

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дарбэстим, 25 мкг/мл, раствор для инъекций.
Дарбэстим, 40 мкг/мл, раствор для инъекций.
Дарбэстим, 100 мкг/мл, раствор для инъекций.
Дарбэстим, 200 мкг/мл, раствор для инъекций.
Дарбэстим, 500 мкг/мл, раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дарбэпоэтин альфа*.

Дарбэстим, 25 мкг/мл, раствор для инъекций.

Каждый мл раствора содержит 25 мкг дарбэпоэтина альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,4 мл содержит 10 мкг дарбэпоэтин альфа.

Дарбэстим, 40 мкг/мл, раствор для инъекций.

Каждый мл раствора содержит 40 мкг дарбэпоэтина альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,375 мл содержит 15 мкг дарбэпоэтин альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,5 мл содержит 20 мкг дарбэпоэтин альфа.

Дарбэстим, 100 мкг/мл, раствор для инъекций.

Каждый мл раствора содержит 100 мкг дарбэпоэтина альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,3 мл содержит 30 мкг дарбэпоэтин альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,4 мл содержит 40 мкг дарбэпоэтин альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,5 мл содержит 50 мкг дарбэпоэтин альфа.

Дарбэстим, 200 мкг/мл, раствор для инъекций.

Каждый мл раствора содержит 200 мкг дарбэпоэтина альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,3 мл содержит 60 мкг дарбэпоэтин альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,4 мл содержит 80 мкг дарбэпоэтин альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,5 мл содержит 100 мкг дарбэпоэтин альфа.

Дарбэстим, 500 мкг/мл, раствор для инъекций.

Каждый мл раствора содержит 500 мкг дарбэпоэтина альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,3 мл содержит 150 мкг дарбэпоэтин альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 0,6 мл содержит 300 мкг дарбэпоэтин альфа.

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 1,0 мл содержит 500 мкг дарбэпоэтин альфа.

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

* Дарбэпоэтин альфа представляет собой гипергликозилированный аналог человеческого эритропоэтина, стимулирующий эритропоэз. Получено с использованием клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачная, бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дарбэстим применяется для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Терапия симптоматической анемии в сочетании с ХПН у взрослых и детей

Симптомы анемии и последствия могут варьировать в зависимости от возраста пациентов, их пола и тяжести заболевания; в каждом случае необходим анализ индивидуальных клинических данных пациента лечащим врачом.

Препарат Дарбэстим может применяться подкожно или внутривенно для повышения содержания гемоглобина до целевого уровня не превышающего 12 г/дл (7,5 ммоль/л). У пациентов, не находящихся на гемодиализе, 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 (7,5 ммоль/л) с применением минимальных одобренных доз препарата Дарбэстим.

Следует с осторожностью повышать дозу препарата Дарбэстим у пациентов с ХПН. У пациентов с недостаточным ответом на дарбэпоэтин альфа 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 (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Следует избегать стойкого повышения содержания гемоглобина выше 12 г/дл (7,5 ммоль/л), указания по модификации дозы при значениях гемоглобина выше 12 г/дл (7,5 ммоль/л) представлены ниже. Также следует избегать повышения содержания гемоглобина более чем на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 4-х недельный период. В этом случае также необходима коррекция дозы.

Лечение препаратом Дарбэстим 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 повышение концентрации гемоглобина оказывается недостаточным (менее 1 г/дл (0,6 ммоль/л) за 4 недели), доза препарата увеличивается приблизительно на 25%. Повышение дозы препарата не должно осуществляться чаще, чем один раз в четыре недели. Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить примерно на 25%. В случае, когда содержание гемоглобина превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), 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 Дарбэстим один раз в неделю или перейти на введение один раз каждые две недели. При переводе пациентов, находящихся на диализе, с еженедельных инъекций препарата Дарбэстим 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 Дарбэстим один раз в неделю или один раз каждые две недели или один раз в месяц. Для пациентов, получающих препарат Дарбэстим один раз каждые две недели, после достижения требуемой концентрации гемоглобина, его подкожное введение 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 для поддержания требуемого уровня гемоглобина необходима оптимизация дозы препарата Дарбэстим, ее рекомендуется увеличивать приблизительно на 25%.

