Аранесп



Код АТХ:

- B03XA02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Дарбэпоэтин альфа

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.4 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	25 мкг	10 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.4 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.4 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.375 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	40 мкг	15 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.375 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.375 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.5 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	40 мкг	20 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.5 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.3 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	100 мкг	30 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.3 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.3 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.4 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	100 мкг	40 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.4 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.4 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.5 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	100 мкг	50 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.5 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.3 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	200 мкг	60 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.3 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.3 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.4 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	200 мкг	80 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.4 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.4 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.5 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	200 мкг	100 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.5 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.5 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.3 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	500 мкг	150 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.3 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.3 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 шприц (0.6 мл)**
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	500 мкг	300 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

0.6 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.
0.6 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 шприц (1 мл)
дарбэпоэтин альфа (рекомбинантный)	500 мкг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода д/и.

1 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - пачки картонные.

1 мл - шприцы стеклянные с иглами (1) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Стимулятор гемопоэза, антианемический препарат. Дарбэпоэтин альфа производится с использованием генной технологии в клетках яичников китайского хомяка (CHO-K1). 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 $T_{1/2}$, по сравнению с рчЭпо, а, следовательно, и большей активностью in vivo. Несмотря на указанные изменения молекулярной структуры дарбэпоэтин альфа сохраняет очень узкую специфичность к эритропоэтиновому рецептору.

Эритропоэтин - фактор роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток.

Больные с хронической почечной недостаточностью

В 2 клинических исследованиях было выявлено, что у пациентов с ХПН риск летального исхода и серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений выше при применении стимуляторов эритропоэза до более высоких целевых уровней гемоглобина при сравнении с более низкими (135 г/л (8.4 ммоль/л) против 113 г/л (7.1 ммоль/л); 140 г/л (8.7 ммоль/л) против 100 г/л (6.2 ммоль/л).

Онкологические больные, получающие химиотерапию

Выживаемость и прогрессирование опухоли были изучены в общей сложности у 2833 пациентов в рамках 5 крупных контролируемых исследований. Из них 4 были двойными слепыми и плацебо контролируемыми, а 1 - открытым. В 2-х исследованиях включались пациенты, которым уже было проведено химиотерапевтическое лечение. В 2-х исследованиях целевой уровень гемоглобина устанавливался равным и выше 130 г/л, а в трех других - в интервале от 120 до 140 г/л. В открытом исследовании не получено различий в показателях общей выживаемости между группой, получавшей лечение рчЭпо и контрольной. В 4 плацебо-контролируемых исследованиях показатели риска были в пользу контроля и находились в пределах от 1.25 до 2.47. В этих 4 исследованиях был выявлен необъяснимый статистически достоверный прирост смертности по сравнению с контролем у пациентов с типичными видами рака и анемией, лечение которой проводилось рчЭпо. Сравнение частоты тромбозов и других осложнений в группах, получавших лечение рчЭпо и контрольной, не дает удовлетворительного объяснения причин этого прироста.

Также был проведен систематический анализ 57 исследований, включавших суммарно более 9000 пациентов с онкологическими заболеваниями. При мета-анализе общей выживаемости показатель риска составлял 1.08 в пользу контроля (ДИ 95%: 0.99-1.18; 8167 пациентов в 42 исследованиях).

У пациентов, получавших лечение рчЭпо, отмечалось повышение относительного риска развития тромбоэмболических событий (ОР=1.67. ДИ 95%: 1.35-2.06; 6.769 пациентов в 35 исследованиях). Таким образом, существует достаточный объем данных, свидетельствующих о возможности возникновения значительного вреда при лечении онкологических больных рчЭпо. Неясно, до какой степени это применимо к случаям назначения рекомбинантных человеческих эритропоэтинов для достижения целевого уровня гемоглобина менее 130 г/л у пациентов с онкологическими заболеваниями, которые получают химиотерапию, поскольку в проанализированных данных имелось незначительное число пациентов с такими характеристиками.

Доклинические данные по безопасности

Во всех исследованиях на крысах и собаках при применении Аранеспа значимо возрастала концентрация гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и ретикулоцитов, что соответствует ожидаемому фармакологическому эффекту. Нежелательные явления при введении очень высоких доз препарата рассматривались как следствие усиленного фармакологического действия (снижения тканевого кровотока вследствие увеличения вязкости крови). Сюда же были отнесены миелофиброзы и гипертрофия селезенки, а также расширение комплекса QRS на ЭКГ у собак, без нарушения сердечного ритма и влияния на интервал QT.

