ЛП-N=(008664)-(РГ-RU) от 03.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эральфон, 30000 МЕ/0,75 мл (40000 МЕ/мл), раствор для внутривенного и подкожного введения.

Эральфон, 36000 МЕ/0,9 мл (40000 МЕ/мл), раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Эпоэтин альфа представляет собой очищенный гликопротеин, полученный с использованием клеток яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: эпоэтин альфа.

Эральфон, 30000 МЕ/0,75 мл (40000 МЕ/мл), раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц объемом 0,75 мл содержит 30000 МЕ эпоэтина альфа (эритропоэтина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Эральфон, 36000 МЕ/0,9 мл (40000 МЕ/мл), раствор для внутривенного и подкожного введения

Каждый шприц объемом 0,9 мл содержит 36000 МЕ эпоэтина альфа (эритропоэтина).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эральфон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Анемия у взрослых онкологических пациентов при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающих химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях).
- В рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа.
- Перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы) взрослым пациентам, не имеющим анемии или с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза.
- Симптоматическая анемия (уровень гемоглобина ≤ 10 г/дл) у взрослых пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами (МДС) с низким или промежуточным-1 уровнем риска, у которых наблюдается низкий уровень эритропоэтина в сыворотке (< 200 мЕд/мл).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Анемия у взрослых онкологических пациентов при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающих химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях)

Для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов препарат Эральфон вводится *подкожно*. Оптимальное содержание гемоглобина должно составлять 100–120 г/л у мужчин и женщин и не должно быть превышено.

Начальная доза для профилактики или лечения анемии должна составлять 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю подкожно. В качестве альтернативы начальная доза может составлять 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно.

Если после 4 недель лечения содержание гемоглобина повысилось не менее чем на 10 г/л или количество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40000 клеток/мкл выше исходного количества, доза препарата Эральфон остается прежней.

Если после 4 недель лечения повышение содержания гемоглобина составляет менее 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

с исходным количеством, в течение следующих 4 недель дозу увеличивают до 300 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю или до 60000 МЕ 1 раз в неделю.

Если после дополнительных 4 недель лечения при дозе препарата Эральфон 300 МЕ/кг 3 раза в неделю или 60000 МЕ 1 раз в неделю содержание гемоглобина повысилось не менее чем на 10 г/л или количество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40000 клеток/мкл, то сохраняют существующую дозу препарата Эральфон.

Если после 4 недель лечения в дозе 300 МЕ/кг массы тела или 60000 МЕ 1 раз в неделю содержание гемоглобина повышается менее чем на 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40000 клеток/мкл по сравнению с исходным количеством, лечение следует прекратить.

Следует избегать повышения гемоглобина более чем на 10 г/л за 2 недели или на 20 г/л в месяц, а также концентрации гемоглобина > 120 г/л. Если повышение гемоглобина составляет более 10 г/л за 2 недели или 20 г/л за месяц, или гемоглобин приближается к 120 г/л, то дозу препарата Эральфон следует снизить на 25–50 %, в зависимости от скорости повышения гемоглобина. Если гемоглобин превышает 120 г/л, то терапию следует приостановить до его снижения ниже 120 г/л, а затем возобновить терапию препаратом Эральфон – в дозе, на 25 % ниже предыдущей.

Терапия препаратом Эральфон должна продолжаться в течение 1 месяца после окончания курса химиотерапии.

В рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа

Рекомендуется использовать препарат *внутривенно*. Эпоэтин альфа следует вводить по окончании процедуры сбора крови.

Перед назначением препарата Эральфон следует учесть все противопоказания к сбору аутологичной крови.

При каждом посещении врача у пациента забирают порцию крови (если уровень гематокрита равен 33–39 % и/или уровень гемоглобина равен 100–130 г/л) и сохраняют для аутологичной трансфузии. Рекомендуемая доза препарата Эральфон – 600 МЕ/кг массы тела внутривенно 2 раза в неделю в течение 3 недель до операции.

Концентрацию ферритина сыворотки (или концентрацию сывороточного железа) необходимо определять у всех пациентов до начала и в процессе лечения препаратом Эральфон. При необходимости назначается дополнительный прием препаратов железа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При наличии анемии ее причина должна быть установлена до начала терапии препаратом Эральфон.

Перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы) взрослым пациентам, не имеющим анемии или с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза

Рекомендуется вводить препарат *подкожно* в дозе 600 МЕ/кг массы тела в неделю на протяжении 3 недель, предшествующих операции (21, 14 и 7 дни перед операцией), и в день операции. Если по медицинским показаниям необходимо сократить предоперационный период, препарат Эральфон можно назначать ежедневно в дозе 300 МЕ/кг массы тела в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. При содержании гемоглобина менее 130 г/л рекомендуется назначать препарат Эральфон в дозировке 300 МЕ/кг в день. Если содержание гемоглобина достигает 150 г/л и выше, применение эпоэтина альфа следует прекратить.

Лечение взрослых пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС) с низким или промежуточным-1 уровнем риска

Препарат Эральфон следует вводить в виде подкожной инъекции.

Препарат Эральфон следует вводить пациентам с симптоматической анемией (например, уровень гемоглобина ≤ 10 г/дл (6,2 ммоль/л)).

Рекомендуемая начальная доза препарата Эральфон составляет 450 МЕ/кг (максимальная суммарная доза составляет 40000 МЕ) подкожно один раз в неделю с интервалом между дозами не менее 5 дней.

