎衰竭患者靜脈注射投予0.4微克/公斤體重的Mircera之後發現，其最終半衰期為134 ± 65小時（平均值± SD），全身總清除率為0.49 ± 0.18 毫升/小時/公斤。對正在進行腹膜透析的慢性腎衰竭患者皮下注射投予0.8微克/公斤的Mircera之後，其最終半衰期為139 ± 67小時。Mircera皮下注射給藥後72小時（中位數）達到最高血清濃度。Mircera皮下注射給藥後的絕對生體可用率為62%。曾針對接受多次Mircera給藥的慢性腎衰竭患者研究投予第一劑後及第9週和第19或21週時的藥物動力學。結果顯示，多次給藥對Mircera的清除率、分佈體積或生體可用率皆無任何影響。根據針對各項臨床研究所進行的族群分析，以每四週一次的方式投予Mircera之後，並不會出現蓄積的現象。不過，以每2週一次的方式投予Mircera時，穩定狀態下的血中濃度會升高12%。一項針對41位患者比較血液透析前後之Mircera血清濃度的研究顯示，血液透析並不會改變本品的血清濃度。針對健康志願者所進行的研究顯示，皮下注射的部位（腹部、手臂或大腿）並不會對Mircera的藥物動力學表現或藥效學表現造成任何臨床上的重大影響。

### 12. 非臨床毒物學

#### 12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

**致癌性**

目前尚未在長期動物研究中評估過Mircera的致癌性。體外試驗顯示，Mircera在紅血球生成素受體陽性細胞株（HepG2與K562）或紅血球生成素受體陰性細胞株（RTH 12）中都不會引發增生反應。此外，在利用一組人類組織所進行的體外試驗中，Mircera的結合作用僅見於骨髓源祖細胞。

**致突變性**

目前尚未評估過Mircera的致突變性。

**生育力損害**

在交配前與交配期間對小鼠及母鼠皮下注射Mircera之後，生殖能力、生育力與精蟲評估參數均未受到影響。

### 13. 臨床試驗

有六個讓患者隨機接受Mircera或它種ESA治療的開放性多中心臨床試驗，以評估Mircera的療效性與安全性。其中兩個試驗針對原先未使用任何ESA治療的慢性腎衰竭貧血患者進行評估，其餘四個試驗則針對正在使用ESA治療慢性腎衰竭貧血的患者進行評估。在所有的研究中，患者都必須經過評估，確認其在進入試驗前處於臨床穩定狀態，並且沒有感染或發炎的跡象，判定的依據為病史與實驗室檢驗數據，包括C反應蛋白（研究1，CRP ≤ 15 毫克/公升；研究2至6，CRP ≤ 30毫克/公升）。在接受篩檢的患者中，因CRP值高於閾值而被排除的病患比例不超過3%。在這些臨床試驗中，投予ESAs的目標皆為達到特定的血紅素值（參見表4與表5）。

在血紅素值達到穩定狀態（12 g/dL）之後，Mircera的中位每月劑量為150微克（範圍為97微克至270微克）。目前未使用任何ESA治療的患者在試驗1中，未接受透析治療的患者經隨機分組後分別以Mircera或darbepoetin alfa治療28週。Mircera的起始劑量為每兩週一次皮下注射0.6微克/公斤，darbepoetin alfa的起始劑量則為每週一次皮下注射0.45微克/公斤。在試驗2中，接受透析治療的患者經隨機分組後分別以Mircera或它種ESA（Epoetin alfa或Epoetin beta）治療24週。Mircera的起始劑量為每兩週一次靜脈注射0.4微克/公斤，對照藥物的起始劑量則為按照該產品的仿單建議劑量每週靜脈注射三次。在這些試驗中，修正/評估階段期間，每兩週投予一次之Mircera的中位劑量為0.6微克/公斤。這兩個試驗的結果如表4所示。

表4 針對目前未使用任何ESA治療之患者所進行的臨床試驗

治療組（n）	達到治療目標*的病患比例（95%CI）	相對於基準值的平均血紅素變化值（g/dL）	紅血球輸注（%）
試驗1			
Mircera（n=162）	98（94, 99）	2.1	2.5
Darbepoetin alfa（n=162）	96（92, 99）	2.0	6.8
試驗2			
Mircera（n=135）	93（88, 97）	2.7	5.2
Epoetin alfa/beta（n=46）	91（79, 98）	2.6	4.3

