

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕПОБІОКРИН

(Eprobioscrinum)

Склад:

діюча речовина: Епоетин альфа;

1 мл розчину містить рекомбінантного еритропоетину людини 1000 МО або 2000 МО, або 4000 МО, або 10 000 МО;

допоміжні речовини: альбумін людини, натрію цитрат, натрію хлорид, кислота лимонна, моногідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез. Антианемічні лікарські засоби. Інші антианемічні лікарські засоби. Еритропоетин.

Код АТХ В03Х А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рекомбінантний еритропоетин людини за біологічною та імунологічною активністю відповідає еритропоетину людини – природному глікопротеїновому гормону, який відіграє роль чинника, стимулюючого мітоз, та є гормоном що стимулює еритропоез, процес формування еритроцитів від попередників стовбурової клітини. У нормі у здорової людини еритропоетин синтезується нирками (90 %) і купферовськими клітинами печінки (10 %). Рівень його синтезу визначається рівнем насиченості крові киснем. Еритропоетин стимулює проліферацію і диференціацію еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Його дія здійснюється на ранніх стадіях еритропоезу на рівні кластероутворювальних одиниць-еритроцитів і колонієутворювальних одиниць-еритроцитів, далі - на рівні проеритробласта, еритробласта і ретикулоцита (чутливість цих клітин до еритропоетину пропорційна ступеню їх зрілості). Еритропоетин нормалізує рівень

гемоглобіну і гематокриту і усуває симптоми, пов'язані з анемією.

Молекулярна маса епоетину альфа – приблизно 30 600 дальтонів. Білкова частина становить приблизно 60 % молекулярної маси та містить 165 амінокислот. Чотири вуглеводні ланцюги приєднані до білка трьома N-глікозидними зв'язками та одним O-глікозидним зв'язком.

Фармакокінетика.

Внутрішньовенне введення. При внутрішньовенному введенні лікарського засобу період напіввиведення в осіб з нормальною функцією нирок становить близько 4 годин; у пацієнтів з порушенням функції нирок – близько 5 годин. Період напіввиведення у дітей становить близько 6 годин.

Підшкірне введення. Концентрації у плазмі при підшкірному введенні значно нижчі, ніж при внутрішньовенному введенні. При підшкірному введенні концентрація лікарського засобу в крові наростає повільно і досягає максимуму через 12 – 18 годин після введення. Максимальна концентрація у плазмі крові при підшкірному введенні нижча за таку при внутрішньовенному введенні (приблизно на 1/20 величини).

Кумулятивного ефекту немає, тобто вимірювані концентрації еритропоетину в сироватці залишаються на однаковому рівні незалежно від того, проводиться визначення концентрації лікарського засобу через 24 години після першої ін'єкції, чи через 24 годин після останньої.

Відсутні дані про те, чи може рекомбінантний людський еритропоетин проникати через плацентарний бар'єр або в грудне молоко, однак через гематоенцефалічний бар'єр ця речовина не проникає.

Період напіввиведення при підшкірному введенні становить близько 24 годин.

Біодоступність лікарського засобу при підшкірному введенні значно нижча, ніж при внутрішньовенному, і становить приблизно 20 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю:

- лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю, у дітей та дорослих на гемодіалізі та дорослих пацієнтів на перитонеальному діалізі;
- лікування тяжкої анемії ниркового походження, що супроводжується клінічними симптомами, у дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю, які ще не проходили гемодіаліз.

Лікування анемії та зниження об'єму необхідних гемотрансфузій у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з причини немієлоної пухлини, злоякісної лімфоми або множинної мієломи, та у яких підвищений ризик трансфузії, оцінений за загальним станом пацієнта (у т.ч. серцево-судинний стан, існуюча анемія до початку хіміотерапії).

Епобіокрин можна застосовувати у межах предепозитної програми перед значними

хірургічними втручаннями пацієнтам із помірними проявами анемії (рівень гемоглобіну 10 - 13 г/дл (6,2 - 8,1 ммоль/л), відсутність залізодефіциту) для полегшення відбору аутологічної крові та зменшення ризику, пов'язаного з використанням алогенних гемотрансфузій, якщо очікувана потреба у крові для переливання перевищує кількість, яку можна одержати методом аутологічного відбору без застосування епоетину альфа.

Епобіокрин застосовують дорослим пацієнтам із легким та середнім ступенем анемії (гемоглобін у межах 10 - 13 г/дл при відсутності залізодефіциту) перед проведенням обширних ортопедичних операцій з очікуваним середнім ступенем втрати крові (900-1800 мл крові) для зменшення потреби в алогенних гемотрансфузіях та полегшення відновлення системи еритропоезу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Пацієнти, у яких розвинулася істинна еритроцитарна аплазія внаслідок лікування будь-яким еритропоетином, не повинні приймати лікарський засіб Епобіокрин або будь-який інший еритропоетин (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

Неконтрольована гіпертензія.

Протипоказання, пов'язані з програмою відбору аутологічної крові у пацієнтів, які отримують епоетин альфа.

Тяжкі коронарні, периферійно-артеріальні, каротидні або церебрально-судинні захворювання, включаючи нещодавно перенесений інфаркт міокарда або інсульт у пацієнтів, яким заплановано велике елективне ортопедичне хірургічне втручання, і які не брали участі у програмі відбору аутологічної крові.

