

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.»

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лонекса ПСК, 20 мкг, раствор для инъекций.

Лонекса ПСК, 30 мкг, раствор для инъекций.

Лонекса ПСК, 300 мкг, раствор для инъекций.

Лонекса ПСК, 500 мкг, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**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

Действующее вещество: дарбэпоэтин альфа.

Лонекса ПСК, 20 мкг, раствор для инъекций

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 20 мкг дарбэпоэтина альфа (40 мкг/мл).

Лонекса ПСК, 30 мкг, раствор для инъекций

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 30 мкг дарбэпоэтина альфа (100 мкг/мл).

Лонекса ПСК, 300 мкг, раствор для инъекций

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 300 мкг дарбэпоэтина альфа (500 мкг/мл).

Лонекса ПСК, 500 мкг, раствор для инъекций

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 500 мкг дарбэпоэтина альфа (500 мкг/мл).

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 инъекций.

Лонекса ПСК, 20 мкг, раствор для инъекций

Прозрачная бесцветная жидкость, находящаяся в предварительно заполненном шприце.

Лонекса ПСК, 30 мкг, раствор для инъекций

Прозрачная бесцветная жидкость, находящаяся в предварительно заполненном шприце.

Лонекса ПСК, 300 мкг, раствор для инъекций

Прозрачная бесцветная жидкость, находящаяся в предварительно заполненном шприце.

Лонекса ПСК, 500 мкг, раствор для инъекций

Прозрачная бесцветная жидкость, находящаяся в предварительно заполненном шприце.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лонекса ПСК показан для лечения симптоматической анемии:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Лонекса ПСК должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения симптоматической анемии.

Режим дозирования

Терапия симптоматической анемии в сочетании с ХПН

Симптомы анемии и последствия могут варьироваться в зависимости от возраста пациентов, их пола и тяжести заболевания; в каждом случае необходим анализ индивидуальных клинических данных пациента лечащим врачом. Препарат Лонекса ПСК может применяться подкожно или внутривенно для повышения содержания гемоглобина, но не выше 12 г/дл. У пациентов, не находящихся на диализе, подкожный способ введения является предпочтительным, так как позволяет избежать пункций периферических вен. Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для обеспечения адекватной коррекции анемии при сохранении концентрации гемоглобина ниже или на уровне 12 г/дл с применением минимальных одобренных доз препарата Лонекса ПСК. Следует с осторожностью повышать дозу препарата Лонекса ПСК у пациентов с ХПН. У пациентов с недостаточным ответом на препарат Лонекса ПСК 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 модификацию 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 модификации 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 Лонекса ПСК включает две стадии – фаза коррекции и поддерживающая фаза.

Взрослые пациенты с ХПН

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 увеличение содержания гемоглобина недостаточно (менее 1 г/дл в течение 4 недель), необходимо увеличить дозу препарата примерно 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 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.

Содержание гемоглобина следует измерять еженедельно или 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 Лонекса ПСК один раз в неделю или перейти на введение один раз каждые две недели. При переводе пациентов, находящихся на диализе, с еженедельных инъекций препарата Лонекса ПСК

на режим введения однократно раз в две недели, исходная доза должна вдвое превышать дозу, вводившуюся один раз в неделю.

Для пациентов, не получающих диализа, можно продолжить вводить препарат Лонекса ПСК один раз в неделю или один раз каждые две недели или один раз в месяц. Для пациентов, получающих препарат Лонекса ПСК один раз каждые две недели, после достижения требуемой концентрации гемоглобина, подкожное введение препарата Лонекса ПСК затем может производиться один раз в месяц с использованием исходной дозы, вдвое превышающей предыдущую дозу, вводившуюся раз в две недели.

Титрование дозы с целью поддержания требуемой концентрации гемоглобина следует производить так часто, как это требуется.

Если необходима корректировка дозы для поддержания требуемой концентрации гемоглобина, рекомендуется изменять дозу примерно 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 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 содержание гемоглобина следует контролировать еженедельно или раз в две недели. Изменение дозы во время поддерживающей фазы должно выполняться не чаще одного раза в две недели.

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

Согласно данным клинических исследований, взрослых пациентов, получающих инъекции рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭпо) один, два или три раза в неделю, можно перевести на режим однократного еженедельного введения препарата Лонекса ПСК или его введение один раз в две недели.