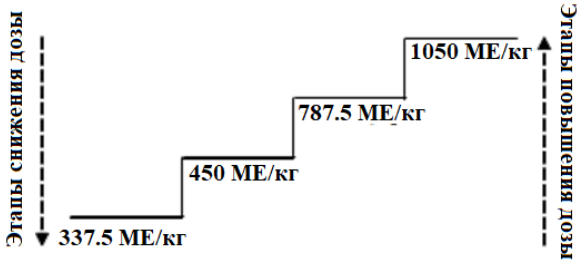
При необходимости следует провести коррекцию дозы для поддержания гемоглобина на требуемом уровне от 10 до 12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л). Рекомендуется оценить исходный эритроидный ответ через 8–12 недель после начала лечения. Повышение и снижение дозы следует проводить поэтапно по схеме дозирования (см. диаграмму ниже). Следует избегать устойчивого уровня гемоглобина, превышающего 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

Повышение дозы: не следует превышать максимальную дозу до 1050 МЕ/кг (суммарная доза 80000 МЕ) в неделю. Если пациент теряет ответ или уровень гемоглобина снижается на 1 г/дл при уменьшении дозы, то дозу следует увеличить на один шаг по схеме дозирования. Интервал между повышением доз – не менее 4 недель.

Поддержание и снижение дозы: эпоэтин альфа следует отменить при превышении уровня гемоглобина 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Препарат можно возобновить, как только уровень гемоглобина достигнет значения < 11 г/дл, на том же уровне или снизить на один шаг по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

схеме дозирования, по решению врача. При быстром повышении уровня гемоглобина (> 2 г/дл в течение 4 недель) дозу следует снизить на один шаг.



Симптомы анемии и последствия могут варьироваться в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний; необходима оценка врачом клинического течения заболевания и состояния пациента.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Выбор и коррекция дозы для пациентов пожилого возраста должны быть индивидуальными, чтобы достичь и поддерживать концентрацию гемоглобина в необходимом диапазоне.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эральфон у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно, подкожно.

Перед применением следует внимательно осмотреть раствор на предмет видимых частиц или изменения цвета. Препарат не следует встряхивать, т. к. это может привести к денатурации гликопротеина и потере активности препарата. Препарат Эральфон не содержит консервантов, поэтому индивидуальная упаковка предназначена для однократного применения.

Нельзя разводить и переливать препарат из оригинальной в какую-либо другую емкость, нельзя вводить препарат Эральфон в смеси с другими лекарственными средствами.

Внутривенное введение

Продолжительность инъекции составляет не менее 1–5 минут. Более медленное введение предпочтительнее для пациентов, у которых отмечается гриппоподобный синдром на введение препарата.

Запрещается вводить препарат в виде внутривенной инфузии или смешивать его с другими лекарственными средствами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Подкожные инъекции

Максимальный объем одной подкожной инъекции не должен превышать 1 мл, при необходимости введения больших объемов следует использовать несколько точек введения. Препарат вводят под кожу плеча, бедра, передней брюшной стенки.

Инъекции желательно проводить в положении пациента «лежа». Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность живота.

Иглу необходимо ввести на всю длину, вертикально (не сбоку), в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции.

Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

При изменении способа введения препарат вводят в прежней дозе, затем дозу при необходимости корректируют (для достижения одинакового терапевтического эффекта при подкожном введении требуется доза на 20–30 % меньше, чем при внутривенном введении).

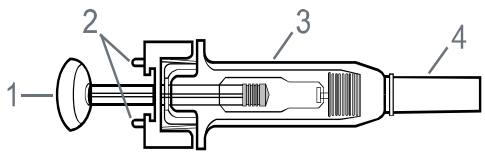
Указания по применению

При подкожном введении препарата Эральфон количество вводимого препарата обычно составляет не более 1 мл на однократную инъекцию. Препарат Эральфон вводится отдельно, не разрешается смешивать его с другими растворами для инъекций.

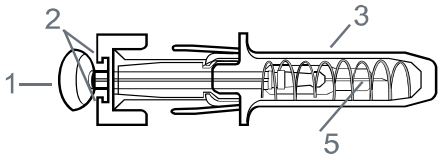
Не встряхивайте шприцы с препаратом Эральфон. Продолжительное интенсивное встряхивание может повредить продукт. Если продукт подвергался сильному встряхиванию, не применяйте его.

Устройство и порядок работы шприца с автоматическим устройством защиты иглы

1. Перед инъекцией



2. После инъекции



Составные части:

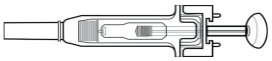
1. Шток
2. Зажимы
3. Защитный кожух
4. Защитный колпачок
5. Игла

После завершения инъекции игла и шприц переместятся назад в защитное устройство.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

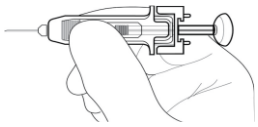
Внимание! Избегайте контакта с зажимами в течение подготовки шприца! Устройство активируется путем нажатия на шток до зажимов.

1.



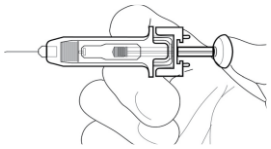
Внимательно осмотрите преднаполненный стеклянный шприц с защитным устройством. Снимите защитный колпачок с иглы.

2.



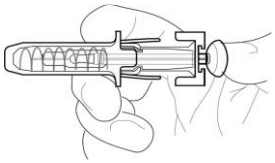
Проведите инъекцию согласно стандартной процедуре.

3.



Нажмите на шток большим пальцем и удерживайте до тех пор, пока вся доза препарата не будет введена. Защитное устройство не активируется, пока вся доза препарата не будет введена.

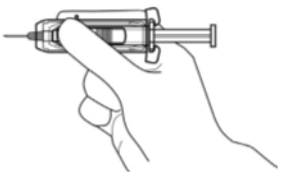
4.



Извлеките иглу, отпустите шток, позвольте защитному кожуху переместиться вперед до тех пор, пока игла полностью не будет защищена и заблокирована на месте.

Порядок работы шприца с неавтоматическим устройством защиты иглы

1.

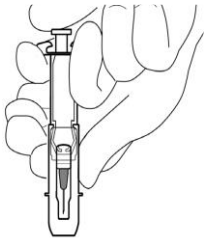


Проведите инъекцию согласно стандартной процедуре.