Неможливість застосування з будь-яких причин адекватної антитромботичної профілактики хірургічним пацієнтам.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає жодних даних, які б вказували на те, що лікування епоетином альфа впливає на метаболізм інших лікарських засобів.

Лікарські засоби, що уповільнюють еритропоез, можуть знижувати відповідь на лікування епоетином альфа.

Оскільки циклоспорин зв'язується з еритроцитами, існує можливість медикаментозної взаємодії. При одночасному застосуванні Епобіокрину та циклоспорину слід контролювати рівень останнього у крові та при підвищенні гематокриту коригувати дозу.

Не існує підтверджень взаємодії між епоетином альфа та Г-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) або ГМКСФ (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор) по відношенню до гематологічної диференціації або проліферації клітин пухлини у зразку біопсії *in vitro*.

У дорослих пацієнок з метастатичним раком молочної залози підшкірне застосування епоетину альфа у дозі 40000 ОД/мл одночасно з трастузумабом у дозі 6 мг/кг не впливало на фармакокінетику трастузумабу.

Особливості застосування.

З метою покращення відстеження біологічних лікарських засобів інформацію про назву та номер серії введеного еритропоезостимулюючого засобу, який застосовувався при лікуванні, необхідно чітко зазначати у медичній карті пацієнта.

Артеріальний тиск слід постійно контролювати у всіх пацієнтів під час лікування Епобіокрином. Лікарський засіб з обережністю застосовують пацієнтам з нелікованою, неадекватно лікованою гіпертензією або з незадовільним контролем гіпертензії. При лікуванні Епобіокрином може виникнути необхідність розпочати або посилити антигіпертензивну терапію. Якщо тиск не вдається контролювати, застосування епоетину альфа слід припинити.

Випадки гіпертонічного кризу з енцефалопатією та судомами, що вимагали негайного огляду лікаря та призначення інтенсивної терапії, також спостерігалися і у пацієнтів з нормальним або низьким артеріальним тиском на початку лікування. Слід звертати особливу увагу на появу раптового мігреноподібного стріляючого головного болю, що може бути сигналом тривоги (див. розділ «Побічні реакції»).

Епоетин альфа слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією, випадками судом в анамнезі або медичними станами, що є факторами ризику розвитку судом, такими як інфекції ЦНС або метастази у мозку.

Епоетин альфа слід з обережністю застосовувати пацієнтам з хронічною печінковою недостатністю. Безпека застосування епоетину альфа цієї категорії пацієнтів не встановлена.

У пацієнтів, які отримують еритропоезостимулюючі лікарські засоби, спостерігається підвищений ризик судинних захворювань з тромботичними ускладненнями (див. розділ «Побічні реакції»), включно з венозним та артеріальним тромбозом та емболією (у т.ч. з летальними наслідками), а саме тромбозу глибоких вен, легеневої емболії, тромбозу ретинальних вен та інфаркту міокарда. Також повідомлялося про випадки цереброваскулярних порушень (включно з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та транзиторними ішемічними атаками).

Заявлений ризик виникнення цих тромботичних/судинних ускладнень слід ретельно зважити порівняно з користю від лікування епоетином альфа, особливо у пацієнтів з існуючими факторами ризику виникнення тромботичних/судинних ускладнень, включаючи ожиріння та наявність тромботичних/судинних ускладнень в анамнезі

(наприклад, тромбоз глибоких вен, легеневої емболії та церебрально-судинна недостатність).

Слід ретельно контролювати рівень гемоглобіну у всіх пацієнтів через потенційний підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень та летального наслідку у випадку застосування лікарського засобу при рівні гемоглобіну, вищому від цільового у показаннях для застосування.

При лікуванні можливе помірне дозозалежне збільшення кількості тромбоцитів у межах норми. Цей показник зменшується протягом подальшого курсу лікування. Також були повідомлення про випадки тромбоцитозу. Рекомендовано регулярно контролювати кількість тромбоцитів протягом перших 8 тижнів лікування.

Усі інші причини анемії (дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂, отруєння алюмінієм, інфекція або запалення, втрата крові, гемоліз або фіброз кісткового мозку будь-якого походження) необхідно встановити та вилікувати до початку терапії епоетином альфа та перед рішенням збільшити дозування. У більшості випадків значення феритину у сироватці крові знижувалось одночасно з підвищенням рівня гематокриту. Для забезпечення оптимальної відповіді на лікування епоетином альфа важливо гарантувати адекватний рівень заліза, і, у разі необхідності, здійснювати його додаткове введення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»):

- пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю рекомендовано прийом заліза (200–300 мг/добу для дорослих та 100–200 мг/добу для дітей перорально у перерахунку на елементарне залізо), якщо рівень феритину у сироватці крові нижче 100 нг/мл;
- пацієнтам з онкологічними захворюваннями рекомендовано прийом заліза (200–300 мг/добу перорально у перерахунку на елементарне залізо), при насиченості трансферину нижче 20 %;
- пацієнтам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові, рекомендовано прийом заліза (200 мг/добу перорально у перерахунку на елементарне залізо) за кілька тижнів до початку відбору аутологічної крові з метою досягнення значних запасів заліза в організмі перед початком терапії та протягом курсу лікування епоетином альфа;
- пацієнтам перед проведенням обширних планових ортопедичних операцій рекомендовано прийом заліза (200 мг/добу перорально у перерахунку на елементарне залізо) протягом курсу лікування епоетином альфа. За можливості слід розпочинати прийом заліза до початку терапії епоетином альфа з метою досягнення достатніх запасів заліза в організмі.

