

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эподарба, 30 мкг, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дарбэпоэтин альфа.

2.1 Общее описание

Дарбэпоэтин альфа представляет собой гипергликозилированный аналог человеческого эритропоэтина, стимулирующий эритропоэз.

Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка (СНО) по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2 Качественный и количественный состав

Каждый мл раствора содержит 100 мкг дарбэпоэтина альфа.

Каждый шприц содержит 30 мкг дарбэпоэтина альфа

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: данный препарат содержит 0,042 ммоль (или 2,455 мг) натрия в 0,3 мл раствора (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Бесцветная, прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Эподарба применяется для:

- лечения симптоматической анемии у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и детей в возрасте от 1 года до 18 лет, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН);
- терапии симптоматической анемии у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с онкологическими заболеваниями с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Эподарба должно проводиться врачами, имеющими опыт назначения по вышеупомянутым показаниям.

Режим дозирования

Терапия симптоматической анемии в сочетании с хронической почечной недостаточностью у взрослых и детей

Симптомы и последствия анемии могут варьировать в зависимости от возраста пациентов, их пола и тяжести заболевания; в каждом конкретном случае лечащий врач должен выполнить анализ индивидуальных клинических данных пациента. Препарат Эподарба может применяться подкожно или внутривенно для повышения содержания гемоглобина, но не выше 12 г/дл. У пациентов, не находящихся на гемодиализе, подкожный способ введения является предпочтительным, так как позволяет избежать прокола периферических вен.

Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для обеспечения адекватной коррекции анемии при сохранении содержания гемоглобина ниже или на уровне 12 г/дл с применением минимальных одобренных доз препарата Эподарба. Пациентам с хронической почечной недостаточностью следует с осторожностью повышать дозу препарата Эподарба. У пациентов с недостаточным ответом на терапию препаратом Эподарба в отношении содержания гемоглобина следует рассмотреть альтернативные объяснения такого недостаточного ответа (см. разделы 4.4 и 5.1).

Содержание гемоглобина у пациентов подвержено индивидуальным колебаниям, в том числе иногда выше или ниже желаемых целевых значений. При отклонении содержания гемоглобина за пределы целевых значений проводят коррекцию дозы, при этом под целевым значением следует рассматривать интервал от 10 г/дл до 12 г/дл. Следует избегать стойкого повышения содержания гемоглобина выше 12 г/дл, указания по коррекции дозы при значениях гемоглобина выше 12 г/дл представлены ниже. Также следует избегать повышения содержания гемоглобина более чем на 2 г/дл за 4-х недельный период. В этом случае также необходима коррекция дозы.

Лечение препаратом Эподарба включает две стадии – фазу коррекции и поддерживающую фазу. Рекомендации по применению и дозированию препарата у взрослых и детей приводятся отдельно.

Взрослые пациенты с хронической почечной недостаточностью

Фаза коррекции

Начальная доза при подкожном или внутривенном введении должна составлять 0,45 мкг/кг массы тела при однократном еженедельном введении. Альтернативно, для пациентов, не получающих диализ, следующие начальные дозы препарата также могут назначаться подкожно: 0,75 мкг/кг массы тела каждые две недели или 1,5 мкг/кг массы тела один раз в месяц. Если повышение содержания гемоглобина оказывается недостаточным (менее 1 г/дл

в течение 4 недель), дозу препарата следует увеличить приблизительно на 25%. Повышение дозы препарата не должно осуществляться чаще, чем один раз в четыре недели.

Если повышение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить примерно на 25%. В случае, когда содержание гемоглобина превышает 12 г/дл, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата. Если содержание гемоглобина продолжает увеличиваться, дозу следует снизить примерно на 25%. Если после снижения дозы гемоглобин продолжает повышаться, необходимо временно прекратить применение препарата до начала снижения содержания гемоглобина, после чего можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

Уровень гемоглобина следует измерять еженедельно или один раз в две недели до его стабилизации. В последующем промежутки между измерениями гемоглобина можно увеличить.

Поддерживающая фаза

Пациентам, находящимся на диализе, можно продолжить вводить препарат Эподарба один раз в неделю или перейти на введение один раз в две недели. При переводе пациентов, находящихся на диализе, с еженедельных инъекций препарата Эподарба на режим введения один раз в две недели, начальная доза должна вдвое превышать дозу, вводившуюся один раз в неделю.

Пациентам, не получающим диализ, можно продолжить вводить препарат Эподарба один раз в неделю или один раз в две недели или один раз в месяц. У пациентов, получающих препарат Эподарба один раз в две недели, после достижения требуемого содержания гемоглобина подкожное введение препарата Эподарба может проводиться один раз в месяц с использованием начальной дозы, вдвое превышающей предыдущую дозу, вводившуюся один раз в две недели.

Титрование дозы с целью поддержания требуемого содержания гемоглобина следует проводить так часто, как это требуется.

Если для поддержания требуемого содержания гемоглобина необходима коррекция дозы препарата Эподарба, рекомендуется изменять дозу приблизительно на 25%.

В случае если наблюдается повышение содержания гемоглобина более чем на 2 г/дл за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить приблизительно на 25% в зависимости от степени увеличения содержания гемоглобина. В случае, когда содержание гемоглобина превышает 12 г/дл, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата. Если содержание гемоглобина продолжает увеличиваться, дозу следует снизить примерно на 25%. Если после снижения дозы гемоглобин продолжает повышаться, необходимо

временно прекратить применение препарата до начала снижения содержания гемоглобина, после чего можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

После любого изменения дозы или режима введения препарата содержание гемоглобина следует контролировать еженедельно или один раз в две недели. Изменение дозы во время поддерживающей фазы должно выполняться не чаще одного раза в две недели.

При изменении пути введения препарата следует использовать ту же дозу препарата и контролировать содержание гемоглобина один раз в 1 – 2 недели, чтобы при необходимости скорректировать дозу с целью поддержания требуемого содержания гемоглобина.

Согласно данным клинических исследований взрослых пациентов, получающих инъекции рекомбинантных человеческих эритропоэтинов (рчЭпо) один, два или три раза в неделю, можно перевести на режим однократного еженедельного введения препарата Эподарба или его введение один раз в две недели.