Внимание! При проведении инъекции держите пальцы на защитном кожухе, чтобы предотвратить преждевременную активацию защитного устройства.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

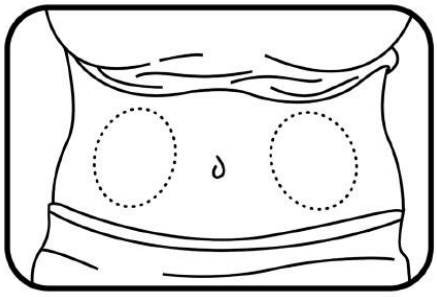
2.



После инъекции переместите защитное устройство вдоль иглы. Звуковой щелчок укажет на правильность действия. Во время всей процедуры пальцы должны находиться позади иглы.

Инструкция по самостоятельному выполнению подкожной инъекции препарата Эральфон

1. Выберите место для проведения инъекции в правой или левой части живота. Оптимальный участок для инъекций – 5–6 см справа или слева от пупка.



2. Тщательно вымойте мыльным раствором руки и участок живота, куда Вы будете вводить препарат. Высушите их.
3. Примите удобное положение «сидя» или «лежа». Место инъекции должно хорошо просматриваться.
4. Недопустимо введение препарата в измененные участки кожного покрова (рубцы, кровоподтеки, раны).

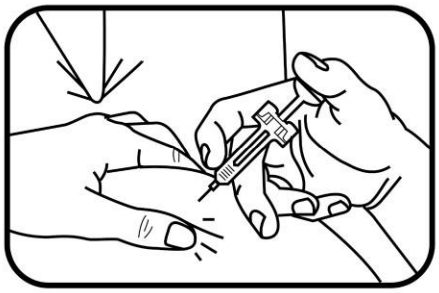
   При многократных инъекциях следует чередовать участки кожи (например, один день – справа, один день – слева от пупка).
5. Протрите место инъекции спиртовой салфеткой.
6. Вскройте упаковку одноразового шприца с препаратом Эральфон. Достаньте шприц и снимите с иглы защитный колпачок. После снятия колпачка не допускайте соприкосновения иглы с посторонними предметами. Помните: игла стерильная!

Шприц готов к использованию. Не нажимайте на поршень шприца для вытеснения пузырьков воздуха до введения иглы в место инъекции.

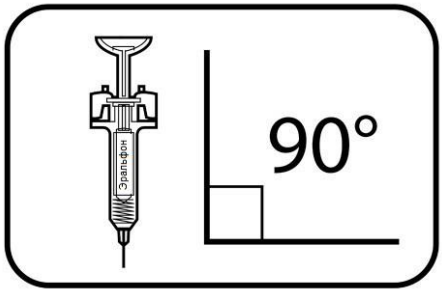
Не разбирайте конструкцию шприца!

Удерживайте шприц в руке указательным и средним пальцами, большой палец положите на поршень, не нажимая на него. Большим и указательным пальцами другой руки сформируйте складку кожи в месте, которое Вы обработали спиртовой салфеткой. Удерживайте кожную складку все время, пока Вы вводите препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

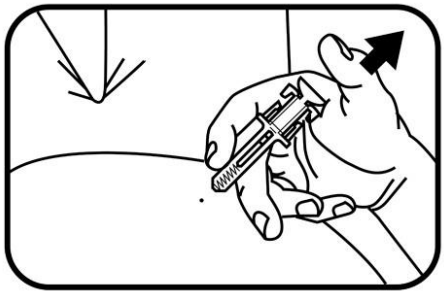


7. Введите иглу шприца на всю ее длину в кожную складку вертикально под углом 90°.



8. Нажмите большим пальцем на поршень шприца для введения препарата в подкожную жировую ткань живота. Плавно введите весь препарат, содержащийся в шприце.
9. Отпустите кожную складку.

Если Вы использовали предварительно заполненный шприц с защитной системой иглы, то после введения препарата защитный механизм автоматически закроет иглу. Он активируется только после полного опустошения шприца.



10. После введения препарата место инъекции не растирайте!

При применении препарата строго придерживайтесь рекомендаций, представленных в данной инструкции.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к эпоэтину альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- пациенты с тяжелой патологией коронарных, сонных, мозговых и периферических сосудов, включая недавно перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

мозгового кровообращения (в рамках предепозитной программы сбора крови перед обширной хирургической операцией);

- беременность и период лактации;
- пациенты, по каким-либо причинам не имеющие возможности получать адекватную профилактическую антитромботическую терапию;
- пациенты с парциальной красноклеточной аплазией, получавшие терапию каким-либо эритропоэтином;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Эральфон следует применять с большой осторожностью у пациентов с эпилепсией, эпилептическим синдромом (в т. ч. в анамнезе) или с заболеваниями, которые могут спровоцировать эпилептическую активность (например, инфекции центральной нервной системы (ЦНС) или метастазы мозга), тромбоцитозом, тромбозом (в анамнезе), облитерирующими заболеваниями периферических сосудов и другими сосудистыми осложнениями, подагрой, при серповидно-клеточной анемии, железо-, B_{12}- или фолиево-дефицитных состояниях, ишемической болезни сердца, парциальной красноклеточной аплазии, злокачественных новообразованиях костного мозга, у пациентов с порфирией.

Особые указания

Артериальная гипертензия

До и после начала терапии препаратом Эральфон необходимо адекватно контролировать артериальное давление. Препарат Эральфон следует применять с осторожностью при наличии нелеченой или плохо контролируемой артериальной гипертензии. Во время терапии препаратом Эральфон может понадобиться назначение гипотензивной терапии. При невозможности снизить давление гипотензивными средствами терапию препаратом Эральфон необходимо прекратить.

Гипертонический криз, сопровождаемый энцефалопатией и судорогами, требующий немедленного медицинского вмешательства, также может произойти во время терапии препаратом Эральфон у пациентов, ранее имевших нормальное или пониженное артериальное давление. Особое внимание должно быть уделено внезапно возникшей стреляющей мигренеподобной головной боли как возможному сигналу наступления криза (см. раздел 4.8.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Истинная эритроцитарная аплазия

У пациентов, получавших лечение эпоэтином, отмечалась антитело-опосредованная истинная эритроцитарная аплазия (ИЭА).