Исходную еженедельную дозу препарата Лонекса ПСК (мкг/неделю) определяют, разделив общую еженедельную дозу рчЭпо (МЕ/неделю) на 200. Исходную дозу препарата Лонекса ПСК (мкг/две недели) при режиме введения один раз в две недели

определяют путем деления суммарной кумулятивной 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 Лонекса ПСК содержание гемоглобина следует измерять еженедельно или раз в две недели, а способ введения препарата должен оставаться неизменным.

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

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

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 модификацию 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 представлено руководство по коррекции дозы в случае, если содержание гемоглобина превышает 12 г/дл.

Рекомендованная начальная доза препарата – 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 недели либо по 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю. Если клинический ответ (утомляемость, содержание гемоглобина) через девять недель неадекватен, дальнейшая терапия может оказаться неэффективной.

Применение препарата Лонекса ПСК прекращают примерно через четыре недели после завершения химиотерапии.

После достижения целевого содержания гемоглобина дозировку препарата следует уменьшить на 25-50 %, для адекватного контроля симптоматики анемии с использованием минимальных одобренных доз препарата Лонекса ПСК. Возможно титрование дозы между 500 мкг, 300 мкг и 150 мкг.

Следует производить тщательный мониторинг состояния пациентов. Если содержание гемоглобина у пациента превышает 12 г/дл, дозу препарата следует уменьшить на 25-50 %. Если содержание гемоглобина превышает 13 г/дл, следует временно прекратить применение препарата Лонекса ПСК. После снижения содержания гемоглобина до 12 г/дл или ниже, терапию можно возобновить, дозировка 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 примерно на 25-50 %.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Лонекса ПСК у детей в возрасте до 1 года на данный момент не установлены.

Дети с ХПН

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 от 1 года и старше начальная доза при подкожном или внутривенном введении препарата составляет 0,45 мкг/кг веса 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 увеличение содержания гемоглобина недостаточно (менее 1 г/дл в течение 4 недель), необходимо увеличить дозу препарата примерно 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 примерно 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.

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

Лечение анемии препаратом Лонекса ПСК в фазе коррекции у детей в режиме дозирования один раз в месяц не изучено.

Поддерживающая фаза:

У детей от 1 года и старше в поддерживающую фазу терапии введение препарата Лонекса ПСК можно продолжать в режиме один раз в неделю или один раз в две недели.

Пациентам в возрасте до 6 лет может потребоваться применение более высокой дозы для

поддержания содержания гемоглобина, чем у пациентов более старшего возраста. При переводе пациентов, находящихся на диализе, с еженедельных инъекций препарата Лонекса ПСК на режим введения однократно раз в две недели, исходная доза должна вдвое превышать дозу, вводившуюся один раз в неделю.

Для пациентов в возрасте 11 лет и старше, не находящихся на диализе, после того как достигнуто целевое содержание гемоглобина в режиме дозирования препарата 1 раз в две недели, препарат Лонекса ПСК может назначаться подкожно 1 раз в месяц, при этом начальная дозировка должна составлять удвоенную дозу от той, что использовалась в режиме 1 раз в две недели. Клинические данные показали, что пациенты детского возраста, получающие рчЭпо два или три раза в неделю, могут быть переведены на препарат Лонекса ПСК, вводимый 1 раз в неделю, и пациенты получающие рчЭпо один раз в неделю могут быть переведены на режим введения препарата Лонекса ПСК один раз в две недели. Начальная дозировка препарата Лонекса ПСК для детей (мкг/нед), вводимого еженедельно может быть определена путем деления суммарной недельной дозы рчЭпо (МЕ/нед) на 240. Начальная дозировка препарата Лонекса ПСК при введении каждые 2 недели (мкг/каждые 2 недели) может быть определена путем деления суммарной дозы рчЭпо за двухнедельный период на 240. По причине индивидуальных различий для отдельных пациентов требуется подбор оптимальной терапевтической дозы. При замене рчЭпо на препарат Лонекса ПСК содержание гемоглобина следует измерять еженедельно или раз в две недели, а способ введения препарата должен оставаться неизменным. Титрование дозы с целью поддержания требуемой концентрации гемоглобина следует производить так часто, как это требуется.