Аранесп не обладал каким-либо генотоксическим потенциалом и не оказывал влияния на пролиферацию клеток негематологического ряда in vitro и in vivo. В исследованиях по хронической токсичности не наблюдалось туморогенного или неожиданного митогенного ответа ни в одном изученном типе тканей. В продолжительных исследованиях на животных оценка канцерогенного потенциала дарбэпоэтина альфа не выполнялась.

Фармакокинетика

В связи с повышенным содержанием углеводов концентрация циркулирующего в крови дарбэпоэтина альфа

превышает минимальную концентрацию необходимую для стимуляции эритропоэза в течение более продолжительного времени, по сравнению с эквивалентными дозами рчЭпо, что позволяет снизить частоту введения дарбэпоэтина альфа с сохранением эквивалентного уровня биологического ответа.

Больные с хронической почечной недостаточностью

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа была изучена у больных с хронической почечной недостаточностью при в/в и п/к введении препарата. $T_{1/2}$ составлял 21 ч (стандартное отклонение /СО/ 7.5) при в/в введении. Клиренс дарбэпоэтина альфа составил 1.9 мл/ч/кг (СО 0.56), а V_d был приблизительно эквивалентен объему плазмы (50 мл/кг). При п/к введении препарата биодоступность соответствовала 37%. При ежемесячном п/к введении дарбэпоэтина альфа в дозе от 0.6 до 2.1 мкг/кг $T_{1/2}$ составлял 73 ч (СО 24). Более продолжительный $T_{1/2}$ дарбэпоэтина альфа при п/к введении, по сравнению с в/в, 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 $T_{1/2}$ препарата из сыворотки.

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа изучалась у детей (3-16 лет) с хронической почечной недостаточностью, находящихся или не находящихся на диализе, при этом забор образцов проводился от момента однократного п/к или в/в введения препарата до одной недели (168 ч) после введения. Периоды забора образцов были такой же продолжительности, как и у взрослых с хронической почечной недостаточностью, и сравнение показало, что фармакокинетика дарбэпоэтина альфа у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью похожа. После в/в введения препарата отмечалось приблизительно 25% различие между взрослыми и детьми в отношении $AUC_{0-\infty}$; тем не менее, указанное различие для детей составило менее двукратного диапазона $AUC_{0-\infty}$. После п/к введения препарата величина $AUC_{0-\infty}$ у взрослых и детей была аналогичной. Как после в/в, так и после п/к введения препарата, $T_{1/2}$ препарата у детей и взрослых с хронической почечной недостаточностью был сходен.

Онкологические больные, получающие химиотерапию

После п/к введения препарата в дозе 2.25 мкг/кг взрослым онкологическим больным средние C_{max} дарбэпоэтина альфа, составляющие 10.6 нг/мл (СО 5.9), устанавливались в среднем в течение 91 ч (СО 19.7). Эти параметры соответствовали линейной фармакокинетике дозы в широком диапазоне значений (от 0.5 до 8 мкг/кг при еженедельном введении и от 3 до 9 мкг/кг при введении раз в две недели). Фармакокинетические параметры не изменялись при многократном дозировании в течение 12 недель (еженедельное введение или введение раз в две недели). Отмечалось ожидаемое умеренное повышение (менее 2-кратного) сывороточной концентрации препарата при достижении равновесного состояния, но не было выявлено признаков его накопления при повторном назначении. Исследования фармакокинетики были выполнены с привлечением пациентов с индуцированной во время химиотерапии анемией, которые в комбинации с химиотерапией подкожно получали инъекции дарбэпоэтина альфа в дозе 6.75 мкг/кг раз в три недели. В данном исследовании среднее значение $T_{1/2}$ составляло 74 (СО 27) ч.

Показания к применению:

— лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью;

— лечение симптоматической анемии у взрослых пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию.

Противопоказания:

— плохо контролируемая артериальная гипертензия;

— повышенная чувствительность к дарбэпоэтину альфа, рчЭпо или любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с заболеваниями печени, серповидно-клеточной анемией.

Способ применения и дозы:

Лечение препаратом Аранесп должны проводить врачи, имеющие опыт его применения по данным показаниям.

Аранесп поставляется готовым для применения в предварительно заполненных шприцах.

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью

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.