Начальную еженедельную дозу препарата Эподарба (мкг/неделю) определяют, разделив общую еженедельную дозу рчЭпо (МЕ/неделю) на 200. Начальную дозу препарата Эподарба (мкг/в две недели) при режиме введения один раз в две недели определяют путем деления общей суммарной дозы рчЭпо, введенного за двухнедельный период, на 200. По причине индивидуальных различий для отдельных пациентов требуется подбор оптимальной терапевтической дозы. При замене рчЭпо на препарат Эподарба измерение содержания гемоглобина следует выполнять еженедельно или один раз в две недели, а способ введения препарата должен оставаться неизменным.

Терапия симптоматической анемии, индуцированной химиотерапией, у пациентов с онкологическими заболеваниями

У пациентов с анемией (например, при концентрации гемоглобина ≥ 10 г/дл) препарат Эподарба может применяться подкожно для повышения содержания гемоглобина до уровня не выше 12 г/дл. Симптомы и последствия анемии могут варьировать в зависимости от возраста пациентов, их пола и тяжести заболевания; в каждом конкретном случае необходим анализ индивидуальных клинических данных пациента лечащим врачом.

Уровень гемоглобина у пациентов подвержен индивидуальным колебаниям, в том числе иногда выше или ниже желаемых целевых значений. При отклонении содержания гемоглобина за пределы целевых значений проводят коррекцию дозы, при этом под целевым значением следует рассматривать интервал от 10 г/дл до 12 г/дл. Следует избегать повышения содержания гемоглобина более 12 г/дл; ниже представлены указания по коррекции дозы в случаях, если содержание гемоглобина превышает 12 г/дл.

Рекомендованная начальная доза препарата – 500 мкг (6,75 мкг/кг) один раз в три недели или 2,25 мкг/кг массы тела один раз в неделю. Если по прошествии девяти недель не наблюдается адекватного клинического ответа на лечение (по выраженности утомляемости, содержанию гемоглобина), дальнейшая терапия может оказаться неэффективной.

Применение препарата Эподарба прекращают примерно через четыре недели после завершения химиотерапии. значения гемоглобина дозу препарата следует уменьшить на 25 – 50% для адекватного контроля симптоматики анемии с применением минимальных одобренных доз препарата Эподарба. Возможно титрование дозы между 500 мкг, 300 мкг и 150 мкг.

Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов. Если уровень гемоглобина у пациента превышает 12 г/дл, дозу препарата следует уменьшить на 25 – 50%. Если уровень гемоглобина у пациента превышает 13 г/дл, следует временно прекратить применение препарата Эподарба. После снижения содержания гемоглобина до 12 г/дл или ниже терапию можно возобновить, но доза препарата при этом должна быть примерно на 25% меньше предыдущей.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить на 25 – 50%.

Дети

Дети с хронической почечной недостаточностью

Применение препарата у детей в возрасте до 1 года не изучалось в рандомизированных клинических исследованиях (см. раздел 5.1).

Фаза коррекции

Для детей в возрасте ≥ 1 года начальная доза при подкожном или внутривенном введении препарата составляет 0,45 мкг/кг массы тела в виде однократной инъекции один раз в неделю. У пациентов, не получающих диализ, может применяться начальная доза, равная 0,75 мкг/кг, подкожно один раз в две недели. Если повышение содержания гемоглобина недостаточно (менее 1 г/дл в течение 4 недель), необходимо увеличить дозу препарата приблизительно на 25%. Повышение дозы препарата не должно осуществляться чаще, чем один раз в четыре недели.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить приблизительно на 25% в зависимости от степени увеличения содержания гемоглобина. В случае, когда содержание гемоглобина превышает 12 г/дл, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата. Если содержание гемоглобина продолжает увеличиваться, дозу следует снизить примерно на 25%. Если

после снижения дозы гемоглобин продолжает повышаться, необходимо временно прекратить применение препарата до начала снижения содержания гемоглобина, после чего можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

Уровень гемоглобина следует измерять еженедельно или один раз в две недели до его стабилизации. В последующем промежутки между измерениями гемоглобина можно увеличить.

Лечение анемии дарбэпоэтином альфа в фазе коррекции у детей в режиме дозирования один раз в месяц не изучалось.

Поддерживающая фаза

У детей в возрасте ≥ 1 года в поддерживающую фазу терапии введение препарата Эподарба можно продолжать в режиме один раз в неделю или один раз в две недели. Пациентам в возрасте до 6 лет для поддержания соответствующего содержания гемоглобина может потребоваться применение более высокой дозы препарата, чем у пациентов более старшего возраста. При переводе пациентов, находящихся на диализе, с еженедельных инъекций препарата Эподарба на режим введения один раз в две недели, начальная доза должна вдвое превышать дозу, вводившуюся один раз в неделю.

У пациентов в возрасте ≥ 11 лет, не находящихся на диализе, после достижения целевого содержания гемоглобина в режиме дозирования препарата один раз в две недели препарат Эподарба может назначаться подкожно один раз в месяц, при этом начальная доза должна вдвое превышать дозу, вводившуюся один раз в две недели.

Клинические данные показали, что пациенты детского возраста, получающие рчЭпо два или три раза в неделю, могут быть переведены на препарат Эподарба, вводимый один раз в неделю, и пациенты, получающие рчЭпо один раз в неделю, могут быть переведены на режим введения препарата один раз в две недели. Начальную еженедельную дозу препарата Эподарба (мкг/неделю) для детей определяют путем деления общей еженедельной дозы рчЭпо (МЕ/неделю) на 240. Начальную дозу препарата Эподарба при режиме введения один раз в две недели (мкг/раз в две недели) определяют путем деления общей суммарной дозы рчЭпо, введенного за двухнедельный период, на 240. По причине индивидуальных различий отдельным пациентам требуется подбор оптимальной терапевтической дозы. При замене рчЭпо на препарат Эподарба измерение содержания гемоглобина следует выполнять еженедельно или один раз в две недели, а способ введения препарата должен оставаться неизменным.

Титрование дозы с целью поддержания требуемого содержания гемоглобина следует проводить так часто, как это требуется.

Если для поддержания требуемого содержания гемоглобина необходима коррекция дозы препарата Эподарба, рекомендуется изменять дозу приблизительно на 25%.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить приблизительно на 25% в зависимости от степени увеличения содержания гемоглобина. В случае, когда уровень гемоглобина превышает 12 г/дл, следует рассмотреть возможность уменьшения дозы препарата. Если содержание гемоглобина продолжает увеличиваться, дозу следует снизить примерно на 25%. Если после снижения дозы гемоглобин продолжает повышаться, необходимо временно прекратить применение препарата до начала снижения содержания гемоглобина, после чего можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

У пациентов, начинающих диализ на фоне терапии препаратом Эподарба, следует тщательно контролировать содержание гемоглобина.