Изредка также отмечались случаи этого заболевания у пациентов с гепатитом С, получавших лечение интерфероном и рибавирином, когда одновременно проводилось лечение эритропоэтин-стимулирующими препаратами, поэтому они не одобрены для лечения анемии, связанной с гепатитом С.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых возникает внезапное снижение эффективности, определяемое по снижению гемоглобина (10–20 г/л в месяц) с повышением потребности в трансфузиях, необходимо провести подсчет количества ретикулоцитов и обследование на наличие типичных причин отсутствия ответа (например, дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина B_{12}, интоксикация алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз и фиброз костного мозга любого генеза). Если количество ретикулоцитов, скорректированное с учетом анемии (т. е. ретикулоцитарный индекс), низкое (< 20000/мм^3, или < 20000/мкл, или < 0,5 %), а количество тромбоцитов и лейкоцитов нормально, и если не выявлены другие причины снижения эффекта, следует произвести определение концентрации антител к эритропоэтину, а также рассмотреть возможность исследования костного мозга с целью диагностики ИЭА.

Если возникает подозрение на ИЭА, опосредованную антиэритропоэтиновыми антителами, терапию эпоэтином альфа следует немедленно прекратить. Не следует начинать лечение какими-либо иными эритропоэтин-стимулирующими препаратами, поскольку существует риск перекрестной реакции. При наличии показаний пациентам может быть проведена соответствующая терапия, такая как переливание крови.

Другие рекомендации

Эпоэтин альфа необходимо применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией, эпилептическими припадками в анамнезе и заболеваниями, ассоциирующимися с эпилептическими припадками (например, инфекциями ЦНС и метастазами в головном мозге).

Эпоэтин альфа также следует с осторожностью применять у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. Безопасность эпоэтина альфа у пациентов с нарушением функции печени не установлена. Вследствие сниженного метаболизма у пациентов с нарушением функции печени при применении эпоэтина альфа может происходить усиление эритропоэза.

У пациентов, получавших эритропоэтин-стимулирующие препараты, наблюдалось повышение частоты тромботических сосудистых осложнений, например, венозные и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

артериальные тромбозы и эмболии (включая несколько случаев со смертельным исходом), такие как тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, тромбоз сетчатки и инфаркт миокарда. Кроме того, отмечались нарушения мозгового кровообращения (включая инфаркт головного мозга, внутримозговое кровоизлияние и транзиторные ишемические атаки). Следует тщательно сопоставлять отмеченный риск тромботических сосудистых осложнений и пользу от лечения эпоэтином альфа, в особенности у пациентов с наличием факторов риска.

У всех пациентов следует проводить тщательный мониторинг гемоглобина из-за потенциально повышенного риска тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов, наблюдаемого у пациентов с повышенным гемоглобином в случае терапии препаратом Эральфон.

Безопасность и эффективность терапии эпоэтином альфа у пациентов с фоновыми гематологическими заболеваниями, например, такими как гемолитическая анемия, серповидноклеточная анемия, талассемия, изучена не была.

При лечении препаратом Эральфон требуется регулярный контроль количества тромбоцитов, особенно в течение первых 8 недель, т. к. возможно развитие дозозависимого относительного повышения количества тромбоцитов, которое нормализуется в дальнейшем без отмены терапии; в редких случаях отмечается абсолютное повышение числа тромбоцитов.

Перед началом терапии эпоэтином альфа, а также при принятии решения о повышении его дозы следует провести оценку и лечение других причин анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина B_{12}, интоксикация алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз и фиброз костного мозга любого генеза). В большинстве случаев значения концентрации ферритина в сыворотке крови снижаются одновременно с увеличением гематокрита. Для достижения оптимального ответа на эпоэтин альфа следует обеспечить адекватные запасы железа с введением при необходимости дополнительного приема препаратов железа:

– взрослым онкологическим пациентам с анемией при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающим химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях), рекомендуется дополнительный прием препаратов железа (элементарного железа 200–300 мг/сутки перорально) в случае насыщения трансферрина менее 20 %;
– взрослым пациентам в рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа, рекомендуется дополнительный прием препаратов железа (элементарного железа 200 мг/сутки перорально) в течение нескольких недель перед началом сбора аутологичной крови с целью достижения больших запасов железа перед началом терапии эпоэтином альфа, а также в течение всего курса терапии эпоэтином альфа;

– взрослым пациентам перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы), не имеющим анемии или с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза рекомендуется дополнительный прием препаратов железа (элементарного железа 200 мг/сутки перорально) в течение всего курса терапии эпоэтином альфа. По возможности применение препаратов, содержащих железо, следует начать до старта терапии эпоэтином альфа, чтобы создать достаточные запасы железа.

Очень редко у пациентов, получавших лечение эпоэтином альфа, в начале лечения наблюдались обострения порфирии. У пациентов с порфирией эпоэтин альфа следует применять с осторожностью.

Случаи возникновения тяжелых жизнеугрожающих осложнений со стороны кожи, включая многоформную эритему и синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, отмечались у незначительного числа пациентов, получавших терапию препаратом Эральфон. В случае возникновения подозрений на тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи (синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз) необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Эральфон.

Средства, стимулирующие эритропоэз, не обязательно эквивалентны. Поэтому следует уточнить, что пациентов следует переводить с одного препарата, стимулирующего эритропоэз (такого как препарат Эральфон), на другой только с одобрения лечащего врача.

Эпоэтин альфа обладает минимальной способностью индуцировать образование антител. Исследований канцерогенности не проводилось.

Эпоэтин альфа не вызывает мутаций бактериальных генов (тест Эймса), хромосомных аберраций в клетках млекопитающих, а также мутаций генов локуса HGPRT. В ходе одного исследования было выявлено отсутствие различий в частоте возникновения фиброза костного мозга у пациентов, находившихся на диализе и получавших эпоэтин альфа в течение 3 лет, и у аналогичных пациентов, не получавших эпоэтин альфа. Тератогенность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препарата у человека не изучена, у крыс и кроликов тератогенное действие эпоэтина альфа не обнаружено.