Дуже рідко повідомлялося про розвиток або погіршення вже існуючої порфірії у пацієнтів, які отримували лікування епоетином альфа. Пацієнтам з порфірією епоетин альфа слід застосовувати з обережністю.

При лікуванні епоетином альфа повідомляли про розвиток тяжких побічних реакцій з боку шкіри, в тому числі синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), які можуть нести загрозу життю або мати летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). Більш важкі випадки спостерігалися при застосуванні епоетинів тривалої дії.

Перед застосуванням пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми шкірних реакцій та ретельно стежити за ними. У разі появи ознак та симптомів розвитку

шкірних побічних реакцій, слід негайно припинити лікування епоетином альфа та розглянути альтернативні методи лікування. Якщо у пацієнта розвинулась серйозна шкірна реакція, така як ССД або ТЕН, внаслідок застосування Епобіокрину, лікування цим лікарським засобом не можна відновлювати у пацієнта в жодному разі.

Переведення пацієнта з одного еритропоезостимулюючого засобу на інший можливе лише під наглядом лікаря.

Істинна еритроцитарна аплазія (PRCA).

Існують повідомлення про випадки розвитку антитілоопосередкованої істинної еритроцитарної аплазії (PRCA) після багатомісячного або багаторічного підшкірного застосування епоетину, переважно у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Також повідомлялося про випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів з гепатитом С, які отримували інтерферон та рибавірин одночасно з еритропоезостимулюючими агентами. Епоетин альфа не призначений для лікування анемії, асоційованої з гепатитом С.

Пацієнтів, у яких спостерігається раптова втрата ефективності терапії (що проявляється зниженням рівня гемоглобіну на 1-2 г/дл на місяць) зі збільшенням необхідності у трансфузіях, слід направити на дослідження кількості ретикулоцитів крові та виявлення типових причин зниження клінічної відповіді (наприклад дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂, отруєння алюмінієм, інфекція або запалення, втрата крові, гемоліз або фіброз кісткового мозку будь-якого походження).

При парадоксальному зниженні гемоглобіну та розвитку тяжкої анемії, асоційованої з низькою кількістю ретикулоцитів, слід перервати лікування Епобіокрином та визначити наявність антитіл до еритропоетину, а також провести дослідження кісткового мозку для встановлення діагнозу істинної еритроцитарної аплазії.

Пацієнтам не призначають лікування іншими еритропоезостимулюючими агентами, оскільки існує можливість перехресної реакції.

Лікування симптоматичної анемії у дорослих пацієнтів та дітей з хронічною нирковою недостатністю.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які отримують епоетин альфа, слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну до досягнення стабільного рівня, потім - на періодичній основі. Темп збільшення рівня гемоглобіну має становити близько 1 г/дл (0,62 ммоль/л) на місяць та не повинен перевищувати 2 г/дл (1,25 ммоль/л) на місяць для мінімізації ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю досягнутий рівень гемоглобіну не має перевищувати верхньої межі бажаної концентрації гемоглобіну крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час клінічних досліджень спостерігався підвищений ризик летальних наслідків та серйозних небажаних реакцій з боку серцево-судинної системи при застосуванні еритропоезостимулюючих засобів для досягнення концентрації гемоглобіну понад 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

Контрольовані клінічні дослідження не показали значних переваг застосування епоетинів при концентрації гемоглобіну вище рівня, необхідного для забезпечення контролю симптомів анемії та попередження переливання крові.

Слід з обережністю підвищувати дозу Епобіокрину пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю, оскільки високі накопичені дози еритропоетину можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком смертності, серйозних серцево-судинних та цереброваскулярних порушень. У пацієнтів з недостатньою відповіддю на лікування епоетинами доцільно розглянути інші варіанти подолання недостатньої відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Стан пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, яким застосовують Епобіокрин підшкірно, слід регулярно контролювати щодо втрати ефективності лікування, що визначається як зниження або втрата відповіді на лікування епоетином альфа у пацієнтів, у яких раніше спостерігалася відповідь на терапію. Втрата ефективності характеризується стійким зниженням рівня гемоглобіну незалежно від підвищення дози епоетину альфа (див. розділ «Побічні реакції»).

При режимі лікування з подовженими інтервалами дозування (введенням епоетину альфа рідше ніж 1 раз на тиждень), у деяких пацієнтів рівень гемоглобіну може знижуватися, таким пацієнтам може бути необхідне збільшення дози. Слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну.

У пацієнтів на гемодіалізі спостерігалися тромбози шунта, особливо у тих, хто мав схильність до гіпотензії або ускладнення артеріовенозних фістул (наприклад стеноз, аневризми тощо). Таким пацієнтам рекомендована рання перевірка шунта та профілактика тромбозу шляхом застосування, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти.