Аранесп можно вводить п/к или в/в для повышения уровня гемоглобина, но не выше 120 г/л. У больных, не находящихся на диализе, п/к способ введения является предпочтительным, т.к. позволяет избежать пункций

периферических вен.

Уровень гемоглобина у пациентов подвержен индивидуальным колебаниям, в т.ч. иногда выше или ниже желаемых целевых значений. При отклонении уровня гемоглобина за пределы целевых значений проводят модификацию дозы, при этом под целевым значением следует рассматривать интервал от 100 г/л до 120 г/л. Следует избегать стойкого повышения уровня гемоглобина выше 120 г/л, указания по модификации дозы при значениях гемоглобина выше 120 г/л представлены ниже. Также следует избегать повышения уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 4 недели. В этом случае также необходима коррекция дозы.

Лечение препаратом Аранесп включает две стадии - фаза коррекции и поддерживающая фаза.

Применение у **детей в возрасте меньше 1 года** не изучалось.

Взрослые с хронической почечной недостаточностью

Фаза коррекции

Начальная доза при п/к или в/в введении составляет 0.45 мкг/кг массы тела при однократном еженедельном введении. Альтернативно, для **больных, не получающих диализ,** допускается п/к введение препарата в начальной дозе 0.75 мкг/кг массы тела каждые 2 недели. Если повышение концентрации гемоглобина оказывается недостаточным (менее 10 г/л за 4 недели), дозу препарата увеличивают приблизительно на 25%. Повышение дозы препарата не должно осуществляться чаще, чем 1 раз в 4 недели.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 20 г/л за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить примерно на 25%. В случае, когда уровень гемоглобина превышает 120 г/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 уровня гемоглобина, после чего можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

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

Поддерживающая фаза

В период поддерживающей фазы можно продолжать однократное еженедельное введение препарата Аранесп или перейти на введение каждые две недели. При переводе пациентов, находящихся на диализе, с еженедельных инъекций на режим введения однократно раз в 2 недели, исходная доза должна вдвое превышать дозу, вводившуюся 1 раз в неделю. Для пациентов, не получающих диализа, после достижения требуемой концентрации гемоглобина на фоне назначения препарата раз в 2 недели, его подкожное введение может производиться 1 раз в месяц с использованием исходной дозы, вдвое превышающей предыдущую дозу, вводившуюся раз в 2 недели.

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

Если для поддержания требуемого гемоглобина необходима оптимизация дозы Аранеспа, ее рекомендуется увеличивать приблизительно на 25%.

В случае если наблюдается повышение гемоглобина более чем 20 г/л за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить приблизительно на 25%, в зависимости от скорости повышения. Если содержание гемоглобина превышает 120 г/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 уровня гемоглобина, после этого можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами для обеспечения адекватной коррекции анемии с применением минимальных одобренных, доз Аранеспа.

После любого изменения дозы или режима введения, содержание гемоглобина следует контролировать каждую 1 или 2 недели. Изменение дозы во время поддерживающей фазы должно выполняться не чаще 1 раза в 2 недели.

При изменении пути введения препарата следует использовать те же дозы препарата и осуществлять мониторинг концентрации гемоглобина раз в 1-2 недели с целью поддержания требуемого уровня гемоглобина.

Взрослых пациентов, получающих еженедельно по 1, 2 или 3 инъекции рчЭпо, можно перевести на режим однократного еженедельного введения Аранеспа или на введение 1 раз в 2 недели. Исходную еженедельную дозу Аранеспа (мкг/неделю) определяют, разделив общую еженедельную дозу рчЭпо (МЕ/неделю) на 200. Исходную дозу Аранеспа (мкг/ в 2 недели) при режиме введения 1 раз в 2 недели определяют путем деления суммарной кумулятивной дозы рчЭпо, введенного за двухнедельный период, на 200. Ввиду известной индивидуальной вариабельности, для отдельных больных может потребоваться титрование доз до получения оптимального терапевтического эффекта.

При замещении рчЭпо на препарат Аранесп измерение уровня гемоглобина следует выполнять не реже 1 раза в

неделю или в 2 недели, а способ введения препарата должен оставаться неизменным.