В случае, если возрастание содержания гемоглобина превышает 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить приблизительно на 25%, в зависимости от скорости повышения. Если содержание гемоглобина превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), следует рассмотреть возможность уменьшения дозировки 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 дозировку препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

После любого изменения дозы или режима введения, содержание гемоглобина следует контролировать каждую одну или две недели. Изменение дозы во время поддерживающей фазы должно выполняться не чаще одного раза в две недели.

При изменении пути введения препарата следует использовать те же дозы препарата и осуществлять мониторинг концентрации гемоглобина раз в 1–2 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 Дарбэстим или его введение один раз в две недели. Исходную еженедельную дозу препарата Дарбэстим (мкг/неделю) определяют, разделив общую еженедельную дозу рчЭпо (МЕ/неделю) на 200. Исходную дозу препарата Дарбэстим (мкг/ в две недели) при режиме введения один раз в две недели определяют путем деления суммарной кумулятивной дозы рчЭпо, введенного за двухнедельный период, на 200. Ввиду известной индивидуальной вариабельности, для отдельных пациентов может потребоваться титрование доз до получения оптимального терапевтического эффекта. При замещении рчЭпо на препарат Дарбэстим измерение содержания гемоглобина следует выполнять один раз в неделю или один раз в две недели, а способ введения препарата должен оставаться неизменным.

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

У пациентов с анемией (например, при концентрации гемоглобина равной или ниже 10 г/дл (6,2 ммоль/л) препарат Дарбэстим может применяться подкожно для повышения содержания гемоглобина, но не выше 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Симптоматика и последствия анемии зависят от возраста пациентов, их пола и тяжести заболевания. В каждом случае необходим анализ индивидуальных клинических данных пациента лечащим врачом.

Поскольку содержание гемоглобина в крови – индивидуальный показатель, для которого характерно выраженное разнообразие, у некоторых пациентов его содержание может как превышать целевое значение, так и быть меньше его. В этом случае помогает коррекция дозировки препарата, с учетом того, что целевое значение гемоглобина составляет от 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Следует избегать повышения концентрации

гемоглобина более 12 г/дл (7,5 ммоль/л); 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 Дарбэстим прекращают примерно через четыре недели после завершения химиотерапии.

После достижения целевого значения гемоглобина дозировку препарата следует уменьшить на 25–50%, для адекватного контроля симптоматики анемии с использованием минимальных одобренных доз препарата Дарбэстим. 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 (7,5 ммоль/л), дозу препарата следует уменьшить на 25–50%. Если содержание гемоглобина превышает 13 г/дл (8,1 ммоль/л), следует временно прекратить применение препарата Дарбэстим. После снижения содержания гемоглобина до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) или ниже, терапию можно возобновить, дозировка препарата при этом должна быть примерно на 25% меньше предыдущей.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 4 недели, следует уменьшить дозировку препарата на 25–50%.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дарбэстим 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 (0,6 ммоль/л) за 4-недельный период), необходимо увеличить дозу препарата примерно на 25%. Увеличение дозы должно проводиться не чаще одного раза в четыре недели.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл (1,25 ммоль/л) 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 (7,5 ммоль/л), 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 Дарбэстим в фазе коррекции у детей в режиме дозирования один раз в месяц не изучено.

Поддерживающая фаза

У детей от 1 года и старше поддерживающую фазу терапии введение препарата Дарбэстим 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.

Пациенты, находящиеся на диализе, при переводе их с режима дозирования препарата Дарбэстим один раз в неделю в режим один раз в две недели первоначально должны получать дозу, эквивалентную удвоенной при однократном в неделю режиме введения.

Для пациентов в возрасте 11 лет и старше, не находящихся на диализе, после того, как достигнуто целевое значение гемоглобина в режиме дозирования препарата 1 раз в две недели, препарат Дарбэстим 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 Дарбэстим, вводимый 1 раз в неделю, и пациенты, получающие рчЭпо один раз в неделю, могут быть переведены на режим введения один раз в две недели. Начальная дозировка препарата Дарбэстим для детей (мкг/нед), вводимого еженедельно может быть определена путем деления суммарной недельной дозы рчЭпо (МЕ/нед) на 240. Начальная дозировка препарата Дарбэстим 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 Дарбэстим, содержание гемоглобина следует измерять

еженедельно или раз в две недели, а способ введения препарата должен оставаться неизменным.