Если количество ретикулоцитов менее 20000 мм^3 (или менее 20000/мкл, или менее 0,5 %), количество тромбоцитов и лейкоцитов в норме и отсутствуют другие причины потери эффективности, необходимо провести анализ на наличие антител к эритропоэтину и исследование костного мозга для диагностики парциальной красноклеточной аплазии.

В случае если подозревается диагноз «парциальная красноклеточная аплазия», следует немедленно прекратить лечение эпоэтином альфа. Не следует назначать аналогичные препараты в связи с возможностью перекрестной реакции антител к эритропоэтину с другими эритропоэтинами. По показаниям может быть проведена соответствующая терапия (гемотрансфузии).

Эпоэтин альфа, будучи ростовым фактором, может оказывать стимулирующее действие на некоторые типы опухолей, особенно на злокачественные новообразования костного мозга.

Взрослые онкологические пациенты с солидными (немиелоидными) опухолями, злокачественной лимфомой или множественной миеломой, получающие химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях)

Средства, стимулирующие эритропоэз, являются факторами роста, которые стимулируют в первую очередь образование эритроцитов. Рецепторы эритропоэтина могут экспрессироваться на поверхности многих опухолевых клеток. Как и в случае всех факторов роста, существуют сомнения в отношении того, что средства, стимулирующие эритропоэз, могут стимулировать рост опухолей. Таким образом, решение о введении препарата рекомбинантного эритропоэтина должно приниматься на основании оценки отношения риска и пользы с участием конкретного пациента и учитывать конкретную клиническую ситуацию. Факторы, которые следует рассматривать при такой оценке, включают: тип и стадию опухоли; степень тяжести анемии; ожидаемую продолжительность жизни; условия, в которых пациент получает лечение; предпочтения пациента.

В клинических исследованиях при применении препарата Эральфон в комбинации с другими средствами, стимулирующими эритропоэз, было отмечено:

– ухудшение локорегионарного контроля у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями головы и шеи, получающих лучевую терапию, в случае применения данных препаратов для достижения концентрации гемоглобина более 140 г/л;
– снижение общей выживаемости и увеличение смертности, связанной с прогрессированием заболевания, через 4 месяца приема пациентами с метастатическим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

раком молочной железы, получающих химиотерапию, в случае применения данных препаратов для достижения концентрации гемоглобина от 120 до 140 г/л;

– увеличение смертности при приеме других средств, стимулирующих эритропоэз (дарбэпоэтин альфа), для достижения концентрации гемоглобина 120 г/л у пациентов с активными злокачественными новообразованиями, не получающими ни химиотерапию, ни лучевую терапию. Средства, стимулирующие эритропоэз, не показаны к применению у данной группы пациентов.

У пациентов с онкологическим заболеванием, получающих химиотерапию, при оценке пригодности терапии эпоэтином альфа (в особенности у пациентов, подверженных риску трансфузии) следует учитывать задержку в 2–3 недели между введением средств, стимулирующих эритропоэз, и появлением стимулированных эритропоэтином эритроцитов.

В рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа

У пациентов, связанных с программой сбора аутологичной крови и получающих дополнительное лечение эпоэтином альфа, следует учитывать все особые предупреждения и особые меры предосторожности, в особенности – обязательное восполнение объема.

Взрослые пациенты перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы), не имеющие анемии или с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза

В до- и послеоперационном периоде всегда следует соблюдать надлежащие стандарты контроля показателей крови.

Пациентам, которым назначена большая плановая ортопедическая операция, следует проводить антитромботическую профилактику, поскольку у хирургических пациентов могут возникать тромботические и сосудистые осложнения, в особенности у пациентов с фоновым сердечно-сосудистым заболеванием. Кроме того, следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с предрасположенностью к развитию тромботических осложнений. Более того, у пациентов с исходным гемоглобином > 130 г/л нельзя исключить возможности того, что лечение эпоэтином альфа может быть связано с повышенным риском послеоперационных тромботических сосудистых осложнений. Следовательно, у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациентов с исходным гемоглобином > 130 г/л применение эпоэтина альфа не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл препарата, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данных о взаимодействии эпоэтина альфа с другими лекарственными средствами нет. Препараты, которые снижают эритропоэз, могут ослаблять действие эпоэтина альфа.

Однако возможно влияние на концентрацию циклоспорина при одновременном применении, вследствие этого требуется дополнительный контроль уровня циклоспорина в сыворотке крови с последующей его коррекцией.

У пациентов с метастазирующим раком груди, которым назначен одновременный прием эпоэтина альфа подкожно в дозировке 40000 МЕ/мл и трастузумаба в дозировке 6 мг/кг, введение эпоэтина альфа не влияет на фармакокинетику трастузумаба.

Нет признаков, указывающих на лекарственные взаимодействия между препаратом Эральфон и препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с точки зрения гематологической дифференциации или пролиферации опухолевых клеток, изученных в образцах биопсии *in vitro.*

Стимулирующее действие препарата Эральфон на эритропоэз может быть усилено при одновременном приеме препаратов железа.

При совместном применении с гипотензивными препаратами возможно ослабление их действия.

Имеются данные о влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на действие препарата Эральфон при совместном применении.

При одновременном проведении противосудорожной терапии может повыситься склонность к судорогам.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении эпоэтина альфа у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали наличие у эпоэтина альфа репродуктивной токсичности. Применение препарата при беременности не рекомендовано.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лактация

Неизвестно, проникает ли эпоэтин альфа в грудное молоко. Применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нет информации о том, что эпоэтин альфа влияет на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Во время терапии эпоэтином альфа наиболее часто наблюдается дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии. Необходимо адекватно контролировать артериальное давление, особенно в начале терапии эпоэтином альфа. Также очень часто наблюдались диарея, тошнота, повышение температуры, рвота. Гриппоподобный синдром чаще всего наблюдался в начале терапии.