Дети с хронической почечной недостаточностью

Фаза коррекции

Для **детей в возрасте 11 лет и старше** начальная доза при п/к или в/в введении препарата составляет 0.45 мкг/кг массы тела в виде однократной инъекции 1 раз в неделю. У пациентов, не получающих диализ, можно применять начальную дозу 0.75 мкг/кг п/к 1 раз в 2 недели. Если увеличение уровня гемоглобина недостаточно (менее 10 г/л за 4-недельный период), необходимо увеличить дозу препарата примерно на 25%. Увеличение дозы следует проводить не чаще 1 раза в 4 недели.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 20 г/л за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% в зависимости от степени увеличения уровня гемоглобина. В случае, когда уровень гемоглобина превышает 120 г/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 уровня гемоглобина, после чего можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

Гемоглобин следует измерять еженедельно или 1 раз в 2 недели до его стабилизации.

В последующем промежутки между измерениями гемоглобина можно увеличить.

Рекомендаций по коррекции содержания гемоглобина у **детей в возрасте от 1 года до 10 лет** нет.

Поддерживающая фаза

У **детей в возрасте 11 лет и старше** в поддерживающую фазу терапии введение Аранеспа можно продолжать в режиме 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели. Пациенты, находящиеся на диализе, при переводе их с режима дозирования Аранеспа один раз в неделю в режим один раз в две недели первоначально должны получать дозу, эквивалентную удвоенной при однократном в неделю режиме введения. Если пациент не находится на диализе, после того, как достигнут целевой уровень гемоглобина в режиме дозирования препарата 1 раз в две недели, Аранесп можно назначать п/к 1 раз в месяц, при этом начальная доза должна составлять удвоенную дозу от той, которая применялась 1 раз в 2 недели.

Для **детей в возрасте от 1 года до 18 лет** клинические данные показали, что пациенты, получающие рчЭпо 2 или 3 раза в неделю, могут быть переведены на Аранесп, вводимый 1 раз в неделю, и пациенты, получающие рчЭпо 1 раз в неделю, могут быть переведены на режим введения 1 раз в 2 недели. Начальная доза Аранеспа 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 Аранесп, уровень гемоглобина должен контролироваться каждые 1-2 недели, и при этом должен использоваться один и тот же способ введения препарата.

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

Если для поддержания требуемого гемоглобина необходима оптимизация дозы Аранеспа, ее рекомендуется увеличивать приблизительно на 25%.

Если увеличение содержания гемоглобина превышает 20 г/л за 4 недели, дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% в зависимости от степени увеличения уровня гемоглобина. В случае, когда уровень гемоглобина превышает 120 г/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 уровня гемоглобина, после чего можно возобновить терапию, причем дозу препарата следует уменьшить примерно на 25% от предыдущей дозы.

Состояние пациентов следует тщательно контролировать, для уверенности, что применяемы минимальные рекомендуемые дозы Аранеспа обеспечивают адекватный контроль симптомов анемии.

После любого изменения дозы или режима введения, содержание гемоглобина следует контролировать каждую 1 или 2 недели. Изменение дозы во время поддерживающей фазы должно выполняться не чаще 1 раза в 2 недели.

При изменении пути введения препарата следует использовать те же дозы препарата и осуществлять мониторинг концентрации гемоглобина раз в 1-2 недели с целью поддержания требуемого уровня гемоглобина.

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

У пациентов с анемией (например, при концентрации гемоглобина равной или ниже 100 г/л) Аранесп можно применять п/к для повышения уровня гемоглобина, но не выше 120 г/л. Симптомы и последствия анемии зависят от возраста пациентов, их пола и тяжести заболевания. В каждом случае необходим анализ индивидуальных клинических данных пациента.

Поскольку содержание гемоглобина в крови - индивидуальный показатель, для которого характерно выраженное разнообразие, у некоторых пациентов его содержание может как превышать целевой уровень, так и быть меньше его. В этом случае помогает коррекция дозы препарата с учетом того, что целевой уровень гемоглобина составляет от 100 г/л до 120 г/л. Следует избегать повышения концентрации гемоглобина более 120 г/л; ниже представлено руководство по коррекции дозы в случае, если содержание гемоглобина превышает 120 г/л.

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 9 недель неадекватен, дальнейшая терапия может оказаться неэффективной. Применение Аранеспа прекращают примерно через 4 недели после завершения химиотерапии.

После достижения целевого уровня гемоглобина дозу препарата следует уменьшить на 25-50%, для адекватного контроля симптомов анемии с использованием минимальных одобренных доз Аранеспа. Возможно титрование дозы между 500 мкг, 300 мкг и 150 мкг.