Корректировку дозы с целью поддержания требуемой концентрации гемоглобина следует производить по мере необходимости.

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

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 2 г/дл (1,25 ммоль/л) 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 (7,5 ммоль/л), 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 Дарбэстим 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 те же дозы препарата и осуществлять мониторинг концентрации гемоглобина еженедельно или раз в две недели с целью поддержания требуемого содержания гемоглобина.

Способ применения

Препарат Дарбэстим может вводиться внутривенно и подкожно, как описано в режиме дозирования. Подкожное введение может осуществляться самим пациентом, или лицом, осуществляющим уход, после обучения лечащим врачом, медицинской сестрой или провизором. Необходимо менять места введения препарата и вводить препарат медленно, чтобы избежать возникновения дискомфорта в месте инъекции.

Техника проведения подкожной инъекции препарата Дарбэстим в предварительно заполненных шприцах или в предварительно заполненных шприцах с защитным устройством для иглы

Общие рекомендации

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

Оборудование

Для самостоятельных инъекций потребуется:

- Один предзаполненный шприц (ПЗШ)/ ПЗШ с защитным устройством для иглы с препаратом Дарбэстим;
- Спиртовая салфетка.

Перед проведением инъекции:

1. Достать шприц из холодильника. Для извлечения предварительно заполненного шприца из пачки, возьмитесь за центр прозрачного защитного устройства для иглы (рис. 1).

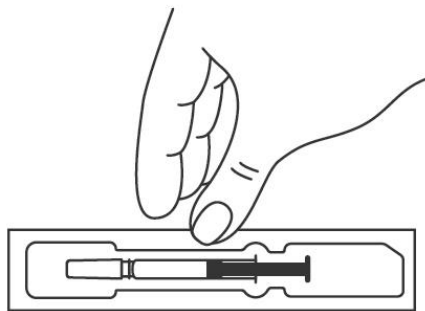


Рисунок 1. Методика извлечения ПЗШ из пачки

2. Оставить шприц при комнатной температуре примерно на 30 минут. Это позволит сделать инъекцию более комфортной.
3. Пожалуйста, обратите внимание на следующие инструкции:
 - a. Не подогревать предварительно заполненный шприц в горячей воде или в микроволновой печи.
 - b. Не оставлять заполненный шприц под солнечными лучами.
 - c. Не брать заполненный шприц за шток поршня, серый колпачок иглы или усики защитного устройства для иглы.
 - d. Не встряхивать шприц.
 - e. Не удалять колпачок предварительно заполненного шприца до тех пор, пока Вы не готовы к инъекции.
 - f. Не пытайтесь активировать предварительно заполненный шприц перед инъекцией.
 - g. Не пытайтесь снять прозрачное защитное устройство для иглы с предварительно заполненного шприца.

4. Перед использованием необходимо проверить следующее:

- a. Вы используете тот препарат и ту дозу, которые Вам назначил лечащий врач.
 - b. Срок годности на этикетке предварительно заполненного шприца (Годен до:). Не использовать шприц, если истек последний день указанного месяца.
 - c. Описание препарата Дарбэстим. Раствор должен быть прозрачным или бесцветным. Если раствор мутный или содержит частицы, препарат использовать нельзя.
 - d. Вы можете заметить маленькие пузырьки воздуха в предварительно заполненном шприце. Вам не нужно удалять пузырьки воздуха перед инъекцией. Введение раствора с пузырьками воздуха является безопасным.
5. Тщательно вымыть руки.
6. Выбрать комфортное, хорошо освещенное место и чистую поверхность, удобно расположить все необходимые материалы.

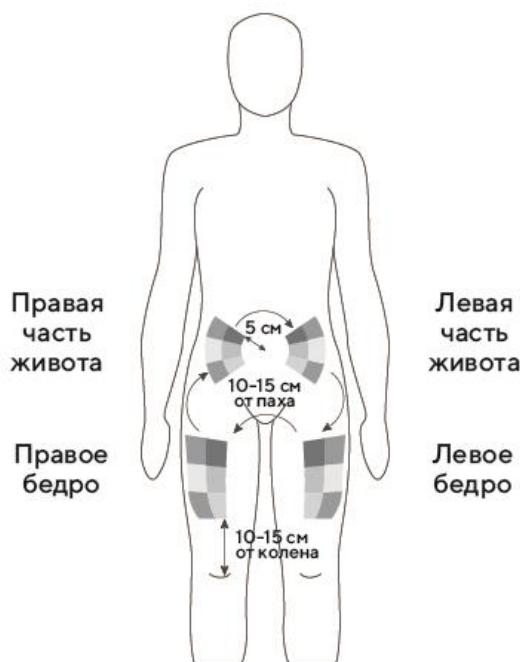


Рисунок 2. Схема расположения мест для подкожной инъекции

7. Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедер и в живот (рис. 2). 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 (см. разделы 4.8. и 4.4.). В этом случае необходимо немедленно обратиться к врачу, назначившему препарат.