У пациентов, получающих эритропоэтин-стимулирующие препараты, наблюдалась повышенная частота тромботических сосудистых осложнений.

Резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – эритропоэтиновая антитело-опосредованная парциальная красноклеточная аплазия, тромбоцитемия.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, судороги; частота неизвестна – цереброваскулярные осложнения (в т. ч. инсульт, включающий церебральный инфаркт и внутримозговое кровоизлияние), транзиторная ишемическая атака, гипертоническая энцефалопатия.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна – тромбоз сетчатки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия (в т. ч. гипертонический криз), артериальные и венозные (в т. ч. летальные случаи) тромбозы и эмболии: тромбоз глубоких вен, артериальный тромбоз (в т. ч. инфаркт миокарда), тромбоз артериовенозного шунта аневризмы, эмболия легочной артерии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель; частота неизвестна – заложенность дыхательных путей.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, диарея, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь; частота неизвестна – крапивница, ангионевротический отек, многоформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – миалгия, артралгия, боль в костях, боль в конечностях.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – повышение температуры; часто – гриппоподобный синдром, озноб, периферические отеки, реакции в месте введения препарата, тромбоз шунта (в т. ч. компонента диализа); частота неизвестна – порфирия, неэффективность препарата.

Описание отдельных нежелательных реакций

Отмечались реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, крапивницу, анафилактические реакции и ангионевротический отек.

Гипертонический криз с энцефалопатией и судорогами, требующий интенсивной терапии, наблюдался во время терапии эритропоэтином у пациентов, ранее имевших нормальное или пониженное артериальное давление. Рекомендуется внимательно наблюдать за возникновением внезапных мигренеподобных головных болей.

Взрослые пациенты с МДС с низким или промежуточным-1 уровнем риска

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании у 4 пациентов (4,7 %) развились тромботические сосудистые явления (ТСЯ) (внезапная смерть, ишемический инсульт, эмболия и флебит). Все ТСЯ произошли в группе эпоэтина альфа в первые 24 недели исследования.

Три случая ТСЯ были подтверждены, в одном случае (внезапная смерть) тромбоэмболическое нарушение не подтверждено. У двух пациентов имелись значимые факторы риска (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и тромбофлебит).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Препарат Эральфон обладает широким терапевтическим интервалом. При передозировке эпоэтина альфа возникают эффекты, отражающие крайнюю степень выраженности его фармакологического действия.

Лечение

При очень высоком содержании гемоглобина возможно применение кровопусканий. При необходимости проводят поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; другие антианемические препараты.

Код АТХ: B03XA01.

Препарат Эральфон является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Эпоэтин альфа представляет собой очищенный гликопротеин, стимулирующий эритропоэз; влияет на деление и дифференциацию клеток-предшественников. Он продуцируется клетками млекопитающих со встроенным геном, кодирующим синтез эритропоэтина человека. По биологическим свойствам эпоэтин альфа не отличается от человеческого эритропоэтина.

Белковая фракция составляет около 58 % от молекулярной массы и состоит из 165 аминокислот. Четыре углеводородных цепи присоединены к белку тремя

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

N-гликозидными связями и одной О-гликозидной связью. Молекулярный вес эритропоэтина составляет приблизительно 32000–40000 дальтон.

После введения препарата количество эритроцитов, ретикулоцитов, уровень гемоглобина и скорость поглощения ^{59}Fe увеличиваются. На культуре клеток костного мозга показано, что эпоэтин альфа избирательно стимулирует эритропоэз, не оказывая влияния на лейкопоэз.

Здоровые добровольцы

После введения единичной дозы эпоэтина альфа (от 20000 до 160000 МЕ подкожно) наблюдался дозозависимый ответ, оцененный по следующим фармакодинамическим маркерам: содержание ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Профиль «концентрация – время» с пиком и возвратом к базовой линии наблюдался для изменения числа ретикулоцитов. Менее четкий профиль наблюдался для эритроцитов и гемоглобина. Все фармакодинамические маркеры возрастали в линейной зависимости с максимальным значением ответа при наиболее высоких дозах.

При сравнении введения одной дозы 40000 МЕ и трех доз 150 МЕ/кг в неделю, несмотря на различие профилей «концентрация – время», фармакодинамический ответ был одинаковым для обоих режимов дозирования. Дополнительно проводили сравнение режимов при введении 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели. В итоге, по результатам фармакодинамических исследований, режим 40000 МЕ 1 раз в неделю показал себя более эффективным, чем при однократном введении в 2 недели, несмотря на подобие показателей для ретикулоцитов.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с анемией, вызванной проведением химиотерапии

Эпоэтин альфа при введении 3 раза в неделю или 1 раз в неделю показал способность повышать гемоглобин и уменьшать потребность в переливании крови через месяц после начала химиотерапии у онкологических пациентов с анемией. Профили AUC фармакодинамических параметров (содержание эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина) были одинаковы для здоровых добровольцев и для пациентов после химиотерапии.

Взрослые участники программы сбора аутологичной крови перед обширным хирургическим вмешательством

Эпоэтин альфа доказанно стимулирует выработку эритроцитов с целью увеличить объем сбора аутологичной крови и останавливает снижение содержания гемоглобина у взрослых пациентов, направленных на обширные хирургические операции, которые не собираются создавать запас собственной крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Взрослые пациенты перед ортопедическими операциями

Для пациентов перед обширным хирургическим вмешательством со значением показателя гемоглобина до лечения от > 100 до ≤ 130 г/л эпоэтин альфа снижает риск получения трансфузии чужой крови и ускоряет восстановление числа эритроцитов (повышает уровень гемоглобина, значение гематокрита и число ретикулоцитов).

Взрослые пациенты с МДС с низким или промежуточным-1 уровнем риска

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и безопасность эпоэтина альфа у взрослых пациентов с анемией с МДС с низким или промежуточным-1 уровнем риска.