После любого изменения дозы или режима введения препарата содержание гемоглобина следует контролировать еженедельно или один раз в две недели. Изменение дозы во время поддерживающей фазы должно выполняться не чаще одного раза в две недели.

При изменении пути введения препарата следует использовать ту же дозу препарата и контролировать содержание гемоглобина один раз в 1 – 2 недели, чтобы при необходимости скорректировать дозу препарата с целью поддержания требуемого содержания гемоглобина.

Способ применения

Препарат Эподарба поставляется готовым для применения в предварительно наполненных шприцах и может применяться подкожно или внутривенно, как описано в подразделе «Режим дозирования» данного раздела.

Препарат Эподарба может вводиться подкожно самим пациентом или лицом, осуществляющим уход, после обучения технике выполнения инъекции лечащим врачом или медицинской сестрой.

Рекомендации для пациентов по применению препарата Эподарба

Этот пункт описывает проведение подкожной инъекции препарата Эподарба, которую пациент может выполнять самостоятельно. Перед началом применения препарата в предварительно наполненных шприцах следует сначала ознакомиться с общими рекомендациями, приведенными ниже.

Общие рекомендации

Очень важно, чтобы пациент не делал инъекцию самостоятельно, пока лечащий врач или медицинская сестра не научат его.

Препарат Эподарба в предварительно наполненных шприцах вводится подкожно один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц. Количество препарата Эподарба, которое следует вводить, и частоту его введения определяет лечащий врач. Необходимо менять места введения препарата и вводить препарат медленно, чтобы избежать возникновения дискомфорта в месте инъекции.

Техника проведения подкожной инъекции препарата Эподарба в предварительно наполненных шприцах

Подготовка к проведению подкожной инъекции

1. Индивидуальную упаковку с предварительно наполненным шприцем после хранения в холодильнике следует выдержать при комнатной температуре около 30 минут. Не допускается подогрев ПНШ другими способами (например, в микроволновой печи или в горячей воде). Кроме того, не следует оставлять ПНШ под прямыми солнечными лучами.
2. Не встряхивайте ПНШ.
3. Проверьте соответствие дозы препарата Эподарба дозе, назначенной врачом.
4. Проверьте и убедитесь в том, что срок годности препарата Эподарба, указанный на этикетке, не истек. Препарат не следует применять, если прошел последний день указанного месяца.
5. Проверьте внешний вид препарата Эподарба. Раствор должен быть бесцветным и прозрачным или слегка опалесцирующим. В случае наличия непрозрачных частиц, посторонних включений и измененного цвета препарат применять не следует.
6. Не следует удалять защитный колпачок с иглы до полного завершения подготовки к выполнению инъекции.
7. Выбрать комфортабельное, хорошо освещенное место и расположить все необходимые материалы таким образом, чтобы они были легко достигаемы.
8. Препарат Эподарба вводят подкожно, соблюдая правила асептики и антисептики. Наиболее удобные участки для подкожного введения: передне-наружная поверхность бедра и живот (рисунок 1). Если инъекции выполняет лицо, осуществляющее уход, можно использовать наружную поверхность плеча. Не следует проводить инъекции в болезненные точки, обесцвеченные, покрасневшие участки кожи или области с уплотнениями и узелками.

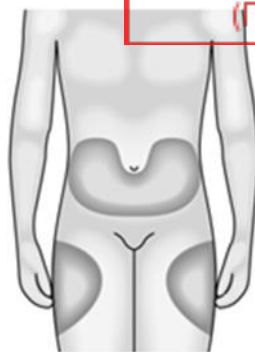


Рисунок 1 Схема расположения мест для подкожной инъекции

Введение препарата Эподарба

1. Достаньте шприц из индивидуальной контурной ячейковой упаковки.
2. Возьмите шприц в руку, которой пишете. Снимите защитный колпачок с иглы. Во избежание загиба иглы, осторожно потяните колпачок с иглы сразу, без скручивания, как показано на рисунке 2.

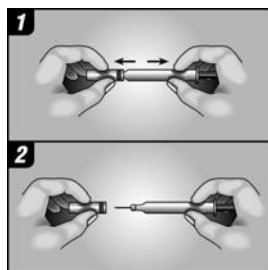


Рисунок 2 Методика снятия защитного колпачка с иглы шприца

3. Прозеинфицируйте место инъекции с помощью смоченного в спирте тампона, слегка соберите кожу в складку большим и указательным пальцами, как показано на рисунке 3.



Рисунок 3 Схема выполнения подкожной инъекции

4. Введите иглу в кожу, введите препарат, равномерно нажимая на поршень шприца вниз до конца (до полного его опорожнения), при этом кожную складку необходимо сжимать, пока шприц не опустеет.
5. Извлеките иглу шприца движением вертикально вверх и отпустите складку кожи. Место инъекции не растирать, при необходимости заклеить пластырем.

6. Один предварительно наполненный шприц предназначен только для однократного применения. Не использовать оставшийся в шприце раствор.
7. Не надевайте обратно серый колпачок на использованные шприцы. Вы можете случайно пораниться.
8. При пропуске очередного введения препарата Эподарба следует обратиться за помощью к лечащему врачу.

При возникновении проблем при введении препарата Эподарба следует обратиться за помощью к лечащему врачу или медицинской сестре.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к дарбэпоэтину альфа или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Плохо контролируемая артериальная гипертензия.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Для улучшения отслеживаемости препаратов, стимулирующих эритропоэз (ПСЭ), в медицинской карте пациента должно быть четко указано торговое наименование применяемого ПСЭ.

Необходим мониторинг артериального давления у всех пациентов, особенно в начале терапии дарбэпоэтином альфа. При недостижении адекватного контроля артериального давления стандартными методами содержание гемоглобина может быть снижен путем уменьшения дозы и отмены дарбэпоэтина альфа (см. раздел 4.2). При лечении дарбэпоэтином альфа пациентов с ХПН отмечалось развитие тяжелой формы артериальной гипертензии, включая гипертонический криз, гипертоническую энцефалопатию и судорожные припадки.