Следует производить тщательный мониторинг состояния пациентов. Если уровень гемоглобина у пациента превышает 120 г/л, дозу препарата следует уменьшить на 25-50%. Если содержание гемоглобина превышает 130 г/л, следует временно прекратить применение Аранеспа. После снижения уровня гемоглобина до 120 г/л или ниже, терапию можно возобновить, дозу препарата при этом следует уменьшить на 25% от предыдущей.

Если увеличение уровня гемоглобина превышает 20 г/л за 4 недели, следует уменьшить дозу препарата на 25-50%.

Правила проведения инъекций и обращения с препаратом

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

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

Любые количества неиспользованного продукта или его отходов подлежат уничтожению в соответствии с местными требованиями.

Чтобы сделать п/к инъекцию препарата требуется: новый предварительно заполненный шприц, содержащий Аранесп и смоченные спиртом тампоны или сходные материалы.

Подготовка к инъекции препарата Аранесп

1. Предварительно заполненный шприц достать из холодильника, не встряхивать. Оставить шприц при комнатной температуре примерно на 30 мин (для улучшения переносимости инъекции). Не допускается подогрев предварительно заполненного шприца другими способами (например, в микроволновой печи или в горячей воде).

2. Удалять колпачок шприца следует непосредственно перед инъекцией.

3. Проверить соответствие дозы препарата в предварительно заполненном шприце дозе, назначенной врачом.

4. Проверить срок годности препарата в предварительно заполненном шприце на этикетке. Не следует использовать предварительно заполненный шприц, если истек последний день указанного месяца.

5. Перед введением раствор препарата Аранесп следует проконтролировать на предмет присутствия видимых частиц. Допускается использование только бесцветного, прозрачного или слабо опалесцирующего ("жемчужного") раствора. Раствор нельзя встряхивать.

6. Тщательно вымыть руки.

7. Выбрать комфортное, хорошо освещенное место и чистую поверхность, где можно расположить все необходимые материалы таким образом, чтобы они были легко досягаемы.

Непосредственно перед инъекцией

1. Удерживая цилиндр шприца, аккуратно снять колпачок с иглы, не откручивая. Потянуть его по прямой линии, не дотрагиваясь до иглы и не нажимая на поршень шприца. Если внутри предварительно заполненного шприца видны воздушные пузырьки, нет необходимости удалять их перед инъекцией. Введение раствора с пузырьками воздуха не может причинить вреда. Шприц готов к использованию.

2. Наиболее оптимальными местами для введения препарата являются: верхняя область бедер; и живот, за исключением области вокруг пупка. Каждый раз следует изменять место инъекции, чтобы не возникало болезненных ощущений в одной области. Если инъекцию выполняет другой человек, то для введения препарата также можно

использовать заднюю поверхность плеча.

Если область, куда предполагается делать инъекцию, покраснела или отекла, можно сменить ее.

Введение препарата

1. Продезинфицировать кожу, без надавливания, с помощью смоченного в спирте тампона, и взять кожу в складку большим и указательным пальцем.

2. Ввести иглу в кожу полностью (врач или медицинская сестра должны обучить пациента выполнению этой процедуры).

3. Мягко потянуть за поршень шприца, чтобы удостовериться, что не произошло прокола сосуда. Если внутри шприца появляется кровь, извлечь иглу и ввести ее в другое место.

4. Мягко и медленно ввести раствор, удерживая кожу в складке.

5. После введения раствора извлечь иглу и отпустить складку кожи.

6. Если выступит кровь, аккуратно вытереть ее ватным тампоном. Не растирать место инъекции. При необходимости, можно заклеить его пластырем.

Пациента следует предупредить о том, что при возникновении проблем при введении препарата следует обратиться к лечащему врачу или медицинской сестре.

Уничтожение использованных шприцов

Не надевать обратно колпачок на иглу использованного шприца.

Утилизировать использованный шприц следует в соответствии с общепринятыми правилами.

Побочное действие:

Зарегистрированы сообщения о развитии серьезных *аллергических реакций*, включающих анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, сыпь и крапивницу, связанных с приемом дарбэпоэтина альфа.

Данные, полученные в контролируемых исследованиях

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

В контролируемых исследованиях из 1357 пациентов, 766 пациентов получали Аранесп и 591 пациент получал рекомбинантный эритропоэтин человека. 83% находились на диализе, 17% - нет.