У поодиноких випадках спостерігалася гіперкаліємія, хоча причинного зв'язку встановлено не було. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю необхідно контролювати рівень електролітів у сироватці крові. У разі збільшення рівня калію у крові на додачу до відповідного лікування гіперкаліємії слід розглянути можливість тимчасової відміни Епобіокрину до повної корекції стану гіперкаліємії.

Внаслідок підвищення рівня гематокриту пацієнти, які перебувають на гемодіалізі та отримують Епобіокрин, часто потребують збільшення дози гепарину під час діалізу. У разі недостатньої гепаринізації можливий розвиток оклюзії діалізної системи.

Відповідно до наявної на сьогодні інформації, застосування Епобіокрину переддіалізним пацієнтам не прискорює прогресування ниркової недостатності.

Лікування пацієнтів з анемією, викликаною хімотерапією.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які лікуються епоетином альфа, слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну до досягнення стабільного рівня, потім – на періодичній основі.

Епоетини є факторами росту, що головним чином стимулюють продукцію еритроцитів. Рецептори еритропоетину були виявлені також і на поверхні різноманітних пухлинних

клітин. Як і при застосуванні інших факторів росту, не можна виключити можливість стимуляції епоетинами росту деяких типів пухлин.

Не можна виключити впливу еритропоезостимулюючих засобів на прогресування пухлини або зменшення виживаності без прогресування захворювання. У контрольованих клінічних дослідженнях застосування Епобіокрину та інших еритропоезостимулюючих засобів було асоційоване зі зниженням локорегіонального контролю пухлини або загальної виживаності:

- зниження локорегіонального контролю у пацієнтів з прогресуючим раком голови і шиї, які отримували променеви терапію, при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну понад 14 г/дл (8,7 ммоль/л);
- скорочення загальної виживаності та збільшення кількості летальних випадків внаслідок прогресування захворювання протягом 4 місяців у пацієток з раком молочної залози з метастазами, які отримували хіміотерапію, при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну до 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л);
- підвищення ризику летального випадку при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) у пацієнтів з активною злоякісною хворобою, які не отримують ні хіміотерапії, ні променевої терапії. Лікарські засоби, що стимулюють еритропоез, протипоказані цій групі пацієнтів;
- підвищення порівняно з первинним аналізом на 9 % ризику прогресування захворювання або смерті у групі пацієнтів, які отримували епоетин альфа та стандартне лікування, та 15 % підвищення ризику, що статистично не може бути виключений, у пацієток з метастатичним раком молочної залози, які отримували хіміотерапію, при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну до 10-12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л).

З огляду на вищенаведене, у деяких клінічних ситуаціях варто надати перевагу переливанню крові для лікування анемії у пацієнтів, хворих на рак. Рішення про застосування рекомбінантних еритропоетинів повинно ґрунтуватися на оцінці користі-ризiku для конкретного пацієнта, з урахування специфічного клінічного контексту. Фактори, які необхідно врахувати при такій оцінці, повинні включати тип пухлини і її стадію; ступінь анемії; очікувану тривалість життя; умови, в яких лікують пацієнта, та бажання самого пацієнта.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримують хіміотерапію, як правило, проявляється 2-3 тижнева затримка відповіді (від призначення еритропоетину до появи індукованих еритропоетином кров'яних тілець). Цю особливість слід враховувати при оцінці ефективності терапії (особливо щодо пацієнтів із потребою у трансфузіях).

Пацієнти, які підлягають хірургічному втручанню та беруть участь у програмі відбору аутологічної крові.

Слід дотримуватися усіх особливих застережень та запобіжних заходів, пов'язаних з програмою відбору аутологічної крові, особливо процедури відновлення об'єму циркулюючої крові.

Пацієнти перед обширним плановим ортопедичним хірургічним втручанням.

Слід завжди дотримуватися належних практик гемотрансфузіології у до- та післяопераційному періоді.

Пацієнти перед обширним плановим ортопедичним хірургічним втручанням повинні отримувати засоби з метою відповідної антитромботичної профілактики, оскільки після хірургічних втручань у таких пацієнтів можуть виникати тромботичні та судинні ускладнення, особливо на фоні супутніх серцево-судинних захворювань. Особливу обережність слід проявляти при терапії пацієнтів, схильних до розвитку тромбозу глибоких вен. Більш того, у пацієнтів із початковим рівнем гемоглобіну > 13 г/дл можливість розвитку постоперативних тромботичних або судинних ускладнень, асоційованих із терапією епоетином альфа, значно вища. Таким чином, застосування епоетину альфа пацієнтам із початковим рівнем гемоглобіну > 13 г/дл не рекомендується.

Пацієнти літнього віку

Безпека застосування епоетину альфа в даній категорії пацієнтів не встановлена.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

На даний момент немає результатів контрольованих досліджень застосування лікарського засобу Епобіокрин вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Тому вагітним жінкам лікарський засіб Епобіокрин слід застосовувати тільки у разі, коли потенційна користь від терапії перевищує можливий ризик для плода. Застосування епоетину альфа вагітним жінкам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові, не рекомендується.

Годування груддю.

Невідомо, чи виділяється екзогенний епоетин альфа в грудне молоко. Слід із обережністю застосовувати епоетин альфа жінкам, які годують груддю. Рішення про продовження або припинення годування груддю чи продовження або припинення застосування епоетину альфа слід приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування епоетином альфа для жінки.