С целью подтверждения эффективности эритропоэза у всех пациентов следует определять концентрацию железа в плазме крови до и во время лечения с целью назначения в случае необходимости дополнительной терапии препаратами железа.

Отсутствие ответа на терапию дарбэпоэтином альфа должно служить стимулом для выявления причинных факторов. Эффективность препаратов, стимулирующих эритропоэз, снижается при недостатке в организме железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂, вследствие чего их концентрацию в плазме крови необходимо корректировать. Эритропоэтический ответ также может быть ослаблен при наличии сопутствующих инфекционных заболеваний, симптомов воспаления или случаев травмы, скрытой кровопотери, гемолиза, тяжелой алюминиевой интоксикации, сопутствующих гематологических заболеваний или фиброза костного мозга. Количество ретикулоцитов следует рассматривать как один из параметров оценки ответа на терапию. Если типичные

причины отсутствия ответа исключены, а у пациента выявляется ретикулоцитопения, следует провести исследование костного мозга. Если картина костного мозга соответствует картине парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), рекомендуется выполнить исследование на наличие антител к эритропоэтину.

При применении эпоэтинов отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могут быть летальными или угрожающими жизни. Более тяжелые случаи были зарегистрированы при применении эпоэтинов длительного действия.

При назначении дарбэпоэтина альфа следует информировать пациентов о признаках и симптомах кожных реакций и тщательно их контролировать. При возникновении таких признаков и симптомов применение дарбэпоэтина альфа следует немедленно прекратить и назначить альтернативное лечение.

При развитии тяжелых кожных реакций, таких как ССД или ТЭН, на фоне терапии дарбэпоэтином альфа ни в коем случае нельзя возобновлять применение дарбэпоэтина альфа у данного пациента.

Была описана парциальная красноклеточная аплазия, вызванная нейтрализующим действием антител к эритропоэтину, связанная с применением ПСЭ, включая дарбэпоэтин альфа. Чаще всего такие сообщения касались пациентов с ХПН, получавших дарбэпоэтин альфа подкожно. Было показано, что эти антитела перекрестно реагируют со всеми эритропоэтическими белками, поэтому пациентов, у которых подозревается или выявлено наличие нейтрализующих антител к эритропоэтину, не следует переводить на дарбэпоэтин альфа (см. раздел 4.8).

Парадоксальное снижение содержания гемоглобина и развитие тяжелой анемии с низким содержанием ретикулоцитов должно приводить к немедленной отмене лечения эпоэтином и проведению теста на наличие антител к эритропоэтину. Такие случаи были описаны у пациентов с гепатитом С, которые получали терапию интерфероном и рибавирином в сочетании с эпоэтинами. Применение эпоэтинов в лечении анемии при гепатите С не одобрено.

Во всех исследованиях дарбэпоэтина альфа критерием исключения были активные заболевания печени, поэтому данные о применении дарбэпоэтина альфа у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют. Так как печень считается основным путем выведения дарбэпоэтина альфа и рчЭпо, пациентам с нарушениями функции печени эти препараты следует назначать с осторожностью.

Также дарбэпоэтин альфа следует применять с осторожностью пациентам с серповидно-клеточной анемией.

Злоупотребление дарбэпоэтином альфа у здоровых лиц может привести к избыточному повышению гематокрита. Подобные явления могут быть ассоциированы с опасными для жизни осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Дарбэпоэтина альфа следует применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией. Имеются сообщения о возникновении судорог у пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа.

Необходимо оценивать соотношение риска тромботических событий и пользы дарбэпоэтина альфа в особенности для пациентов, изначально подверженных риску тромботических событий, например, страдающих ожирением и имеющих случаи тромбоза в анамнезе (такие как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия и острое нарушение мозгового кровообращения).

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

У пациентов с хронической почечной недостаточностью поддерживающие концентрации гемоглобина не должны превышать верхнюю границу целевой концентрации гемоглобина, рекомендованной в разделе 4.2. В ходе клинических исследований наблюдались повышенные риски летального исхода, серьезных сердечно-сосудистых осложнений или нарушений мозгового кровообращения, включая инсульт, и тромбоз сосудистого доступа при применении ПСЭ для достижения содержания гемоглобина выше 12 г/дл.

Следует с осторожностью повышать дозу дарбэпоэтина альфа у пациентов с хронической почечной недостаточностью, поскольку высокая кумулятивная доза эпоэтина может повышать риск летального исхода, серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. У пациентов с недостаточным ответом на терапию эпоэтином в отношении содержания гемоглобина следует рассмотреть альтернативные объяснения такого недостаточного ответа (см. разделы 4.2 и 5.1).

Проводимые контролируемые клинические исследования не показали значительных преимуществ при назначении эпоэтинов, когда концентрация гемоглобина повышается выше содержания, необходимого для лечения симптомов анемии и для того, чтобы избежать переливания крови.

Всем пациентам с концентрацией ферритина сыворотки крови ниже 100 мкг/л или тем, у кого насыщение трансферрина ниже 20%, рекомендуется дополнительное лечение препаратами железа.

Во время применения дарбэпоэтина альфа следует регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Повышение концентрации калия было описано у нескольких пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа, однако причинная связь

установлена не была. При выявлении повышенной или повышающейся концентрации калия введение дарбэпоэтина альфа следует прекратить до ее нормализации.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Влияние на рост опухоли

Эпоэтины представляют собой факторы роста, которые главным образом стимулируют выработку эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток. Как и в случае любых факторов роста, существует предположение о том, что эритропоэтины способны стимулировать рост опухолей.

В ряде контролируемых клинических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших химиотерапию, применение эпоэтинов не увеличивало общую продолжительность жизни и не снижало риск прогрессии опухоли у пациентов с анемией, ассоциированной с онкологическими заболеваниями.