\*治療目標：在未輸注紅血球的情況下，血紅素值至少上升1 g/dL，且至少達到11 g/dL；血紅素值應維持於11至13 g/dL的範圍內。

**目前正在使用它種ESA治療的患者**

有四個臨床試驗曾針對目前正在使用其它ESAs治療的患者評估Mircera維持血紅素濃度的能力。患者經隨機分組後分別接受每兩週投藥一次或每四週投藥一次之Mircera的治療，或是不改變劑量與療程繼續接受目前所使用之ESA的治療。Mircera的起始劑量係取決於患者之前所使用的ESA週劑量。如表5所示，以每兩週投藥一次或每四週投藥一次的Mircera進行治療可使血紅素濃度維持於目標血紅素值的範圍之內（10至13.5 g/dL）。

表5 針對正在使用它種ESA治療之患者所進行的臨床試驗

治療組（n）	平均血紅素基準值	評估期間的血紅素值（平均值）	治療組間的差異*，g/dL（95%或97.5% CI）
試驗3			
Mircera每2週靜脈注射一次（n=223）	12.0	11.9	0.0（-0.2, 0.2）
Mircera每4週靜脈注射一次（n=224）	11.9	11.9	0.1（-0.2, 0.3）
Epoetin alfa/beta 靜脈注射（n=226）	12.0	11.9	n/a
試驗4			
Mircera每2週皮下注射一次（n=190）	11.7	11.7	0.1（-0.1, 0.4）
Mircera每4週皮下注射一次（n=191）	11.6	11.5	-0.0（-0.3, 0.2）
Epoetin alfa/beta 皮下注射（n=191）	11.6	11.5	n/a

試驗5			
Mircera每2週靜脈注射一次（n=157）	12.0	12.1	0.2（-0.0, 0.4）
Darbepoetin alfa 靜脈注射（n=156）	11.9	11.8	n/a
試驗6			
Mircera每2週靜脈/皮下注射一次（n=68）	11.8	11.9	0.1（-0.1, 0.4）
Epoetin alfa/beta 靜脈/皮下注射（n=168）	11.9	11.8	0.1（-0.1, 0.4）

\*Mircera與對照藥物在評估期間的平均血紅素差異值；97.5% CI是針對兩個Mircera組和它種ESA相比較的試驗（試驗3與4），而95% CI則是針對其它試驗。n/a =不適用

## 14. 包裝規格/貯存與操作

#### 14.1 包裝規格

Mircera為單次使用預先充填針筒裝。預先充填針筒裝並附有一支27號1/2吋的針頭。為降低意外被針頭刺傷的風險，每支預先充填針筒上都裝有一個針頭護套，在處理針筒時，此護套可將針頭包覆其中。Mircera的現有包裝規格如下：

30 微克/0.3 毫升針筒裝	1
50 微克/0.3 毫升針筒裝	1
75 微克/0.3 毫升針筒裝	1
100 微克/0.3 毫升針筒裝	1
120 微克/0.3 毫升針筒裝	1
150 微克/0.3 毫升針筒裝	1
200 微克/0.3 毫升針筒裝	1
250 微克/0.3 毫升針筒裝	1

## 14.2 安定性及貯存

建議貯存溫度為2°至8°C（36°F至46°F）。切勿冷凍或振搖。請避免光照。必要時，預先充填針筒裝亦可存放於超過建議溫度（2°C至8°C）的溫度下，但最高不可超過25°C（77°F），且不可超過30天。

本藥限由醫師使用

2015年5月

CDS 8.0\_US 2007年11月

06.15-MIR-3B01

**預充針筒裝：**

美血樂針筒裝注射劑30微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000887號
美血樂針筒裝注射劑120微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000888號
美血樂針筒裝注射劑150微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000865號
美血樂針筒裝注射劑200微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000863號
美血樂針筒裝注射劑250微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000864號
製造廠：Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany	廠 址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

美血樂針筒裝注射劑50微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000868號
美血樂針筒裝注射劑75微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000867號
美血樂針筒裝注射劑100微克/0.3毫升	衛署菌疫輸字第000869號
製造廠：Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany	廠 址：Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
委託包裝廠(貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司	廠 址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司
地 址：台北市民生東路3段134號9樓
電 話：(02) 27153111

“MIRCERA”與“美血樂”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。