Застосування епоетину альфа пацієнткам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові, у період годування груддю не рекомендується.

Фертильність.

Досліджень впливу епоетину альфа на фертильність чоловіків або жінок не проводилося.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилося.

Спосіб застосування та дози.

Епоетин альфа можна застосовувати шляхом підшкірних та внутрішньовенних ін'єкцій.

Як і при застосуванні будь-яких парентеральних лікарських засобів, лікарський засіб Епобіокрин перед застосуванням перевіряють на відсутність видимих сторонніх часточок та зміни кольору розчину.

Усі інші причини анемії (дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂, отруєння алюмінієм, інфекція або запалення, втрата крові, гемоліз або фіброз кісткового мозку будь-якої етіології) необхідно визначити та вилікувати до початку терапії епоетином альфа та перед рішенням збільшити дозування. Для досягнення оптимальної відповіді на лікування епоетином альфа слід забезпечити достатній рівень надходження заліза в організм та, за необхідності, додатково призначити прийом препаратів заліза (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньовенне введення.

Епоетин альфа застосовують шляхом ін'єкції тривалістю від 1 до 5 хвилин, залежно від дози лікарського засобу. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, болюсну ін'єкцію можна ввести прямо під час процедури через придатний для цього венозний порт у лінії діалізу. Також лікарський засіб можна ввести після закінчення процедури гемодіалізу через фістулу катетера з подальшим введенням 10 мл ізотонічного натрію хлориду для промивання системи та належного розподілу лікарського засобу у кровообігу.

Повільне введення застосовують переважно для пацієнтів із проявами симптомів застуди.

Епоетин альфа **не можна** застосовувати у вигляді внутрішньовенних інфузій або змішувати з іншими лікарськими засобами.

Підшкірне введення.

Максимальний об'єм підшкірного введення лікарського засобу в одну ділянку становить 1 мл. За необхідності застосування більших об'ємів підшкірне введення проводять у кілька ділянок.

Підшкірно лікарський засіб слід вводити у кінцівки або у передню стінку живота.

Якщо, на думку лікаря, пацієнт або доглядач може безпечно та ефективно вводити Епобіокрин підшкірно, слід проінструктувати їх щодо належного дозування та застосування.

Лікування симптоматичної анемії у дорослих пацієнтів та дітей з хронічною

нирковою недостатністю.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю при можливості застосування внутрішньовенного шляху введення (пацієнти на гемодіалізі) даний шлях вважається кращим. У разі складнощів із застосуванням лікарського засобу внутрішньовенним шляхом (пацієнти, яким гемодіаліз поки що не показаний або пацієнти на перитонеальному діалізі), епоетин альфа можна застосовувати підшкірно.

Симптоми анемії та ускладнення можуть змінюватися залежно від віку, статі та станів, викликаних хворобою; оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану є необхідною.

Епобіокрин необхідно застосовувати з метою підвищення рівня гемоглобіну не більше ніж до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Слід уникати підвищення рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 4-тижневий період. У такому разі слід знизити дозу, як зазначено нижче.

Внаслідок індивідуальної мінливості періодичні значення рівня гемоглобіну у кожного пацієнта можуть бути вищими або нижчими за бажаний рівень.

Рівень гемоглобіну слід контролювати шляхом підбору дози, беручи до уваги, що його рівень має перебувати в межах від 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). У дітей рекомендований оптимальний рівень гемоглобіну становить 9,5 - 11 г/дл (5,9-6,8 ммоль/л).

Слід уникати постійного рівня гемоглобіну з показником понад 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Якщо концентрація гемоглобіну підвищилась хоча б на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) на місяць або постійний рівень гемоглобіну перевищує 12 г/дл (7,5 ммоль/л), дозу епоетину знижують на 25 %. Якщо рівень гемоглобіну перевищує 13 г/дл (8,1 ммоль/л), лікування припиняють до зниження рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) і потім поновлюють лікування епоетином альфа дозою, на 25 % нижчою від попередньої.

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати для гарантування, що найнижча затверджена доза лікарських засобів, які стимулюють еритропоез, забезпечує адекватний контроль ознак анемії.

Рівень феритину (або концентрацію заліза у сироватці крові) слід визначати у всіх пацієнтів до початку та протягом лікування Епобіокрином. За необхідності слід додатково застосовувати препарати заліза. Інші види анемії (такі як вітамін В₁₂-дефіцитна або фолієводефіцитна) необхідно виключити до початку терапії Епобіокрином. Відсутність клінічної відповіді на лікування Епобіокрином вимагає пошуку чинних факторів, таких як: залізо-, фолієво- або вітамін В₁₂-дефіцит, інтоксикація алюмінієм, інтеркурентні інфекції, запальні процеси або травматичні випадки, гемоліз, фіброз кісткового мозку будь-якої етіології.

Дорослі пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, лікарський засіб вводять внутрішньовенно.

Лікування розподіляють на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 МО/кг 3 рази на тиждень.

За необхідності збільшують дозу поетапно (не частіше 1 разу протягом 4 тижнів) на 25 МО/кг 3 рази на тиждень до досягнення оптимальної концентрації гемоглобіну (10-12 г/дл 6,2- 7,5 ммоль/л).