Пациенты были распределены в соответствии с уровнем эритропоэтина в сыворотке (sEPO) и статусом предшествующего переливания при скрининге. Ключевые базовые характеристики для уровня < 200 мЕд/мл показаны в таблице ниже.

Таблица 1. Базовые характеристики для пациентов с sEPO < 200 мЕд/мл при скрининге

Общее кол-во (N)[b]	**Рандомизированное**	
	Эпоэтин альфа	**Плацебо**
	85[a]	45
Скрининг sEPO < 200 мЕд/мл (N)	71	39
Гемоглобин (г/л)		
N	71	39
Среднее	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Медиана	94,0	96,0
Интервал	(71, 109)	(69, 105)
95 % ДИ для среднего	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Предшествующее переливание		
N	71	39
Да	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
Количество эритроцитов ≤ 2	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
Количество эритроцитов > 2 и ≤ 4	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
Количество эритроцитов > 4	1 (3,2 %)	0
Нет	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

[a] у одного пациента не было данных sEPO;

[b] с уровнем ≥ 200 мЕд/мл в группе эпоэтина альфа было 13 пациентов и 6 пациентов в группе плацебо.

Эритроидный ответ был определен в соответствии с критериями Международной рабочей группы (МРГ) от 2006 года как повышение гемоглобина ≥ 1,5 г/дл от исходного уровня или сокращения эритроцитов после переливания по абсолютному количеству не менее чем на 4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

единицы каждые 8 недель по сравнению с 8 неделями до начала исследования и длительностью ответа не менее 8 недель.

Эритроидный ответ в течение первых 24 недель исследования продемонстрировали 27/85 (31,8 %) пациентов в группе эпоэтина альфа по сравнению с 2/45 (4,4 %) испытуемыми из группы плацебо ($p < 0,001$).

Во время скрининга уровень эритропоэтина в сыворотке крови всех респондентов составлял менее 200 мЕд/мл.

На данном уровне 20/40 (50 %) пациентов без предшествующих переливаний продемонстрировали эритроидный ответ в течение первых 24 недель по сравнению с 7/31 (22,6 %) пациентами с предшествующими переливаниями (два пациента с предшествующим переливанием достигли первичной конечной точки, обусловленной снижением количества эритроцитов до абсолютного значения не менее 4 единиц каждые 8 недель по сравнению с каждой 8 неделей до начала исследования).

Среднее время от исходного уровня до первого переливания статистически значимо превышало в группе эпоэтина альфа по сравнению с группой плацебо (49 против 37 дней, $p = 0,046$). После 4 недель лечения время до первого переливания в группе эпоэтина альфа еще увеличилось (142 против 50 дней, $p = 0,007$). Процент пациентов, которым потребовалось переливание в группе эпоэтина альфа, снизился с 51,8 % за 8 недель до исходного уровня до 24,7 % между неделями 16 и 24, по сравнению с группой плацебо, где процент переливания увеличился с 48,9 % до 54,1 % за одинаковые периоды времени.

5.2. Фармакокинетические свойства

Внутривенное введение

При измерении концентрации эпоэтина альфа после внутривенного многократного введения по 50–100 МЕ/кг период полувыведения ($t_{1/2}$) составил приблизительно 4 часа у здоровых добровольцев и был более длительным у пациентов с почечной недостаточностью, составляя около 5 часов для доз по 50, 100 и 150 МЕ/кг. У детей $t_{1/2}$ составил примерно 6 часов. При взятии крови для анализа фармакокинетики в течение по крайней мере 4 дней у онкологических пациентов, получавших эпоэтин альфа по 667 и 1500 МЕ/кг внутривенно, $t_{1/2}$ составлял от 20,1 до 33,0 часов.

Подкожное введение

Концентрация в плазме крови после подкожных инъекций ниже, чем после внутривенных инъекций. Концентрация в плазме крови возрастает медленно и достигает пика через 12–18 часов после подкожного введения. Пиковые концентрации в плазме крови при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

подкожном введении ниже пиковых концентраций в плазме крови при внутривенном введении (примерно в 20 раз).

Накопления не наблюдалось: концентрация в плазме крови оставалась одинаковой через 24 часа после первой инъекции и через 24 часа после последней инъекции. Профили «концентрация – время» эритропоэтина на неделях 1 и 4 были одинаковыми при многократном введении по 600 МЕ/кг 1 раз в неделю у здоровых добровольцев.

Данные фармакокинетики не указывают на явные различия $t_{1/2}$ среди взрослых пациентов старше или младше 65 лет.

В исследовании 7 недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении и 10 взрослых здоровых добровольцев, получавших эритропоэтин внутривенно, были получены данные о том, что объем распределения был в 1,5–2 раза выше у недоношенных новорожденных, чем у здоровых взрослых, а клиренс был примерно в 3 раза выше у недоношенных новорожденных, чем у здоровых взрослых.

$T_{1/2}$ после подкожного введения составляет около 24 часов. Средние значения $t_{1/2}$ у здоровых добровольцев составляли 19,4 ± 8,1 и 15,0 ± 6,1 часа после многократного введения по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю и 40000 МЕ/мл 1 раз в неделю соответственно.

В исследовании, где сравнивалось введение эпоэтина альфа, содержащего человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), по 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно и 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно у здоровых добровольцев, на основе данных, скорректированных по исходной концентрации эндогенного эритропоэтина, на неделе 4 были рассчитаны следующие параметры:

Таблица 2. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев

	Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) (мМЕ/мл)	**Минимальная концентрация в плазме крови (C_{min}) (мМЕ/мл)**	**$t_{1/2}$ (ч)**
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n = 24)	191 (100,1)	39 (17,9)	31,8
40000 МЕ еженедельно (n = 22)	785 (427,3)	13 (9,5)	39,3

На основании сравнения площадей под кривой «концентрация – время» (AUC) относительная биодоступность эпоэтина альфа при применении по 40000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с 150 МЕ/кг 3 раза в неделю составляла 176 %.