При п/к введении Аранеспа сообщалось о боли в месте инъекции как связанной с применением препарата и чаще регистрировавшейся в группе дарбэпоэтина, чем в группе, получавшей рекомбинантный эритропоэтин человека. Дискомфорт в месте инъекции, как правило, был незначительным и преходящим, и отмечался, преимущественно, после первой инъекции.

Частота нежелательных реакций, расцененных как связанные с лечением Аранеспом, в контролируемых клинических исследованиях составила:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто (≥1/10) - повышение АД.

Дерматологические реакции: часто (≥1/100, <1/10) - сыпь, эритема.

Со стороны системы кроветворения: редко (≥1/10 000, <1/1000) - тромбоэмболия.

Местные реакции: часто (≥1/100, <1/10) - боль в месте инъекции.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Нежелательные реакции были определены на основании объединенных данных семи рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований Аранеспа, включавших 2112 пациентов (Аранесп 1200, плацебо 912). 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 эффектов, расцененных как связанные с лечением Аранеспом, в контролируемых клинических исследованиях составляет:

Дерматологические реакции: часто (≥1/100, <1/10) - сыпь, эритема.

Со стороны системы кроветворения: редко (≥1/10 000, <1/1000) - тромбоэмболия, включая тромбоэмболию легочной артерии.

Местные реакции: очень часто (≥1/10) - отек; часто (≥1/100, <1/10) - боль в месте инъекции.

Данные пострегистрационного мониторинга безопасности

Во время применения Аранеспа в клинической практике сообщалось о развитии следующих нежелательных реакций: парциальная красноклеточная аплазия (в отдельных случаях в связи с терапией Аранеспом сообщалось о нейтрализующих антителах к эритропоэтину, опосредующих парциальную красноклеточную аплазию (ПККА). Главным образом эти общения поступали для пациентов с хронической почечной недостаточностью, получавших препарат п/к. В случае подтверждения диагноза ПККА терапия Аранеспом должна быть прекращена, и пациенты не должны быть переведены на другой рекомбинантный эритропоэтин); аллергические реакции, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек, кожную сыпь и крапивницу; судороги.

Передозировка:

Аранесп характеризуется широким диапазоном терапевтических доз. Даже при очень высокой концентрации препарата в сыворотке крови, не наблюдалось симптомов передозировки.

Лечение: в случае выявления полицитемии введение Аранеспа следует временно прекратить. При наличии клинических показаний может быть выполнена флеботомия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения препарата при беременности не проводилось. С осторожностью и после тщательной оценки ожидаемой пользы терапии для матери и потенциального риска для плода следует назначать препарат беременным женщинам.

При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В испытаниях, проводившихся на крысах и кроликах, не наблюдалось клинически значимого влияния на беременность,
эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие. Уровень проникновения препарата через плаценту
был минимальным. Изменений фертильности не отмечалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Клинические данные, полученные до настоящего времени, не содержат указаний на взаимодействие Аранеспа 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 дарбэпоэтина альфа с любыми подобными лекарственными средствами следует контролировать уровень их содержания в сыворотке крови с модификацией дозы в случае повышения концентрации гемоглобина.

Ввиду того, что исследования по совместимости не проводились, препарат Аранесп не следует смешивать или вводить в виде инфузии вместе с другими медицинскими препаратами.

Особые указания и меры предосторожности:

Необходим мониторинг АД у всех пациентов, особенно в начале терапии Аранеспом. При не достижении адекватного контроля АД стандартными методами, концентрация гемоглобина может быть снижена путем уменьшения дозы и отмены Аранеспа.

С целью подтверждения эффективности эритропоэза всем больным следует определять содержание железа до и во время лечения с целью назначения, в случае необходимости, дополнительной терапии препаратами железа.

При отсутствии ответа на применение Аранеспа следует выявить причину. Эффективность стимулирующих эритропоэз веществ снижается при недостатке в организме железа, фолиевой кислоты или витамина B_{12}, вследствие этого 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 больного выявляется ретикулоцитопения, следует провести исследование костного мозга. Если картина костного мозга соответствует картине парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), рекомендуется выполнить исследование на присутствие антител к эритропоэтину.

ПККА, вызванная нейтрализующим действием антиэритропоэтиновых антител, была описана в связи с применением рекомбинантных эритропоэтинов, включая и дарбэпоэтин альфа. Чаще всего такие сообщения касались пациентов с хронической почечной недостаточностью, получавших препарат п/к. Было показано, что эти антитела перекрестно реагируют со всеми эритропоэтинами. В случае постановки диагноза ПККА, лечение препаратом Аранесп необходимо прекратить без последующего перевода пациента на терапевтический режим, включающий другой рекомбинантный эритропоэтин.