Підтримуюча фаза.

Регулювання дози для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Hb) - від 10 до 12 г/дл (6,2- 7,5 ммоль/л).

Рекомендована загальнотижнева доза становить від 75 до 300 МО/кг.

Пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну досить низький (< 6 г/дл, або < 3,75 ммоль/л), можуть потребувати більших доз для підтримання концентрації, ніж пацієнти з менш тяжкою анемією (гемоглобін > 8 г/дл, або > 5 ммоль/л).

Діти, які перебувають на гемодіалізі.

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, лікарський засіб вводять внутрішньовенно.

Лікування розподіляють на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 МО/кг 3 рази на тиждень.

За необхідності підвищення дози можна здійснити поетапне збільшення (не частіше одного разу протягом 4 тижнів) на 25 МО/кг 3 рази на тиждень до досягнення оптимальної концентрації гемоглобіну 9,5-11 г/дл (5,9-6,8 ммоль/л).

Підтримуюча фаза.

Регулювання дози для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Hb) від 9,5-11 г/дл (5,9- 6,8 ммоль/л).

Дітям із масою тіла до 30 кг необхідна більша підтримуюча доза, ніж дорослим та дітям з масою тіла понад 30 кг.

Підтримуючі дози епоетину альфа:

| | |
|--|----------------------------------|
| | Доза (МО/кг протягом 3-х тижнів) |
|--|----------------------------------|

| Маса (кг) | Середня доза | Звичайна підтримуюча доза |
|-----------|--------------|---------------------------|
| < 10 | 100 | 75-150 |
| 10-30 | 75 | 60-150 |
| > 30 | 33 | 30-100 |

Пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну дуже низький (< 6,8 г/дл, або < 4,25 ммоль/л), можуть потребувати більших доз для підтримання концентрації порівняно з пацієнтами з менш обтяжливою анемією (гемоглобін > 6,8 г/дл, або > 4,25 ммоль/л).

Дорослі пацієнти з нирковою недостатністю у додіалізний період.

Пацієнтам із нирковою недостатністю, які знаходяться у додіалізованому періоді, при відсутності доступу до внутрішньовенного шляху введення лікарських засіб можна застосувати підшкірно.

Лікування розподіляється на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 МО/ кг 3 рази на тиждень.

При необхідності корекцію дози можна проводити, додаючи по 25 МО/кг 3 рази на тиждень, з інтервалом між нарощуваннями не менше 4 тижнів до досягнення рівня гемоглобіну в межах 10-12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л).

Підтримуюча фаза.

Протягом підтримуючої фази Епобіокрин можна застосовувати або 3 рази на тиждень, або, у разі підшкірного введення, 1 раз на тиждень або 1 раз на 2 тижні. Слід коригувати дози та інтервали між введеннями з метою підтримання бажаного рівня гемоглобіну: (Hb) від 10 до 12 г/дл (6,2- 7,5 ммоль/л). Подовження проміжків часу між введеннями може вимагати збільшення дози. Максимальна доза не повинна перевищувати 150 МО/кг 3 рази на тиждень, 240 МО/кг (максимум до 20000 МО) один раз на тиждень або 480 МО/кг (максимум до 40000 МО) один раз на 2 тижні.

Дорослі пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі.

Пацієнтам, які знаходяться на перитонеальному діалізі, при відсутності доступу до внутрішньовенного шляху введення лікарських засіб можна застосувати підшкірно.

Лікування розподіляється на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 МО/кг 2 рази на тиждень.

Підтримуюча фаза.

Як правило, доза для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Hb) від 10 до 12 г/дл (6,2– 7,5 ммоль/л) становить від 25 до 50 МО/кг 2 рази на тиждень шляхом введення двох рівнозначних ін'єкцій.

Лікування пацієнтів з анемією, викликаною хіміотерапією.

Пацієнтам з анемією (наприклад, концентрація гемоглобіну ≤ 10 г/дл (6,2 ммоль/л)) Епобіокрин слід застосовувати підшкірно. Симптоми анемії та ускладнення залежать від віку, статі та станів пацієнта, викликаних хворобою; є необхідною оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану.

Внаслідок індивідуальної мінливості періодичні значення рівня гемоглобіну у кожного пацієнта можуть бути вищими або нижчими від бажаного рівня. Рівень гемоглобіну слід контролювати шляхом підбору дози, беручи до уваги, що його рівень має перебувати в межах від 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Постійного рівня гемоглобіну вище 12 г/дл (7,5 ммоль/л) слід уникати. Вказівки щодо корекції дози при рівнях гемоглобіну, що перевищують 12 г/дл (7,5 ммоль/л), описані нижче.

Терапію епоетином альфа слід продовжувати протягом одного місяця після припинення хіміотерапії.