Если необходима корректировка дозы для поддержания требуемой концентрации гемоглобина, рекомендуется изменять дозу примерно на 25 %.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить примерно 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.

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

После любого изменения дозы или режима введения содержание гемоглобина следует контролировать еженедельно или 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 или 2 недели, чтобы скорректировать дозу при необходимости с целью поддержания требуемого содержания гемоглобина.

Способ применения

Подкожно или внутривенно.

При подкожном применении необходимо менять места введения препарата и вводить препарат медленно, чтобы избежать возникновения дискомфорта в месте введения.

Инструкцию по проведению инъекции препарата Лонекса ПСК см. в разделе 6.6.

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

С осторожностью:

- Заболевания печени.
- Серповидно-клеточная анемия.
- Эпилепсия.

Особые указания

Общие положения

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

Необходим мониторинг артериального давления у всех пациентов, особенно в начале терапии препаратом Лонекса ПСК. При недостижении адекватного контроля артериального давления стандартными методами, концентрация гемоглобина может быть снижена путем уменьшения дозы и отмены препарата Лонекса ПСК (см. раздел 4.2).

При лечении препаратом Лонекса ПСК пациентов с ХПН, отмечалось развитие тяжелой формы артериальной гипертензии, включая гипертонический криз, гипертоническую энцефалопатию и судорожные припадки.

С целью подтверждения эффективности эритропоэза всем пациентам следует определять содержание железа до и во время лечения с целью назначения, в случае необходимости,

дополнительной терапии препаратами железа.

Отсутствие ответа на применение препарата Лонекса ПСК должно служить стимулом для выявления причинных факторов. Эффективность ПСЭ, снижается при недостатке в организме железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂, вследствие чего уровень их содержания 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. Численность ретикулоцитов следует рассматривать как один из параметров оценки. Если типичные причины отсутствия ответа исключены, а у пациента выявляется ретикулоцитопения, следует провести исследование костного мозга. Если картина костного мозга соответствует картине ИЭА, рекомендуется выполнить исследование на присутствие антител к эритропоэтину.

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

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

При развитии тяжелых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, на фоне терапии препаратом Лонекса ПСК, ни в коем случае нельзя возобновлять применение препарата Лонекса ПСК у данного пациента.

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

Парадоксальное снижение содержания гемоглобина и развитие тяжелой анемии с низким уровнем 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 препарата у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Так как печень считается основным путем выведения дарбэпоэтина альфа и рчЭпо, пациентам с патологией печени эти препараты следует назначать с осторожностью.

Также Лонекса ПСК следует применять с осторожностью пациентам с серповидно-клеточной анемией.

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

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

Необходимо оценивать соотношение указанного риска тромботических событий и пользы дарбэпоэтина альфа в особенности в случае 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 ХПН

У пациентов с ХПН, 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 назначении ПСЭ для достижения содержания гемоглобина свыше 12 г/дл.

Следует с осторожностью повышать дозу препарата Лонекса ПСК у пациентов с ХПН, поскольку высокая кумулятивная доза эпоэтина может повышать риск смерти, серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. У пациентов с недостаточным ответом на эпоэтин 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 уровня, необходимого для лечения симптомов анемии и для того, чтобы избежать переливания крови.

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

Во время применения препарата Лонекса ПСК следует регулярно контролировать сывороточное содержание калия. Повышение концентрации калия было описано у нескольких пациентов, получающих дарбэпоэтин альфа, однако причинная связь установлена не была. При выявлении повышенной или повышающейся концентрации калия, введение препарата Лонекса ПСК 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 онкологических пациентов, получавших химиотерапию, применение эпоэтинов не увеличивало общую продолжительности жизни или не снижало риск прогрессии опухоли у пациентов с анемией, ассоциированной с онкологическим заболеванием.