В контролируемых клинических исследованиях дарбэпоэтина альфа и других ПСЭ было продемонстрировано:

- Уменьшение времени до прогрессии у пациентов с распространенным раком головы и шеи, получавших лучевую терапию, при применении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина выше 14 г/дл. ПСЭ не показаны данной группе пациентов.
- Уменьшение общей продолжительности жизни и повышение смертности, связанное с прогрессией заболевания за 4 месяца у пациентов с метастазирующим раком молочной железы, получавших химиотерапию, при корректирующем применении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина 12 – 14 г/дл.
- Повышение риска смерти при применении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина 12 г/дл у пациентов с активной злокачественной опухолью, не получавших ни химиотерапии, ни лучевой терапии. ПСЭ не показаны данной группе пациентов.
- Повышение риска прогрессирования заболевания или летального исхода на 9% в группе пациентов, получавших эпоэтин альфа и стандартную терапию, по результатам первичного анализа и повышение риска, который нельзя статистически исключить у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших химиотерапию, которым препарат назначался для достижения целевого значения гемоглобина в диапазоне 10 – 12 г/дл, на 15%.
- Не меньшая эффективность дарбэпоэтина альфа по сравнению с плацебо по показателям общей выживаемости и продолжительности периода без прогрессирования заболевания у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, получающих

химиотерапию, которым дарбэпоэтин альфа назначался для достижения целевого значения гемоглобина 12 г/дл (см. раздел 5.1).

В соответствии с вышеизложенным в некоторых клинических ситуациях для лечения анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями следует применять переливание крови. Решение о назначении рекомбинантных эритропоэтинов следует принимать на основании оценки соотношения польза/риск для каждого конкретного пациента, принимая во внимание особенности клинической ситуации. Необходимо учитывать следующие факторы: вид и стадия опухолевого процесса, степень анемии, ожидаемая продолжительность жизни, обстановка, в которой пациент будет проходить лечение, и пожелания самого пациента (см. раздел 5.1).

У пациентов с солидными опухолями или лимфопролиферативными злокачественными заболеваниями при возрастании содержания гемоглобина выше 12 г/дл следует строго соблюдать схему коррекции дозы, описанную в разделе 4.2, с целью минимизации потенциального риска развития тромбоэмболических явлений. Также необходимо регулярно контролировать количество тромбоцитов и уровень гемоглобина в крови.

Препарат Эподарба представляет собой стерильный продукт, изготовленный без консервантов. Одним шприцом следует вводить не более одной дозы препарата.

Перед введением раствор препарата Эподарба следует проконтролировать на предмет присутствия видимых частиц. Допускается использование только бесцветного, прозрачного или слабо опалесцирующего раствора. Раствор нельзя встряхивать. Перед введением следует дождаться нагревания предварительно наполненного шприца до комнатной температуры.

Любое количество неиспользованного лекарственного препарата, оставшееся в предварительно наполненном шприце, или его отходов подлежит уничтожению в соответствии с местными требованиями.

Информация о вспомогательных веществах

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, поэтому может считаться препаратом, не содержащим натрий.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинические данные, полученные до настоящего времени, не содержат указаний на взаимодействие дарбэпоэтина альфа с другими лекарственными препаратами. Однако известно, что потенциально возможно его взаимодействие с лекарственными препаратами, характеризующимися высокой степенью сродства к эритроцитам, такими как циклоспорин, такролимус. При одновременном применении дарбэпоэтина альфа с любыми подобными

лекарственными препаратами следует контролировать их концентрацию в плазме крови и корректировать дозу в случае повышения содержания гемоглобина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Полноценные контролируемые исследования дарбэпоэтина альфа у беременных женщин не проводились.

В исследованиях на животных не было продемонстрировано прямого повреждающего действия дарбэпоэтина альфа на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие.

При назначении дарбэпоэтина альфа беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Лактация

Неизвестно, проникает ли дарбэпоэтин альфа в грудное молоко. Поэтому не исключен риск для ребенка при грудном вскармливании. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отмене лечения дарбэпоэтином альфа следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для матери.

Фертильность

Данные в отношении влияния дарбэпоэтина альфа на фертильность у людей отсутствуют. В исследованиях на животных влияния дарбэпоэтина альфа на фертильность выявлено не было.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Дарбэпоэтин альфа не влияет или имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Выявленные нежелательные реакции, связанные с применением дарбэпоэтина альфа, включают артериальную гипертензию, инсульт, тромбоэмболии, судороги, аллергические реакции, кожную сыпь/эритему и парциальную красноклеточную аплазию (см. раздел 4.4). Боль в месте инъекции была зарегистрирована как связанная с лечением в исследованиях, в которых дарбэпоэтин альфа вводили в виде подкожных инъекций. Дискомфорт в месте инъекции в целом был слабым и преходящим и развивался преимущественно после первой инъекции.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по классам систем и органов в соответствии с

Медицинским словарем нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Данные представлены отдельно для пациентов с ХПН и пациентов с онкологическими заболеваниями и отражают профиль нежелательных реакций в этих популяциях.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

Данные, представленные в контролируемых исследованиях, включали 1357 пациентов: 766 пациентов получали дарбэпоэтин альфа, и 591 пациент получал рчЭпо. В группе дарбэпоэтина альфа 83% пациентов находились на диализе, 17% пациентов – нет. Инсульт был выявлен в качестве нежелательной реакции в дополнительном клиническом исследовании (TREAT, см. раздел 5.1).

Частота нежелательных реакций по данным контролируемых клинических исследований и пострегистрационного опыта представлена в таблице 1.

Таблица 1 Частота нежелательных реакций, связанных с лечением дарбэпоэтином альфа у пациентов с хронической почечной недостаточностью, по данным контролируемых клинических исследований и пострегистрационного опыта

Система органов по MedDRA	Частота возникновения	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Частота неизвестна ²	Парциальная красноклеточная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Гиперчувствительность ^a
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Инсульт ^b
	Нечасто ¹	Судороги
Нарушения со стороны сердца	Очень часто	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Тромбоэмболии ^c
	Нечасто ¹	Тромбоз сосудистого доступа для диализа ^d
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожная сыпь/эритема ^e
	Частота неизвестна ²	Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, образование волдырей, шелушение кожи

Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Боль в месте инъекции
	Нечасто ¹	Кровоподтек в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции

Источник: данные 5 рандомизированных двойных слепых исследований с активным контролем (970200, 970235, 980117, 980202 и 980211), за исключением случаев острого нарушения мозгового кровообращения, которые были зарегистрированы в качестве нежелательной реакции в рамках исследования TREAT (исследование 20010184).

¹Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационный период. В соответствии с документом «Краткая характеристика лекарственного препарата» (редакция 2, сентябрь 2009 г.) частота возникновения нежелательных реакций в пострегистрационный период была определена на основании «правила трех».

²Невозможно оценить частоту по имеющимся данным.

^aК гиперчувствительности относятся все явления, выдаваемые по этому термину при использовании SMQ.