Рекомендации по введению препарата Дарбэстим

1. Во избежание изгиба иглы осторожно потянуть колпачок с иглы сразу, без скручивания, как показано на рисунке 3.

2. Не дотрагиваться до иглы и не нажимать на поршень.
3. Теперь Вы можете использовать предварительно заполненный шприц.

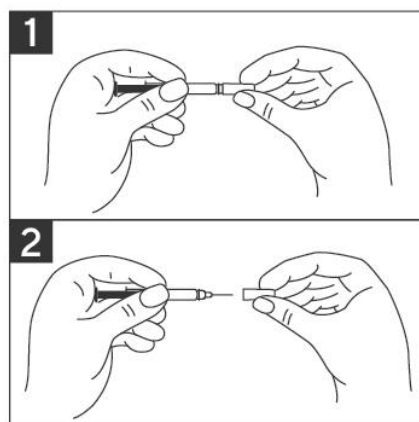


Рисунок 3. Методика снятия защитного колпачка с иглы шприца

4. Продезинфицировать место инъекции с помощью спиртовой салфетки, и зажать кожу (не сдавливая) большим и указательным пальцами.
5. Ввести иглу в кожу полностью так, как показывал врач или медицинская сестра.
6. Ввести назначенную дозу подкожно, как показывал Ваш врач или медицинская сестра.
7. Медленно и непрерывно надавливать на поршень, при этом сжимать кожную складку и не отпускать ее, пока шприц не опустеет.
8. Извлечь иглу и отпустить складку кожи.
9. Если выступит кровь, аккуратно вытереть ее спиртовой салфеткой. Не растирать место инъекции. При необходимости можно заклеить его пластырем.
10. Один предварительно заполненный шприц предназначен для однократного применения. Не использовать оставшийся в шприце препарат Дарбэстим.

Рекомендации по введению препарата Дарбэстим в предварительно заполненном шприце с защитным устройством для иглы

В случае введения препарата Дарбэстим в предварительно заполненном шприце с защитным устройством для иглы, Вам надо знать, что каждый шприц оснащен предохранителем иглы, который активируется автоматически для закрытия иглы после завершения инъекции.

1. Очистить кожу с помощью спиртовой салфетки.
2. Во избежание загиба иглы осторожно потянуть колпачок с иглы сразу. Не дотрагиваться до иглы и не нажимать на поршень.

3. Зажать кожу (не сдавливая) большим и указательным пальцами. Ввести иглу в кожу.
4. Надавливать 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. Позвоните Вашему лечащему врачу, если Вы считаете, что Вы не получили полную дозу.
5. Если выступит кровь, аккуратно вытереть ее спиртовой салфеткой. Не растирать место инъекции. При необходимости можно заклеить его пластырем.

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

Препарат следует применять с осторожностью при заболеваниях печени; серповидно-клеточной анемии; эпилепсии.

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов, стимулирующих эритропоэз (ПСЭ), в медицинской документации должно быть четко указано торговое наименование и номер серии введенного пациенту ПСЭ.

Особые указания

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

При лечении дарбэпоэтином альфа пациентов с ХПН, было зарегистрировано 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 дарбэпоэтина альфа 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. Целевой ответ на дарбэпоэтин альфа 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 истинной эритроцитарной аплазии (ИЭА), рекомендуется выполнить исследование на присутствие антител к эритропоэтину.

При применении эпоэтинов были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), 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 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 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 дарбэпоэтин альфа (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 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.