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

- уменьшение времени до прогрессии у пациентов с распространенным раком головы и шеи, получающими лучевую терапию, при назначении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина выше, чем 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 назначении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина 12-14 г/дл;
- повышение риска смерти при назначении 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 смерти на 9 % в группе пациентов, получавших эпоэтин альфа и стандартную терапию, по результатам первичного анализа и 15 % повышение риска, который нельзя статистически исключать у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших химиотерапию, которым препарат назначался для достижения целевого содержания гемоглобина в диапазоне 10-12 г/дл;
- 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 препарат назначался для достижения целевого содержания 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 рчЭпо следует принимать на основании оценки соотношения польза/риск для каждого индивидуального 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 с лимфопролиферативными злокачественными заболеваниями при возрастании уровня содержания гемоглобина выше 12 г/дл следует строго соблюдать схему адаптации дозы, описанную в разделе 4.2, с целью минимизации потенциального риска развития тромбоэмболических явлений. Также необходимо регулярно контролировать количество тромбоцитов и концентрацию гемоглобина в крови.

Вспомогательные вещества

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

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 веществами. Однако известно, что потенциально возможно его взаимодействие с веществами, характеризующимися высокой степенью сродства к эритроцитам, такими как циклоспорин, такролимус.

При одновременном назначении препарата Лонекса ПСК с любыми подобными лекарственными средствами, следует контролировать уровень их содержания в крови и

корректировать дозу в случае повышения концентрации гемоглобина.

4.6. Беременность и лактация

Беременность

Полноценные, контролируемые исследования дарбэпоэтина альфа у беременных женщин не проводились.

В исследованиях на животных не было продемонстрировано прямого повреждающего действия препарата на течение беременности, на эмбриональное/фетальное развитие, на роды или постнатальное развитие. Влияния на фертильность выявлено не было.

При назначении препарата Лонекса ПСК беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Лактация

Сведения о проникновении дарбэпоэтина альфа (метаболитов) в грудное молоко человека отсутствуют. Поэтому не исключен риск для ребенка при грудном вскармливании.

Принятие решения о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отмене лечения препаратом Лонекса ПСК следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для матери.

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

Препарат Лонекса ПСК 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 истинную эритроцитарную 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.

Резюме нежелательных реакций

Побочные эффекты представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения распределялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($\geq 1/100000$, но $< 1/10000$), неизвестно – исходя

из имеющихся данных частоту определить невозможно.

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

Пациенты с ХПН

Данные, представленные в контролируемых исследованиях, включали 1357 пациентов: 766 пациентов получали дарбэпоэтин альфа, и 591 пациент получал рчЭпо. В группе препарата дарбэпоэтина альфа 83 % находились на диализе, 17 % – 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 составляет:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: неизвестно² – парциальная красноклеточная аплазия.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – гиперчувствительность^a.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – инсульт^b; нечасто¹ – судороги.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбоэмболии^c; нечасто¹ – тромбоз сосудистого доступа для диализа^d.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь/эритема^e; неизвестно² – синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, образование волдырей, шелушение кожи.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – боль в месте инъекции; нечасто¹ – кровоподтек в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции.

Примечания

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).

¹ Нежелательные 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».

² Невозможно оценить частоту по имеющимся данным.

^a К гиперчувствительности относятся все явления, ~~выдаваемые по этому термину при~~ использовании SMQ.

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

^c К тромбоэмболическим событиям относятся артериальная эмболия, тромбоз, тромбоз вен конечности (предпочтительные термины).

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

^e К 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 – 2888, плацебо – 1742). В клинические исследования включались пациенты 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 составляет:

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – гиперчувствительность ^a.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто ¹ – судороги.

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; неизвестно ² – синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, образование волдырей, шелушение кожи.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – отек ^d; часто – боль в месте инъекции ^e; нечасто ¹ – кровоподтек в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции.

Примечания

¹ Нежелательные 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».

² Невозможно оценить частоту по имеющимся данным.

Источник: данные 8 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (980291 – график 1 и 2; 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 и 20070782).

^a К гиперчувствительности относятся все явления, выдаваемые по этому термину при использовании SQM.

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

^c К 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»).

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

^e К 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 ХПН

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

В отдельных случаях сообщалось о нейтрализующих антителах к эритропоэтину, опосредующих парциальную красноклеточную аплазию (ПККА), связанную с терапией дарбэпоэтином альфа, преимущественно у пациентов с ХПН, получавших препарат подкожно. В случае подтверждения диагноза ПККА, терапия дарбэпоэтином альфа должна быть прекращена, и пациенты не должны быть переведены на другой рекомбинантный эритропоэтин (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, получающих плацебо. В

пострегистрационном периоде сообщалось о развитии серьезных реакций

гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, кожную сыпь и крапивницу, связанных с приемом дарбэпоэтина альфа.