Во всех исследованиях Аранеспа критерием исключения были активные заболевания печени, таким образом, данные о применении препарата у больных с нарушением функции печени отсутствуют. Т.к. печень считается основным путем выведения дарбэпоэтина альфа и рчЭпо, пациентам с патологией печени препарат следует назначать с осторожностью.

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

Защитный колпачок иглы на предварительно заполненном шприце содержит в своем составе натуральную обезвоженную резину (производное латекса), что может явиться причиной аллергической реакции.

При поддержании уровня гемоглобина у пациентов с хронической почечной недостаточностью, его концентрация не должна превышать указанной верхней границы. В ходе клинических исследований, при достижении целевого уровня гемоглобина более 120 г/л на фоне применения эритропоэз стимулирующих препаратов, у пациентов отмечался повышенный риск смертности и развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В ходе контролируемых клинических исследований не удалось выявить значительных преимуществ от применения эпоэтинов, если концентрация гемоглобина, превышает уровень, необходимый для контроля симптомов анемии и устранения потребности в гемотрансфузиях.

Осторожность необходима при назначении пациентам с эпилепсией. Имеются сообщения о возникновении судорог, у пациентов, получавших Аранесп.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

Применение дополнительной терапии препаратами железа рекомендуется всем пациентам, у которых концентрация ферритина в сыворотке не превышает 100 мкг/л или уровень насыщения трансферрина ниже 20%.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью и клиническими симптомами ИБС или застойной сердечной недостаточности, целевые уровни гемоглобина следует определять индивидуально. У таких больных максимальное содержание гемоглобина не должно превышать 120 г/л, за исключением случаев, когда тяжесть симптомов (например, стенокардия) требует другого решения.

Во время применения Аранеспа следует регулярно контролировать сывороточное содержание калия. Повышение концентрации калия было описано у нескольких пациентов, получающих Аранесп, однако причинная связь установлена не была. При выявлении повышенной или повышающейся концентрации калия, введение Аранеспа следует прекратить до ее нормализации.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

Влияние на рост опухоли

Эритропоэтины 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 больных, 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 Аранеспа и других эритропоэз-стимулирующих препаратов было показано:

— уменьшение времени до прогрессирования у пациентов с запущенным раком головы и шеи, получающими лучевую терапию, при корректирующем назначении эпоэтина до достижения целевого уровня гемоглобина более чем 140 г/л. Применение эритропоэз-стимулирующих препаратов у таких пациентов не показано;

— 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 120 -140 г/л;

— повышение риска смерти при корректирующем назначении эпоэтина до достижения целевого значения

гемоглобина 120 г/л у пациентов с активной злокачественной опухолью, не получавших ни химиотерапии, ни лучевой терапии. Применение эритропоэз-стимулирующих препаратов у таких больных не показано.

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.

У пациентов с солидными опухолями или с лимфопролиферативными злокачественными заболеваниями при возрастании уровня содержания гемоглобина выше 120 г/л следует строго соблюдать рекомендуемую схему коррекции дозы с целью минимизации потенциального риска развития тромбоэмболических явлений. Также необходимо регулярно контролировать численность тромбоцитов и концентрацию гемоглобина в крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не наблюдалось влияния препарата Аранесп на способность к вождению автотранспорта и обращению с техникой.

При нарушениях функции почек

У больных с хронической почечной недостаточностью и клиническими симптомами ИБС или застойной сердечной недостаточности, целевые уровни гемоглобина следует определять индивидуально.

При нарушениях функции печени

Во всех исследованиях Аранеспа критерием исключения были активные заболевания печени, таким образом, данные о применении препарата у больных с нарушением функции печени отсутствуют. Т.к. печень считается основным путем выведения дарбепоетина альфа и рчЭпо, пациентам с патологией печени препарат следует назначать с осторожностью.

Применение в детском возрасте

Применение у детей в возрасте меньше 1 года не изучалось.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре от 2° до 8°С; не замораживать.

Перед амбулаторным использованием Аранесп может быть однократно перемещен из места хранения в условия комнатной температуры (до 25°С) на максимальный период 7 дней. Однократно извлеченный из холодильника и достигший комнатной температуры (до 25°С) шприц следует использовать в течение 7 дней или уничтожить.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Aranesp