^bК острому нарушению мозгового кровообращения относятся геморрагический инсульт, ишемический инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения и «инсульт в ходу» (предпочтительные термины).

^cК тромбоэмболическим событиям относятся артериальная эмболия, тромбофлебит, тромбоз, тромбоз вен конечности (предпочтительные термины).

^dК тромбозу сосудистого доступа для диализа относятся все нежелательные реакции, выдаваемые по этому термину при использовании AMQ.

^eК сыпи/эритеме относятся кожная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, генерализованная сыпь, эритема (предпочтительные термины).

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Нежелательные реакции были определены на основании объединенных данных 8 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований дарбэпоэтина альфа, включавших 4630 пациентов (дарбэпоэтин альфа получали 2888 пациентов, плацебо – 1742 пациента). В клинические исследования включали пациентов с солидными опухолями (например, легких, молочной железы, толстой кишки, яичников) и лимфоидными злокачественными новообразованиями (например, лимфомой, множественной миеломой).

Частота нежелательных реакций по данным контролируемых клинических исследований и пострегистрационного опыта представлена в таблице 2.

Таблица 2 Частота нежелательных реакций, связанных с лечением дарбэпоэтином альфа у пациентов с онкологическими заболеваниями, по данным контролируемых клинических исследований и пострегистрационного опыта

Система органов по MedDRA	Частота возникновения	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень часто	Гиперчувствительность ^a
Нарушения со стороны	Нечасто ¹	Судороги

нервной системы		
Нарушения со стороны сердца	Часто	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Тромбоэмболии ^b , включая тромбоэмболию легочной артерии
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожная сыпь/эритема ^c
	Частота неизвестна ²	Синдром Стивенса-Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, образование волдырей, шелушение кожи
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Отек ^d Боль в месте инъекции ^e
	Нечасто ¹	Кровоподтек в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции.

¹Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационный период. В соответствии с документом «Краткая характеристика лекарственного препарата» (редакция 2, сентябрь 2009 г.) частота возникновения нежелательных реакций в пострегистрационный период была определена на основании «правила трех».

²Невозможно оценить частоту по имеющимся данным.

Источник: данные 8 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (980291, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 и 20070782).

^aК гиперчувствительности относятся все явления, выдаваемые по этому термину при использовании SMQ.

^bК тромбоэмболическим событиям относятся эмболия, тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз яремной вены, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, тромбоз вены таза, эмболия периферической артерии, тромбоэмболия легочной артерии, а также тромбоз в устройстве (предпочтительные термины из СОК «Проблемы с продуктом»).

^cК сыпи относятся кожная сыпь, зудящая сыпь, генерализованная сыпь, папулезная сыпь, эритема, эксфолиативная сыпь, макулопапулезная сыпь, везикулезная сыпь, а также пустулезная сыпь (предпочтительные термины из СОК «Инфекции и инвазии»).

^dК отеку относятся периферический отек, отек, распространенный отек, отек вследствие заболеваний сердца, отек лица (предпочтительные термины).

^eК боли в месте инъекции относятся боль в месте инъекции, боль в месте введения, боль в месте установки катетера, боль в месте инфузии и боль в месте пункции сосуда (предпочтительные термины).

Описание отдельных нежелательных реакций

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

Инсульт был отмечен как распространенная нежелательная реакция у пациентов с ХПН в исследовании TREAT (см. раздел 5.1).

В отдельных случаях сообщалось об образовании нейтрализующих антител к эритропоэтину, опосредующих ПККА, связанную с терапией дарбэпоэтином альфа,

преимущественно у пациентов с ХПН, получавших препарат подкожно. В случае подтверждения диагноза ПКА терапия дарбэпоэтином альфа должна быть прекращена, и пациенты не должны быть переведены на лечение другим рекомбинантным эритропоэтином (см. раздел 4.4).

Частота реакций гиперчувствительности оценивалась на основе данных клинических исследований как «очень часто» у пациентов с ХПН. Также реакции гиперчувствительности очень часто встречались в группах пациентов, получающих плацебо. В пострегистрационном периоде сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, кожную сыпь и крапивницу, связанных с терапией дарбэпоэтином альфа.

Отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть летальными или угрожающими жизни (см. раздел 4.4).

Сообщалось о судорогах у пациентов, получающих дарбэпоэтин альфа (см. раздел 4.4). Частота оценивалась на основе данных клинических исследований как «нечасто» у пациентов с ХПН.

В пострегистрационном периоде у пациентов с ХПН, находившихся на гемодиализе, были зарегистрированы случаи тромбоза сосудистого доступа (такие как осложнение сосудистого доступа, тромбоз артериовенозной фистулы, тромбоз трансплантата, тромбоз шунта, осложнение в области артериовенозной фистулы и т.д.). Частота оценивалась на основе данных клинических исследований как «нечасто».

Пациенты с онкологическими заболеваниями

При применении дарбэпоэтина альфа в рутинной клинической практике у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдалась артериальная гипертензия (см. раздел 4.4). Частота оценивалась на основе данных клинических исследований как «часто» у пациентов с онкологическими заболеваниями и также часто встречалась в группах пациентов, получавших плацебо.

При применении дарбэпоэтина альфа в рутинной клинической практике у пациентов с онкологическими заболеваниями наблюдались реакции гиперчувствительности. Частота реакций гиперчувствительности оценивалась на основе данных клинических исследований как «очень часто» у пациентов с онкологическими заболеваниями. Также реакции гиперчувствительности очень часто встречались в группах пациентов, получающих плацебо. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, включая

анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, кожную сыпь и крапивницу, связанных с терапией дарбэпоэтином альфа.

Отмечались тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут быть летальными или угрожающими жизни (см. раздел 4.4).

При применении дарбэпоэтина альфа в рутинной клинической практике у пациентов, получающих дарбэпоэтин альфа, сообщалось о судорогах (см. раздел 4.4). Частота оценивалась на основе данных клинических исследований как «нечасто» у пациентов с онкологическими заболеваниями. Судороги часто встречались в группах пациентов, получавших плацебо.

Дети

Во всех исследованиях ХПН у детей не было выявлено дополнительных нежелательных реакций по сравнению с ранее зарегистрированными у взрослых пациентов (см. раздел 5.1).