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

Было отмечено о судорогах у пациентов, получающих дарбэпоэтин альфа (см. раздел 4.4).

Частота оценивалась на основе данных клинических исследований как «нечасто» у пациентов с ХНП.

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 ит. д.). Частота оценивалась на основе данных клинических исследований как «нечасто» у онкологических пациентов.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

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

При применении в рутинной клинической практике, у онкологических пациентов наблюдались реакции гиперчувствительности. Частота реакций гиперчувствительности оценивалась на основе данных клинических исследований как «очень часто» у онкологических пациентов. Также реакции гиперчувствительности очень часто встречались в группах, получающих плацебо. Сообщалось о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, кожную сыпь и крапивницу, связанных с приемом дарбэпоэтина альфа.

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

При применении 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 онкологических пациентов. Судороги часто встречались в группах, получающих плацебо.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Максимальное количество дарбэпоэтина альфа, безопасное для введения в виде однократной или многократной дозы, не определялось. Терапия дарбэпоэтином альфа может привести к полицитемии, если содержание гемоглобина не будет тщательно контролироваться, и доза не будет соответствующим образом скорректирована. После передозировки дарбэпоэтином альфа наблюдались случаи тяжелой артериальной гипертензии (см. раздел 4.4).

Лечение

В случае выявления полицитемии введение препарата Лонекса ПСК 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 Лонекса ПСК 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 ХПН, 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 в сравнении с рчЭпо, и, следовательно, и 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 ХПН

В двух клинических исследованиях было выявлено, что у пациентов с ХПН риск летального исхода и серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений выше при применении ПСЭ до более высокого целевого содержания гемоглобина при сравнении с более низкими (3,5 г/дл против 11,3 г/дл; 14 г/дл против 10 г/дл).

В рандомизированном двойном слепом коррекционном исследовании (n=358) сравнения режимов дозирования один раз каждые две недели и один раз в месяц у пациентов с ХПН, не находящихся на диализе, применение дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии один раз в месяц было не хуже, чем один раз каждые две недели. Среднее время (1-й Квартиль, 3-й Квартиль) достижения коррекции содержания гемоглобина ($\geq 10,0$ г/дл и $\geq 1,0$ г/дл по сравнению с исходным уровнем) составило 5 недель для обоих режимов дозирования (3, 7

недель для режима дозирования один раз каждые 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 каждые 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 ХПН, с диабетом 2 типа и содержанием 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)), равно как и цели заключающейся в снижении смертности по любым причинам и прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) (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 (ХСН) 0,89 (0,74; 1,08), инфаркт миокарда (ИМ) 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), ТСПН 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 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 для утомляемости (FACT fatigue)].

Дети

В рандомизированном клиническом исследовании 114 детей в возрасте от 2 до 18 лет с хронической болезнью почек, находящихся или не находящихся на диализе, страдающих анемией (гемоглобин $< 10,0$ г/дл) и не получавших ПСЭ, получали дарбэпоэтин альфа один раз в неделю ($n=58$) или один раз в две недели ($n=56$) с целью коррекции анемии.

Концентрация гемоглобина достигала значений ≥ 10 г/дл у $>98\%$ ($p < 0,001$) 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 достигало значений $\geq 10,0$ г/дл, средняя (СО) доза на основании массы тела составляла $0,48$ ($0,24$) мкг/кг (диапазон: $0,0-1,7$ мкг/кг) в неделю в группе с введением препарата один раз в неделю и $0,76$ ($0,21$) мкг/кг (диапазон: $0,3-1,5$ мкг/кг) в две недели в группе с введением препарата один раз в две недели.