Дарбэпоэтин альфа 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 в области сосудистого доступа при назначении ПСЭ для достижения содержания гемоглобина свыше 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

Следует с осторожностью повышать дозу дарбэпоэтина альфа 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 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 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 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, получающих химиотерапию, применение эпоэтинов не увеличивало общую продолжительность 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 (8,7 ммоль/л), 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 (7,5–8,7 ммоль/л).
- Повышение риска смерти при корректирующем назначении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина 12 г/дл (7,5 ммоль/л) 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 рекомбинантных эритропоэтинов 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 (7,5 ммоль/л) следует строго соблюдать схему адаптации дозы, описанную в разделе 4.2, с целью минимизации потенциального риска развития тромбоэмболических явлений. Также необходимо регулярно контролировать численность тромбоцитов и концентрацию гемоглобина в крови.

Особые указания по использованию

Дарбэпоэтин альфа представляет собой стерильный продукт, изготовленный без консервантов.

Одним шприцом следует вводить не более одной дозы препарата. Любое количество лекарственного препарата, оставшееся в предварительно заполненном шприце, подлежит уничтожению.

Перед введением раствор дарбэпозтина альфа следует проконтролировать на предмет присутствия видимых частиц. Допускается использование только бесцветного, прозрачного или слабо опалесцирующего раствора. Раствор нельзя встряхивать. Перед введением следует дождаться прогрева ПЗШ до комнатной температуры.

Чтобы избежать возникновения дискомфорта в месте инъекции, необходимо менять места введения препарата.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл, 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 дарбэпозтина альфа с другими веществами. Однако известно, что потенциально возможно его взаимодействие с препаратами, характеризующимися высокой степенью сродства к эритроцитам, такими как циклоспорин, такролимус. При одновременном назначении дарбэпозтина альфа с любыми подобными лекарственными средствами, следует контролировать уровень их содержания в крови и корректировать дозу в случае повышения концентрации гемоглобина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

В экспериментах на животных не было продемонстрировано прямого повреждающего действия препарата на течение беременности, на эмбриональное/фетальное развитие, на роды или постнатальное развитие. При назначении препарата беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Лактация

Неизвестно, экскретируется ли дарбэпозтин альфа в грудное молоко. Поэтому не исключен риск для ребенка при грудном вскармливании. Принятие решения о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отмене терапии дарбэпозтином альфа следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для матери.

Фертильность

Влияния на фертильность выявлено не было.

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

Дарбэпоэтин альфа не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Выявленные нежелательные реакции, связанные с приемом дарбэпоэтина альфа, включают артериальную гипертензию, инсульт, тромбоэмболии, судороги, аллергические реакции, сыпь/эритему и истинную эритроцитарную аплазию (ИЭА) (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 систематизированы относительно каждого системно-оргannого класса по MedDRA с использованием следующей классификации частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), 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 ХПН

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

Таблица 1. Частота нежелательных реакций по данным контролируемых клинических исследований и пострегистрационного применения

Система органов по MedDRA	Частота возникновения	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Неизвестно 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 в области сосудистого доступа для диализа ^d
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь/Эритема ^e
	Неизвестно 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).

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, тромбофлебит, тромбоз, тромбоз вен конечности (предпочтительные термины).

^d К тромбозу в области 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 онкологическим заболеванием

Нежелательные реакции были определены на основании объединенных данных восьми 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).

Таблица 2. Частота нежелательных реакций по данным контролируемых клинических исследований и пострегистрационного применения

Система органов по MedDRA	Частота возникновения	Нежелательная реакция
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 , боль в месте инъекции ^e
	Нечасто ¹	Кровоподтек в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции

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, 980297, 990114, 20000161, 20010145, 20030232 и 20070782).

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

^b К 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»).

^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 регистрировалось образование 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 регистрировалось развитие серьезных реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, кожную сыпь и крапивницу, связанных с терапией дарбэпоэтином альфа.

Были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая ССД и ТЭН, 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 ХПН.

В пострегистрационном периоде у пациентов с ХПН, находившихся на гемодиализе, были зарегистрированы случаи тромбоза в области сосудистого доступа (такие как осложнение в области 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» у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

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

При применении 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, получающих плацебо. Было зарегистрировано развитие серьезных реакций гиперчувствительности, включающих анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, кожную сыпь и крапивницу, связанных с приемом дарбэпоэтина альфа.

Были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции, включая ССД и ТЭН, которые могут быть смертельными или угрожающими жизни (см. раздел 4.4.).

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

Дети

Дети с хронической почечной недостаточностью

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).