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Максимальное количество дарбэпоэтина альфа безопасное для введения в виде однократной или многократной дозы не определялось. В случае недостаточного контроля содержания гемоглобина и отсутствия соответствующей коррекции дозы терапия дарбэпоэтином альфа может привести к полицитемии. После передозировки дарбэпоэтина альфа наблюдались случаи тяжелой артериальной гипертензии (см. раздел 4.4).

Лечение

В случае выявления полицитемии введение препарата Эподарба следует временно прекратить (см. раздел 4.2.). При наличии клинических показаний может быть выполнена флеботомия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антианемические препараты. Другие антианемические препараты.

Код АТХ: B03XA02

Препарат Эподарба является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Эритропоэтин человека – эндогенный гликопротеиновый гормон, который является основным регулятором эритропоэза посредством специфического взаимодействия с рецептором эритропоэтина на клетках-предшественниках эритроидного ряда в костном мозге. Эритропоэтин в основном образуется в почках в ответ на изменения оксигенации тканей, и регулируется данный процесс также в почках. Синтез эндогенного эритропоэтина нарушается у пациентов с хронической почечной недостаточностью, поэтому у таких пациентов анемия в первую очередь связана с дефицитом эритропоэтина. У пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, этиология анемии многофакторна. У таких пациентов значительное влияние на развитие анемии оказывают как дефицит эритропоэтина, так и снижение ответа эритроидных клеток-предшественников на эндогенный эритропоэтин.

Фармакодинамические эффекты

Дарбэпоэтин альфа стимулирует эритропоэз по тому же механизму, что и эндогенный гормон. Дарбэпоэтин альфа содержит пять N-связанных углеводных цепей, в то время как эндогенный гормон и рчЭпо имеют всего три цепи. Дополнительные остатки сахаров, с молекулярной точки зрения, не отличаются от таковых, представленных в эндогенном гормоне. Вследствие повышенного содержания углеводов дарбэпоэтин альфа обладает более длительным конечным периодом полувыведения по сравнению с рчЭпо и, следовательно, большей активностью *in vivo*. Несмотря на указанные изменения молекулярной структуры дарбэпоэтин альфа сохраняет очень узкую специфичность к эритропоэтиновому рецептору.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

В 2 клинических исследованиях было выявлено, что у пациентов с ХПН риск летального исхода и серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений выше при применении стимуляторов эритропоэза до более высоких целевых концентраций гемоглобина при сравнении с более низкими (13,5 г/дл против 11,3 г/дл; 14 г/дл против 10 г/дл).

В рандомизированном двойном слепом коррекционном исследовании сравнения режимов дозирования один раз в две недели и один раз в месяц у пациентов с хронической почечной недостаточностью, не находящихся на диализе, (n = 358) применение дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии один раз в месяц было не хуже, чем один раз в две недели. Среднее время (1-й квартиль, 3-й квартиль) достижения коррекции содержания гемоглобина (≥ 10 г/дл и ≥ 1 г/дл по сравнению с исходным содержанием) составило 5 недель для обоих режимов дозирования (3,7 недель для режима дозирования один раз в две недели и 3,9 недель для режима дозирования один раз в месяц). В период оценки (недели 29 – 33) среднее значение (95% ДИ) эквивалентной дозы составило 0,20 (0,17; 0,24) мкг/кг при режиме дозирования один раз в две недели и 0,27 (0,23; 0,32) мкг/кг при режиме дозирования один раз в месяц.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (TREAT) 4038 пациентов с хронической почечной недостаточностью, с диабетом 2 типа и содержания гемоглобина ≤ 11 г/дл, не находящихся на диализе, получали дарбэпоэтин альфа с целью достижения содержания гемоглобина 13 г/дл или плацебо (с назначением дарбэпоэтина альфа при снижении содержания гемоглобина ниже 9 г/дл). Исследование не достигло основной цели, заключающейся в снижении риска смертности по любым причинам или по сердечно-сосудистой заболеваемости (дарбэпоэтин альфа против плацебо: соотношение рисков 1,05; 95% ДИ (0,94; 1,17)), также как и цели, заключающейся в снижении смертности по любым причинам и прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности (дарбэпоэтин альфа против плацебо: соотношение рисков 1,06; 95% ДИ (0,95; 1,19)). Анализ индивидуальных компонентов композитных конечных точек показал следующее соотношение рисков (95% ДИ): летальный исход 1,05 (0,92; 1,21), хроническая сердечная недостаточность 0,89 (0,74; 1,08), инфаркт миокарда 0,96 (0,75; 1,23), инсульт 1,92 (1,38; 2,68), госпитализация в связи с ишемией миокарда 0,84 (0,55; 1,27), терминальная стадия почечной недостаточности 1,02 (0,87; 1,18).

Для пациентов с ХПН (находящихся на диализе, не находящихся на диализе, с сахарным диабетом и без сахарного диабета) проводили объединенный апостериорный анализ данных клинических исследований ПСЭ. Была выявлена тенденция к повышению риска смертности от всех причин, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий для

пациентов, принимавших более высокие дозы ПСЭ, независимо от наличия сахарного диабета или проведения диализа (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию

В проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 314 пациентов с раком легких, получающих химиотерапию препаратами платины, было отмечено значимое снижение потребности в гемотрансфузии ($p < 0,001$).

В проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 344 пациентов с анемией и лимфопролиферативными злокачественными опухолями, получающих химиотерапию, было отмечено значимое снижение потребности в гемотрансфузии и улучшение ответа по содержанию гемоглобина ($p < 0,001$). Также наблюдалось снижение выраженности утомляемости [по шкале функциональной оценки противоопухолевой терапии в отношении утомляемости (FACT fatigue)].

Дети

В рандомизированном клиническом исследовании 114 детей в возрасте от 2 до 18 лет с хронической почечной недостаточностью, находящихся или не находящихся на диализе, страдающих анемией (гемоглобин < 10 г/дл) и не получавших лечение ПСЭ, для коррекции анемии получали дарбэпоэтин альфа один раз в неделю ($n = 58$) или один раз в две недели ($n = 56$). Содержание гемоглобина достигал значений ≤ 10 г/дл у более 98% ($p < 0,001$) детей, получавших дарбэпоэтин альфа один раз в неделю, и у 84% ($p = 0,293$) детей, получавших дарбэпоэтин альфа один раз в две недели. На момент времени, когда содержание гемоглобина впервые достиг значений ≤ 10 г/дл, средняя (стандартное отклонение (CO)) доза, скорректированная на массу тела, составляла 0,48 (0,24) мкг/кг (диапазон: 0,0 – 1,7 мкг/кг) в неделю при режиме дозирования один раз в неделю и 0,76 (0,21) мкг/кг (диапазон: 0,3 – 1,5 мкг/кг) в две недели при режиме дозирования один раз в две недели.