В клиническом исследовании с участием 124 детей в возрасте от 1 до 18 лет с хронической болезнью почек, находящихся или не находящихся на диализе, пациентов со стабилизацией состояния на фоне терапии эпоэтином альфа рандомизировали в группы дарбэпоэтина альфа один раз в неделю (подкожно или внутривенно) с использованием коэффициента пересчета дозы 238:1 или продолжения терапии эпоэтином альфа с использованием прежней дозы, режима дозирования и способа применения. Результаты по первичной конечной точке [изменение концентрации гемоглобина в течение периода оценки (неделя 21-28) относительно исходного уровня] были сравнимы для двух групп. Средняя концентрация гемоглобина для рчЭпо и дарбэпоэтина альфа на исходном уровне составила $11,1$ (СО $0,7$) г/дл и $11,3$ (СО $0,6$) г/дл, соответственно. Средняя концентрация гемоглобина для рчЭпо и дарбэпоэтина альфа на неделе 28 составила $11,1$ (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 болезнью почек (13 ($4,1\%$) пациентов в возрасте < 1 года, 83 ($26,0\%$) пациента в возрасте от 1 до < 6 лет, 90 ($28,2\%$) пациентов в возрасте от 6 до < 12 лет и 133 ($41,7\%$) пациента в возрасте ≥ 12 лет), получавших дарбэпоэтин альфа, средняя концентрация гемоглобина варьировала от $11,3$ до $11,5$ г/дл, а средняя доза дарбэпоэтина альфа на основании массы тела в течение исследования оставалась достаточно постоянной (от $2,31$ мкг/кг в месяц до $2,67$ мкг/кг в месяц) для всей исследуемой популяции. В данных исследованиях не было выявлено значимых отличий профиля безопасности для детей по

сравнению с ранее описанным профилем безопасности для взрослых (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 ХПН

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа была изучена у пациентов с ХПН при внутривенном и подкожном введении препарата. Его конечный период полувыведения составил 21 час (СО 7,5) при внутривенном введении. Клиренс дарбэпоэтина альфа составил 1,9 мл/час/кг (СО 0,56), а объем распределения (Орс) был приблизительно эквивалентен объему плазмы (50 мл/кг). При подкожном введении препарата 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 препарата наблюдалось при любом способе введения. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что почечный клиренс дарбэпоэтина минимален (до 2 % общего клиренса) и не оказывает влияния на период полувыведения препарата из сыворотки.

Для оценки дозы, необходимой для поддержания уровня 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 забор образцов проводился от момента однократного или двукратного подкожного или внутривенного введения препарата до 2 недель (336 часов) после введения. При использовании аналогичной продолжительности периода забора образцов, полученные фармакокинетические данные 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 препарата 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

Лонекса ПСК, 20 мкг, раствор для инъекций:

Натрия дигидрофосфат моногидрат

Динатрия гидрофосфат безводный

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

Лонекса ПСК, 30 мкг, раствор для инъекций:

Натрия дигидрофосфат моногидрат

Динатрия гидрофосфат безводный

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

Лонекса ПСК, 300 мкг, раствор для инъекций:

Натрия дигидрофосфат моногидрат

Динатрия гидрофосфат безводный

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

Лонекса ПСК, 500 мкг, раствор для инъекций:

Натрия дигидрофосфат моногидрат

Динатрия гидрофосфат безводный

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Поскольку исследования совместимости дарабепоедина альфа еще не проводились, препарат Лонекса ПСК не следует смешивать или вводить методом инфузии вместе с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Готовый раствор

Препарат Лонекса ПСК представляет собой стерильный продукт, изготовленный без консервантов. Препарат предназначен для однократного применения после вскрытия упаковки с ПЗШ. После извлечения препарата Лонекса ПСК из холодильника и достижения комнатной температуры (до 25 °С) его необходимо либо использовать в течение 7 дней, либо утилизировать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл раствора (40 мкг/мл) – 20 мкг или 0,3 мл раствора (100 мкг/мл) – 30 мкг, или 0,6 мл раствора (500 мкг/мл) – 300 мкг, или 1,0 мл раствора (500 мкг/мл) – 500 мкг в трехкомпонентные стерильные шприцы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса с системой защиты иглы или без нее. На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с покрытием бумагой или без него.

По 1 или 4 контурных ячейковых упаковок в комплекте с соответствующим количеством спиртовых салфеток или без них, с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

На пачку может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

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

Инструкция по проведению инъекции препарата Лонекса ПСК в предварительно заполненных шприцах (ПЗШ)

Этот раздел описывает процедуру инъекции препарата Лонекса ПСК, которую Вы можете выполнить самостоятельно. Перед началом применения препарата в ПЗШ и ПЗШ с защитным устройством для иглы, пожалуйста, сначала ознакомьтесь с «Общими рекомендациями», приведенными ниже (раздел 1), а затем, с рекомендациями, приведенными в разделе 2.