Початкова доза для лікування анемії у даної групи пацієнтів становить 150 МО/кг 3 рази на тиждень. Епоетин альфа, як альтернативу, можна призначати у початковій дозі 450 МО/кг підшкірно 1 раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів застосування початкової дози рівень гемоглобіну збільшився як мінімум на 1 г/дл (0,6 ммоль/л) (або рівень ретикулоцитів збільшився до ≥ 40000 клітин/мл), доза має залишатися 150 МО/кг 3 рази на тиждень або 450 МО/кг підшкірно 1 раз на тиждень. Якщо після 4 тижнів застосування початкової дози рівень гемоглобіну збільшився на 1 г/дл (0,62 ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився до < 40000 клітин/мл, дозу необхідно збільшити до 300 МО/кг три рази на тиждень або 40000 МО 1 раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів лікування додатковою дозою 300 МО/кг 3 рази на тиждень рівень гемоглобіну збільшився на ≥ 1 г/дл ($\geq 0,62$ ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився до ≥ 40000 клітин/мл, дозу не змінюють. Однак якщо рівень гемоглобіну збільшився на < 1 г/дл ($\geq 0,62$ ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився на < 40000 клітин/мл, клінічна відповідь вважається негативною та лікування слід припинити.

Схема рекомендованого режиму дозування:



Стан пацієнтів слід ретельно контролювати для гарантування того, що найнижча затверджена доза лікарських засобів, що стимулюють еритропоез, забезпечує адекватний контроль ознак анемії.

Підбір дози для підтримання цільового рівня гемоглобіну 10 - 12 г/дл.

Якщо темп зростання рівня гемоглобіну становить понад 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 1 місяць та загальний рівень гемоглобіну наближається до 12 г/дл (7,5 ммоль/л), слід зменшити дозу Епобіокрину на 25-50 % залежно від темпу зростання рівня гемоглобіну. Якщо рівень гемоглобіну перевищить 13 г/дл (8,1 ммоль/л), терапію слід тимчасово припинити до зниження рівня до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) та відновити терапію дозою, на 25 % нижчою за попередню.

Дорослі пацієнти, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові перед хірургічними операціями.

Слід застосовувати внутрішньовенний спосіб введення.

Епоетин альфа призначають після закінчення кожної процедури відбору крові.

Пацієнтам із середнім ступенем анемії (рівень гематокриту 33-39 %), які потребують \geq 4 одиниць крові, необхідно проводити лікування епоетином альфа у дозі 600 МО/кг 2 рази на тиждень протягом 3 тижнів до хірургічного втручання.

Усі пацієнти, які лікуються епоетином альфа, повинні отримувати адекватне забезпечення залізом (200 мг на добу перорально) протягом усього курсу терапії. Для забезпечення достатнього рівня заліза в організмі призначення препаратів заліза слід розпочинати якомога раніше, навіть за кілька тижнів до початку програми відбору аутологічної крові.

Дорослі пацієнти, які підлягають елективній ортопедичній хірургії.

Слід застосовувати підшкірний спосіб введення.

Рекомендований режим дозування лікарського засобу становить 600 МО/кг на тиждень протягом 3 тижнів, які передують операції (21-й, 14-й та 7-й день перед операцією), та у день операції.

Якщо за медичними показаннями необхідно скоротити передопераційний період менше ніж до 3-х тижнів, Епобіокрин слід призначати щоденно у дозі 300 МО/кг протягом 10 послідовних днів до операції, у день операції та протягом 4 днів після операції. Якщо при проведенні гематологічних аналізів передопераційного періоду рівень гемоглобіну досягає 15 г/дл або вище, застосування епоетину альфа необхідно повністю припинити.

Усі пацієнти, які лікуються епоетином альфа, повинні отримувати адекватне

забезпечення залізом (200 мг на добу перорально) протягом усього курсу терапії. Призначення препаратів заліза слід розпочинати якомога раніше, навіть за кілька тижнів до початку програми відбору аутологічної крові.

Діти.

Епоетин альфа показаний для лікування анемії, викликані хронічною нирковою недостатністю, у дітей віком від 1 року до 18 років, які перебувають на діалізі. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 1 року не встановлена.

Передозування.

Лікарський засіб чинить широку терапевтичну дію. При передозуванні епоетину альфа виникають ефекти, що відображають найвищий ступінь прояву фармакологічної дії гормону. При виключно високих рівнях гемоглобіну можливе проведення флеботомії. У разі необхідності застосовують симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Найчастішою небажаною побічною реакцією під час лікування епоетином альфа в онкологічних пацієнтів та пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю є дозозалежне підвищення артеріального тиску або погіршення існуючої гіпертензії. Контроль артеріального тиску необхідно проводити з початку лікування. Іншими частими побічними реакціями є тромбоз глибоких вен, легенева емболія, судоми, діарея, нудота, головний біль, грипоподібний стан, пірексія, висипи та блювання.

Переважаючі на початку лікування можуть виникати симптоми застуди, такі як головний біль, біль у м'язах та суглобах, пропасниця. Частота може змінюватись залежно від показань.

Також може спостерігатись погіршення прохідності дихальних шляхів, у т.ч. закладеність носа та назофарингіт.

Серйозні побічні реакції – венозний та артеріальний тромбоз, емболія (у т.ч. з летальним наслідком), глибокий венозний тромбоз, легенева емболія, артеріальний тромбоз (включаючи інфаркт міокарда та ішемію міокарда), тромбоз сітківки та шунтовий тромбоз (включаючи оклюзію діалізної системи). Також можуть спостерігатись цереброваскулярні ускладнення (включаючи інсульт та мозкові крововиливи) та транзиторні ішемічні атаки, аневризми та реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янку, анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк.