В клиническом исследовании с участием 124 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с хронической почечной недостаточностью, находящихся или не находящихся на диализе, пациентов со стабилизацией состояния на фоне терапии эпоэтином альфа рандомизировали в группу дарбэпоэтина альфа с режимом введения один раз в неделю (подкожно или внутривенно) с использованием коэффициента пересчета дозы 238:1 или группу с продолжением терапии эпоэтином альфа в прежней дозе с использованием прежнего режима дозирования и способа применения. Результаты оценки первичной конечной точки (изменение концентрации гемоглобина в течение периода оценки (недели 21 – 28)

относительно исходного содержания) были сравнимы для двух групп терапии. Среднее содержание гемоглобина в группах пациентов, получавших рчЭпо и дарбэпоэтин альфа, на исходном уровне составил 11,1 (СО 0,7) г/дл и 11,3 (СО 0,6) г/дл соответственно. На 28 неделе среднее содержание гемоглобина в группах пациентов, получавших рчЭпо и дарбэпоэтин альфа, составил 11,1 (СО 1,4) г/дл и 11,1 (СО 1,1) г/дл соответственно.

В европейском наблюдательном регистровом исследовании с участием 319 детей с хронической почечной недостаточностью (13 пациентов (4,1%) в возрасте <1 года, 83 пациента (26,0%) в возрасте от 1 года до <6 лет, 90 пациентов (28,2%) в возрасте от 6 до <12 лет и 133 пациента (41,7%) в возрасте ≥12 лет), получавших дарбэпоэтин альфа, средний уровень гемоглобина варьировал от 11,3 до 11,5 г/дл, а средняя доза дарбэпоэтина альфа на основании массы тела в течение периода исследования оставалась достаточно постоянной (от 2,31 мкг/кг в месяц до 2,67 мкг/кг в месяц) для всей исследуемой популяции.

В ходе этих исследований не было выявлено каких-либо значимых отличий профиля безопасности дарбэпоэтина альфа для детей по сравнению с ранее описанным профилем безопасности для взрослых пациентов (см. раздел 4.8).

5.2 Фармакокинетические свойства

В связи с повышенным содержанием углеводов концентрация циркулирующего в крови дарбэпоэтина альфа превышает минимальную концентрацию, необходимую для стимуляции эритропоэза в течение более продолжительного времени в сравнении с эквивалентными дозами рчЭпо, что позволяет снизить частоту введения дарбэпоэтина альфа с сохранением эквивалентного уровня биологического ответа.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа была изучена у пациентов с хронической почечной недостаточностью при внутривенном и подкожном введении. Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) дарбэпоэтина альфа при внутривенном введении составлял 21 час (СО 7,5), клиренс – 1,9 мл/час/кг (СО 0,56), а объем распределения (V_{ss}) был приблизительно эквивалентен объему плазмы (50 мл/кг). При подкожном введении дарбэпоэтина альфа его биодоступность соответствовала 37%. При ежемесячном подкожном введении дарбэпоэтина альфа в дозе от 0,6 до 2,1 мкг/кг его конечный период полувыведения составлял 73 часа (СО 24). Более продолжительный конечный период полувыведения дарбэпоэтина альфа при подкожном введении по сравнению с внутривенным обусловлен кинетикой абсорбции. В ходе клинических исследований минимальное накопление дарбэпоэтина альфа наблюдалось при любом способе введения. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что почечный клиренс дарбэпоэтина альфа

минимален (до 2% от общего клиренса) и не оказывает влияния на период полувыведения препарата из сыворотки крови.

Для оценки дозы, необходимой для поддержания содержания гемоглобина, оценивали данные 809 пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа в рамках европейских клинических исследований. Различий в средней недельной дозе при внутривенном или подкожном введении не отмечено.

Дети

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа изучалась у детей (2 – 16 лет) с ХПН, находящихся или не находящихся на диализе, при этом отбор образцов крови проводили от момента однократного или двукратного подкожного или внутривенного введения препарата до 2 недель (336 часов) после введения. Периоды отбора образцов крови были такой же продолжительности, как и у взрослых с ХПН, и данные моделирования популяционной фармакокинетики показали, что фармакокинетика дарбэпоэтина альфа у взрослых и детей с ХПН похожа.

В исследованиях фармакокинетики I фазы после внутривенного введения препарата отмечалось приблизительно 25% различие между взрослыми и детьми в отношении площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нулевой отметки времени до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$); тем не менее, указанное различие для детей составило менее двукратного диапазона $AUC_{0-\infty}$. После подкожного введения дарбэпоэтина альфа величина $AUC_{0-\infty}$ у взрослых и детей была сопоставимой. Как после внутривенного, так и после подкожного введения препарата, период полувыведения препарата у детей и взрослых с ХПН был сходен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

натрия дигидрофосфат моногидрат

динатрия гидрофосфат

натрия хлорид

полисорбат 80

вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Поскольку исследования совместимости не проводились, данный препарат не следует смешивать или вводить методом инфузии вместе с другими лекарственными средствами.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и транспортировать в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Перед амбулаторным использованием препарат может быть однократно перемещен из места хранения в условия комнатной температуры (до 25 °С) на максимальный период 7 дней. Однократно перемещенный из холодильника и достигший комнатной температуры (до 25 °С) шприц должен быть использован в течение 7 дней или уничтожен.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30 мкг в 0,3 мл раствора (100 мкг/мл), в шприцах вместимостью 1 мл из стекла I гидролитического класса с интегрированной иглой, закрытой колпачком из эластомерного материала с дополнительным внешним полипропиленовым колпачком, с эластомерной пробкой и полипропиленовым поршнем.

По 1 наполненному шприцу в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и прозрачного покрывного материала. Одна контурная ячейковая упаковка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона, разрешённого к применению в РФ.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ФАРМАПАРК»

Юридический адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд д.8 стр.1

Тел: +7 495 411-85-94

e-mail: info@pharmapark.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФАРМАПАРК»

Юридический адрес: 117246, г. Москва, Научный проезд д.8 стр.1

Тел: +7 495 411-85-94

e-mail: info@pharmapark.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

.