Раздел 1. Общие рекомендации

Очень важно, чтобы Вы не делали инъекцию сами, пока Ваш лечащий врач или медицинская сестра не научит Вас. Если у Вас будут вопросы, то проконсультируйтесь с Вашим врачом, медицинской сестрой или провизором.

Перед началом инъекции

Внимательно прочитайте все рекомендации перед введением препарата.

Как Вам или тому, кто делает Вам эту инъекцию, использовать ПЗШ?

Ваш врач назначил Вам препарат Лонекса ПСК для подкожных инъекций. Ваш лечащий врач или медицинская сестра расскажет Вам какое количество препарата и как часто необходимо вводить.

Оборудование

Для самостоятельных инъекций Вам потребуется:

- один ПЗШ или ПЗШ с защитным устройством для иглы с препаратом Лонекса ПСК;
- спиртовая салфетка.

Перед проведением инъекции

1. Достаньте шприц из холодильника. Для извлечения ПЗШ из пачки, возьмитесь за центр корпуса шприца, как показано на рис. 1. Не беритесь за шток поршня, колпачок иглы или усики защитного устройства (если оно имеется), поскольку это может повредить ПЗШ или активировать защитное устройство для иглы (если оно имеется).

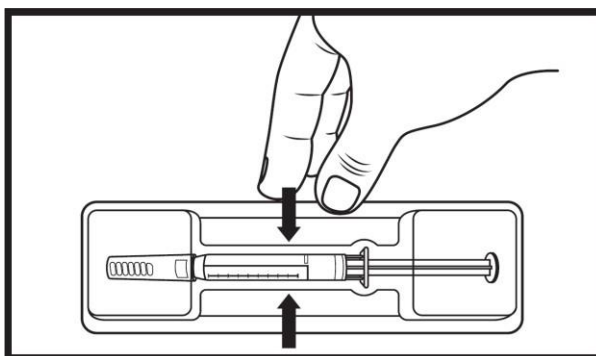


Рис. 1

2. Оставьте ПЗШ при комнатной температуре примерно на 30 минут. Это позволит сделать инъекцию более комфортной.
3. Пожалуйста, обратите внимание на следующие инструкции:
- а. Не подогревайте ПЗШ в горячей воде или в микроволновой печи.
 - б. Не оставляйте ПЗШ под солнечными лучами.
 - с. Не берите ПЗШ за шток поршня, серый колпачок иглы или усики защитного устройства для иглы.

- d. Не встряхивайте ПЗШ.
- e. Не удаляйте колпачок ПЗШ до тех пор, пока Вы не готовы к инъекции.
- f. Не пытайтесь активировать ПЗШ с защитным устройством для иглы перед инъекцией.
- g. Не пытайтесь снять прозрачное защитное устройство для иглы с ПЗШ.

Храните ПЗШ в недоступном для детей месте.

- 4. Перед использованием проверьте следующее:
 - a. Вы используете тот препарат и ту дозу, которые Вам назначил лечащий врач.
 - b. Срок годности на этикетке ПЗШ (ГОДЕН ДО:). Не используйте шприц, если истек последний день указанного месяца.
 - c. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Если раствор мутный или содержит частицы, препарат использовать нельзя.
 - d. Вы можете заметить маленькие пузырьки воздуха в ПЗШ. Вам не нужно удалять пузырьки воздуха перед инъекцией. Введение раствора с пузырьками воздуха является безопасным.
- 5. Тщательно вымойте руки.
- 6. Выберите комфортное, хорошо освещенное место и чистую поверхность, удобно расположите все необходимые материалы.

Как выбрать место инъекции?