До того ж, під час лікування епоетином альфа у пацієнтів з попередньо нормальним або зниженим тиском може спостерігатись гіпертензивний криз із енцефалопатією та судомами, що вимагають негайного звернення до лікаря та інтенсивної медичної допомоги. Особливу увагу слід приділяти раптовому гострому мігреноподібному головному болю як можливому попереджувальному сигналу.

Дуже рідко може спостерігатись антитілоопосередкована істинна еритроцитарна аплазія після

багатомісячного або багаторічного лікування.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома.

З боку крові та лімфатичної системи.

Нечасто - тромбоцитемія (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома - тромбоцитемія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Дуже рідко - антитілозалежна істинна еритроцитарна аплазія.

З боку імунної системи.

Частота невідома - анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості.

Рідко виникають анафілактичні реакції: потенційно серйозні ускладнення, пов'язані з порушенням дихання або зі зниженням АТ, імунні реакції (має мінімальну здатність індукувати утворення антитіл).

З боку нервової системи.

Дуже часто - головний біль (пацієнти, хворі на рак).

Часто - судоми (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), головний біль (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), інсульт.

Нечасто - крововиливи у мозок, судоми (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома - цереброваскулярний інсульт, гіпертензивна енцефалопатія, транзиторна ішемічна атака, запаморочення, сонливість.

З боку органів зору.

Частота невідома - ретинальний тромбоз.

З боку серця.

Частота невідома - інфаркт міокарда.

З боку судинної системи.

Часто - глибокий тромбоз вен (пацієнти, хворі на рак), артеріальна гіпертензія.

Частота невідома - глибокий тромбоз вен (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), артеріальний тромбоз, гіпертензивний криз.

З боку дихальної системи.

Часто - емболія легень (пацієнти, хворі на рак), кашель.

Нечасто - погіршення прохідності дихальних шляхів.

Частота невідома - емболія легень (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю)

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто - нудота.

Часто - діарея (пацієнти, хворі на рак), блювання.

Нечасто - діарея (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

З боку шкіри.

Часто - висип, екзема.

Частота невідома - ангіоневротичний набряк, кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (які можуть нести загрозу життю або мати летальний наслідок).

З боку м'язової, сполучної тканини та кісток.

Дуже часто - артралгія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), біль у кістках, біль у кінцівках.

Часто - артралгія (пацієнти, хворі на рак).

Нечасто - міалгія (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома - міалгія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Вроджені та спадкові/генетичні розлади.

Частота невідома - порфірія.

Загальні розлади та розлади в місці введення.

Дуже часто - пірексія (пацієнти, хворі на рак), грипоподібний стан (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), реакції у місці ін'єкції, периферичний набряк.

Часто - грипоподібний стан (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома - пропасниця, відсутність відповіді на лікування.

Дослідження

Частота невідома - наявність антитіл до еритропоетину, гіперкаліємія, гіперфосфатемія, підвищення концентрації сечовини, креатиніну, сечової кислоти у плазмі крові (у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю).

Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення.

Часто - тромбоз шунта, включаючи обладнання для діалізу (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю рівень гемоглобіну понад 12 г/дл може бути пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, включаючи летальний наслідок.

У хворих, які перебували на гемодіалізі, особливо у разі схильності до гіпотензії або наявності ускладнень з боку артеріовенозної фістули (стенози, аневризми тощо), описано випадки тромбозу шунта.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями.

Розвиток тромботичних ускладнень можливий у пацієнтів, які застосовували терапію лікарськими засобами, що стимулюють еритропоез, включаючи епоетин альфа (див. розділ «Особливості застосування»).

Дорослі хірургічні пацієнти.

Не можна виключати ймовірність того, що лікування епоетином альфа у пацієнтів зі сталим рівнем гемоглобіну >13 г/дл може асоціюватися з підвищеним ризиком післяопераційних тромботичних/судинних ускладнень

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, включно з випадками висипань (в т.ч. кропив'янкою), анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).

Випадки гіпертонічного кризу з енцефалопатією та судомами, що вимагали негайного огляду лікаря та призначення інтенсивної терапії, спостерігалися у пацієнтів з нормальним або низьким артеріальним тиском на початку лікування. Слід звертати особливу увагу на появу раптового мігреноподібного стріляючого головного болю, що може бути сигналом тривоги (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко (< 10000 випадків на пацієнто-рік) повідомлялося про випадки антитілоопосередкованої істинної еритроцитарної аплазії (PRCA) у пацієнтів, яким застосовували лікарські засоби еритропоетину впродовж місяців або років (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

Досвід застосування еритропоетину дітям з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, у ході клінічних досліджень та у постмаркетинговий період обмежений. Не було виявлено жодних побічних реакцій, специфічних для пацієнтів дитячого віку, яких не наведено у таблиці; також не було виявлено побічних реакцій, які б не відповідали існуючому захворюванню.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Не струшувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Оскільки відсутні дослідження несумісності, Епобіокрин не можна одночасно застосовувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка. По 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10 000 МО у попередньо наповнених шприцах або ампулах. По 5 попередньо наповнених шприців або по 5 ампул у блістері. По 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.