В исследовании, где сравнивалось введение не содержащего ЧСА эпоэтина альфа по 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно и 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно у здоровых добровольцев, на основе данных, скорректированных по исходной концентрации эндогенного эритропоэтина, на неделе 4 были рассчитаны следующие параметры:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Таблица 3. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев

	C_{max} (мМЕ/мл)	**C_{min} (мМЕ/мл)**	**$t_{1/2}$ (ч)**
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n = 17)	143 (54,2)	18 (9,3)	19,4
40000 МЕ еженедельно (n = 17)	861 (445,1)	3,8 (4,27)	15,0

На основании сравнения AUC относительная биодоступность эпоэтина альфа при применении по 40000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с 150 МЕ/кг 3 раза в неделю составляла 239 %.

Биодоступность эпоэтина альфа при применении в дозе 120 МЕ/кг подкожно намного ниже, чем при внутривенном введении: примерно 20 %.

Параметры фармакокинетики были рассчитаны у здоровых добровольцев и у онкологических пациентов с анемией, получающих циклическую химиотерапию и содержащий ЧСА эпоэтин альфа либо по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, либо по 40000 МЕ/мл 1 раз в неделю. Параметры фармакокинетики у онкологических пациентов с анемией отличались от таковых у здоровых добровольцев во время недели 1 (когда онкологические пациенты с анемией получали химиотерапию), но были одинаковыми во время недели 3 (когда онкологические пациенты с анемией не получали химиотерапию).

Таблица 4. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев и онкологических пациентов с анемией

	C_{max} (мМЕ/мл)	**C_{min}[b] (мМЕ/мл)**	**Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) (ч)**	**$t_{1/2}$ (ч)**	**Плазменный клиренс (CL/F) (мл/ч/кг)**
Здоровые добровольцы					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n = 6)[a]	163 (53,6)	28,6 (10,4)	9,00 (3,29)	25,0 (7,13) [n = 4]	31,2 (11,5)
40000 МЕ еженедельно (n = 6)	1036 (238)	9,25 (5,74)	21,0 (7,10)	28,8 (8,10)	12,6 (3,05)
Онкологические пациенты с анемией: неделя 1, когда пациенты получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n = 14)[a]	414 (312)	90,4 (41,4)	13,3 (12,4)	43,7 (3,94) [n = 3]	20,2 (15,9)
40000 МЕ еженедельно (n = 18)[a]	1077 (510)	116 (230)	38,5 (17,8)	35,3 (16,8) [n = 11]	9,16 (4,69)
Онкологические пациенты с анемией: неделя 3, когда пациенты не получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n = 4)[a]	178 (57,5)	–	14,2 (6,67)	41,9 (14,8) [n = 2]	23,6 (9,51)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

40000 МЕ еженедельно (n = 7)	897 (322)	–	22,3 (4,54)	38,8 (11,6)	13,9 (7,55)

[a] «n» как указано, если далее не сказано иное;
[b] C_{min} была рассчитана на основе средних еженедельных концентраций в плазме крови до введения дозы в ходе исследования.

Фармакокинетика не содержащего ЧСА эпоэтина альфа изучалась у онкологических пациентов с анемией, получающих циклическую химиотерапию, после введения по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю и по 40000 МЕ/мл 1 раз в неделю. В целом, у онкологических пациентов с анемией наблюдалась высокая степень вариативности параметров фармакокинетики. Первое наблюдение за фармакокинетическим профилем эпоэтина альфа в ходе недели 1 (когда пациенты получали химиотерапию) показало более высокую C_{max}, более длительный $t_{1/2}$ и более низкий клиренс, чем при втором наблюдении за фармакокинетическим профилем на неделях 3 или 4 (когда онкологические пациенты с анемией не получали химиотерапию).

Таблица 5. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев и онкологических пациентов с анемией

	C_{max} (мМЕ/мл)	**C_{min}[b] (мМЕ/мл)**	**t_{max} (ч)**	**$t_{1/2}$ (ч)**	**CL/F (мл/ч/кг)**
Неделя 1, когда пациенты получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n = 16)[a]	642 (402,7)	207 (301,4)	14,98 (8,8)	28,3 (19,2) [n = 7]	12,1 (11,2)
40000 МЕ еженедельно (n = 19)[a]	1289 (431,0)	148 (144,2)	48,74 (283)	76,2 (45,8) [n = 9]	5,6 (1,8)
Неделя 3 или 4, когда пациенты не получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n = 9)[a]	357 (246,2)	–	20,67 (20,1)	30,0 (10,0) [n = 6]	17,2 (7,8)
40000 МЕ еженедельно (n = 11)	941 (372,7)	–	24,54 (10,8)	46,7 (22,3)	12,7 (7,5)

[a] «n» как указано, если далее не сказано иное;
[b] расчет C_{min} на основе средних еженедельных концентраций в сыворотке до введения дозы в ходе исследования.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия цитрата дигидрат

Альбумина раствор (в пересчете на сухой альбумин)

Лимонной кислоты моногидрат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Трометамол

Полисорбат 20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

0,75 мл (30000 МЕ) или 0,9 мл (36000 МЕ) в шприцы стерильные стеклянные градуированные из бесцветного стекла тип I с иглой, защитным колпачком с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца или без него.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся двойную этикетку с перфорированной линией отрыва из пленки полипропиленовой.

1, 2 или 3 шприца помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной и пленки полимерной или полипропиленовой, или полиэтиленовой.

1 контурную ячейковую упаковку по 1, 2 или 3 шприца или 2 контурные ячейковые упаковки по 2 или 3 шприца, или 3 контурные ячейковые упаковки по 3 шприца, или 4 контурные ячейковые упаковки по 2 шприца, или 5 контурных ячейковых упаковок по 2 шприца вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Пачку с двух сторон заклеивают наклейками из самоклеящегося материала для контроля первого вскрытия или без наклеек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Перед применением следует внимательно осмотреть раствор на предмет видимых частиц или изменения цвета.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2078
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Эральфон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/