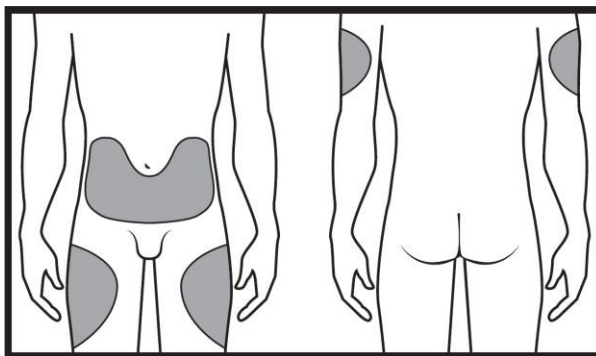


Рис. 2

Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедер и живота. Если инъекции Вам делает кто-то другой, можно использовать тыльную поверхность рук.

Если область, куда Вы собрались делать инъекцию, покраснела или отекла, следует выбрать другое место инъекции.

Раздел 2. Рекомендации по введению препарата Лонекса ПСК

Как подготовиться к инъекции?

Перед инъекцией Вы должны сделать следующее:

Во избежание изгиба иглы, осторожно потяните колпачок с иглы сразу, без скручивания, как показано на рисунках 1 и 2.

Не дотрагивайтесь до иглы и не нажимайте на поршень.

Теперь Вы можете использовать ПЗШ.

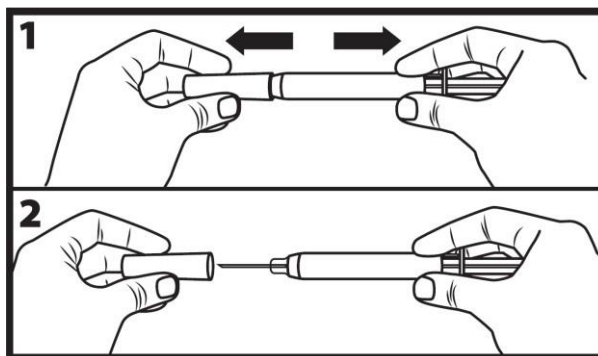


Рис. 3

Как вводить препарат?

1. Прозеинфицируйте место инъекции с помощью спиртовой салфетки, и зажмите кожу (не сдавливая) большим и указательным пальцами.
2. Введите иглу в кожу полностью так, как показывал Ваш лечащий врач или медицинская сестра.
3. Введите назначенную дозу подкожно, как показывал Ваш лечащий врач или медицинская сестра.
4. Медленно и непрерывно надавливайте на поршень, при этом продолжайте сжимать кожную складку и не отпускайте ее, пока шприц не опустеет.
5. Извлеките иглу и отпустите складку кожи.
6. Если выступит кровь, аккуратно вытрите ее спиртовой салфеткой. Не растирайте место инъекции. При необходимости, можно заклеить его пластырем.
7. Один ПЗШ предназначен для однократного применения. Не используйте оставшийся в шприце препарат Лонекса ПСК.

Помните: при возникновении сложностей, обратитесь за помощью или советом к Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.

В случае введения препарата Лонекса ПСК в ПЗШ с защитным устройством для иглы, Вам надо знать, что каждый шприц оснащен предохранителем иглы, который активируется автоматически для закрытия иглы после завершения инъекции.

Как вводить препарат Лонекса ПСК в ПЗШ с защитным устройством для иглы?

1. Очистите кожу с помощью спиртовой салфетки.
2. Во избежание загиба иглы, осторожно потяните колпачок с иглы сразу. Не дотрагивайтесь до иглы и не нажимайте на поршень.

3. Зажмите кожу (не сдавливая) большим и указательным пальцами. Введите иглу в кожу.

4. Надавливайте на поршень с легким непрерывным давлением. Надавливать на поршень следует до тех пор, пока шприц не опустеет. Прозрачный предохранитель иглы не срабатывает, пока предварительно заполненный шприц не опустеет. Пока поршень нажат, удалите иглу из кожи, отпустите поршень и позвольте шприцу подняться вверх до тех пор, пока вся игла не покроется прозрачным защитным устройством для иглы. Если защитное устройство для иглы не активизировалось, возможно, что Вы не выполнили инъекцию полностью. Сообщите Вашему лечащему врачу, если Вы считаете, что Вы не получили полную дозу.

Если выступит кровь, аккуратно вытрите ее спиртовой салфеткой. Не растирайте место инъекции. При необходимости, можно заклеить его пластырем.

Уничтожение

Нет особых требований к утилизации. Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская обл., г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лонекса ПСК доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети

«Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>