Адрес: 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/>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5.

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05.

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт: <https://pharm.am/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29.

Факс: +375 (17) 242-00-29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства
Здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135.

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

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 дарбэпоэтина альфа 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

Дарбэстим 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, получающими 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 эритропоэтин. Дарбэпоэтин альфа содержит пять N-связанных углеводных цепей, в то время как эндогенный гормон и рекомбинантные человеческие эритропоэтины (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 периодом полувыведения в сравнении с рчЭпо, а, 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 хронической почечной недостаточностью

В двух клинических исследованиях было выявлено, что у пациентов с ХПН риск летального исхода и серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений выше при применении стимуляторов эритропоэза (ПСЭ) до более высоких целевых значений гемоглобина при сравнении с более низкими (13,5 г/дл (8,4 ммоль/л) против 11,3 г/дл (7,1 ммоль/л); 14 г/дл (8,7 ммоль/л) против 10 г/дл (6,2 ммоль/л).

В рандомизированном, двойном слепом коррекционном исследовании (n = 358) сравнения режимов дозирования один раз каждые две недели и один раз в месяц у пациентов с хронической почечной недостаточностью, 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 (≥ 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 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 хронической почечной недостаточностью, 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 vs 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 vs 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 хронической почечной недостаточностью (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 онкологическим заболеванием, 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 улучшении ответа по содержанию гемоглобина ($p < 0,001$). Также зарегистрировано 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 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 значения 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 достигал значения ≥ 10 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 хронической почечной недостаточностью

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа была изучена у пациентов с хронической почечной недостаточностью при внутривенном и подкожном введении препарата. Его период полувыведения составлял 21 час (стандартное отклонение (СО) 7,5) при внутривенном введении. Клиренс дарбэпоэтина альфа составил 1,9 мл/час/кг (СО 0,56), а объем распределения (O_{pc}) 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 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 было зарегистрировано 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 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 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 исследовании фармакокинетики I фазы, после внутривенного введения препарата зарегистрировано 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 аналогичной. 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 дигидрофосфата моногидрат

Натрия гидрофосфат

Натрия хлорид

Полисорбат 80

Метионин

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8°C в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первый вариант упаковки:

По 0,4 мл препарата с концентрацией 25 мкг/мл; по 0,375 или 0,5 мл препарата с концентрацией 40 мкг/мл; по 0,3, 0,4 или 0,5 мл препарата с концентрацией 100 мкг/мл; по 0,3, 0,4 или 0,5 мл препарата с концентрацией 200 мкг/мл; по 0,3, 0,6 или 1,0 мл препарата с концентрацией 500 мкг/мл помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутылкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и поршнем.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 или 4 контурные ячейковые упаковки (по 0,3, 0,375, 0,4 или 0,5 мл препарата) или по 1 контурной ячейковой упаковке (по 0,6 или 1,0 мл препарата) вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 1 или 4 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

Второй вариант упаковки:

По 0,4 мл препарата с концентрацией 25 мкг/мл; по 0,375 или 0,5 мл препарата с концентрацией 40 мкг/мл; по 0,3, 0,4 или 0,5 мл препарата с концентрацией 100 мкг/мл; по 0,3, 0,4 или 0,5 мл препарата с концентрацией 200 мкг/мл; по 0,3, 0,6 или 1,0 мл препарата с концентрацией 500 мкг/мл помещают в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса с системой защиты иглы. Шприц с одной стороны имеет впаянную иглу для инъекций из нержавеющей стали, которая защищена пластмассовым колпачком с бутилкаучуковым уплотнителем. Шприц укупорен эластичным уплотнителем на поршень и поршнем.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 шприцу с системой защиты иглы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 или 4 контурные ячейковые упаковки (по 0,3, 0,375, 0,4 или 0,5 мл препарата) или по 1 контурной ячейковой упаковке (по 0,6 или 1,0 мл препарата) вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Допускается комплектация пачки спиртовыми салфетками в количестве 1 или 4 шт.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь и Республике Казахстан направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД».

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89.

Телефон: +7 (812) 380-49-33.

Факс: +7 (812) 380-49-34.

Адрес электронной почты: biocad@biocad.ru

Информация о развитии нежелательных реакций может быть направлена по адресу: safety@biocad.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004215)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 декабря 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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