

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕМАВЕЙЛ

(EMAVAIL)

Склад:

діюча речовина: еритропоетин людини рекомбінантний;

1 мл розчину містить еритропоетину людини рекомбінантного 2000 МО, 3000 МО, 4000 МО, 10000 МО;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні препарати. Еритропоетин.

Код АТХ В03Х А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еритропоетин є глікопротеїновим гормоном, що переважно продукується нирками у відповідь на гіпоксію та відіграє ключову роль у процесі вироблення еритроцитів. Еритропоетин бере участь у всіх етапах еритропоезу, головним чином впливаючи на дозрівання еритроїдних клітин у еритроцити. Після зв'язування еритропоетину з рецептором на поверхні клітини відбувається активація сигнальної трансдукції, що запобігає апоптозу та стимулює проліферацію еритроїдних клітин. Рекомбінантний еритропоетин людини (епоетин альфа), який отримують шляхом культивування у оваріальних клітинах китайських хом'яків, складається із послідовності 165 амінокислот аналогічно еритропоетину людини; функціональні властивості цих епоетинів не відрізняються. Молекулярна маса епоетину альфа становить 32000–40000 дальтон.

Еритропоетин є фактором росту, який переважним чином стимулює продукування еритроцитів. Рецептори, чутливі до еритропоетину, можуть бути наявними на поверхні різноманітних

пухлинних клітин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після підшкірного введення рівень епоетину альфа у сироватці досягає максимуму між 12 та 18 годинами після ін'єкції. Відсутня кумуляція після багаторазового застосування 600 ОД/кг підшкірно один раз на тиждень.

Абсолютна біодоступність препарату при підшкірному введенні становить приблизно 20 % у здорових добровольців.

Розподіл

Після внутрішньовенного застосування здоровим добровольцям доз 50 та 100 ОД/кг середній об'єм розподілу становив 49,3 мл/кг. Після застосування епоетину альфа внутрішньовенно пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю об'єм розподілу варіював від 57-107 мл/кг після одноразового застосування у дозі 12 ОД/кг до 42-64 мл/кг після багаторазового застосування у дозах 48-192 ОД/кг відповідно. Таким чином, об'єм розподілу є дещо більшим, ніж ємність плазми.

Виведення

Період напіввиведення при багаторазовому внутрішньовенному застосуванні становить приблизно 4 години та близько 24 годин при підшкірному введенні у здорових добровольців.

Середні значення уявного кліренсу при режимах застосування 150 ОД/кг 3 рази на тиждень та 40000 ОД 1 раз на тиждень у здорових добровольців становили 31,2 та 12,6 мл/год/кг відповідно. При застосуванні тих самих доз пацієнтам з анемією, хворим на рак, значення уявного кліренсу становили 45,8 та 11,3 мл/год/кг відповідно. У більшості пацієнтів з анемією, хворих на рак, які отримували цикли хіміотерапевтичного лікування, при застосуванні еритропоетину підшкірно у дозах 40000 ОД один раз на тиждень та 150 ОД/кг три рази на тиждень значення уявного кліренсу були нижчими порівняно з такими у здорових добровольців.

Лінійність/нелінійність

У здорових добровольців, які отримували епоетин альфа у дозах 150 та 300 ОД/кг внутрішньовенно 3 рази на тиждень, спостерігалася дозопропорційне підвищення концентрацій епоетину альфа у сироватці крові. Одноразове застосування доз 300-2400 ОД/кг епоетину альфа підшкірно продемонструвало лінійну залежність середньої C_{max} і дози та середньої AUC і дози. У здорових добровольців спостерігалася обернена залежність між уявним кліренсом та введеною дозою.

У дослідженнях режиму лікування з подовженими інтервалами між введеннями доз (40000 ОД один раз на тиждень та 80000, 100000 та 120000 ОД один раз на два тижні) спостерігалася лінійна, проте непропорційна дозі залежність між середньою C_{max} та дозою і між середньою AUC та дозою в рівноважному стані.

Взаємозв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки

Епоетин альфа демонструє дозозалежний вплив на гематологічні показники незалежно від

шляху введення.

Діти

У дітей з хронічною нирковою недостатністю після багаторазового застосування доз епоетину альфа внутрішньовенно період напіввиведення становив 6,2–8,7 години. Фармакокінетичний профіль епоетину альфа у дітей є подібним до такого у дорослих.

Дані щодо фармакокінетики у новонароджених обмежені.

Дані досліджень застосування еритропоетину внутрішньовенно 7 недоношеним новонародженим із дуже низькою масою тіла та 10 здоровим дорослим добровольцям продемонстрували у 1,5–2 рази більший об'єм розподілу у недоношених дітей, ніж у здорових добровольців, та приблизно у 3 рази вищі значення кліренсу, ніж у здорових добровольців.

Ниркова недостатність

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю період напіввиведення епоетину альфа після внутрішньовенного застосування є дещо довшим у порівнянні з таким у здорових добровольців та становить приблизно 5 годин.

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 немієломної 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).

Емавейл 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 збирання 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 збирання без застосування епоетину альфа.

Емавейл 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 для полегшення відновлення системи еритропоезу.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якого з компонентів препарату.

Розвиток істинної еритроцитарної аплазії (PRCA) внаслідок лікування будь-яким еритропоетином (див. розділ «Особливості застосування»).

Неконтрольована гіпертензія.

Протипоказання, пов'язані з програмою відбору аутологічної крові у пацієнтів, які лікуються епоетином альфа.

Тяжкі коронарні, периферійно-артеріальні, каротидні або церебрально-судинні захворювання, а також нещодавно перенесений інфаркт міокарда або інсульт у пацієнтів, які підлягають великому плановому ортопедичному хірургічному втручанню, але не брали участі у програмі відбору аутологічної крові.

Неможливість застосування відповідної антитромботичної профілактики хірургічним пацієнтам.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає жодних даних, що вказують на вплив лікування епоетином альфа на метаболізм інших препаратів.

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 епоетину альфа та циклоспорину слід контролювати рівень останнього у крові та у разі підвищення рівня гематокриту коригувати дозу.

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

У дорослих пацієнток 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.

Артеріальний тиск слід постійно перевіряти і контролювати всім пацієнтам під час лікування Емавейлом. Препарат з обережністю застосовують пацієнтам з нелікованою гіпертензією, з

недостатнім лікуванням гіпертензії або з погано контрольованою гіпертензією. При лікуванні Емавейлом 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 негайної допомоги лікаря та призначення інтенсивної терапії, спостерігалися також 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, судомами в анамнезі або медичними станами, пов'язаними зі схильністю до судом, такими як інфекції ЦНС або метастази у мозок.

Епоетин альфа слід з обережністю застосовувати пацієнтам з хронічною печінковою недостатністю. Безпека застосування епоетину альфа пацієнтам з порушенням функції печінки не встановлена.

У пацієнтів, які отримують еритропоезостимулюючі препарати, спостерігається підвищена частота тромбоваскулярних явищ (див. розділ «Побічні реакції»), включаючи венозний і артеріальний тромбоз та емболію (у т. ч. з летальним наслідком), а саме тромбоз глибоких вен, легенева емболія, тромбоз ретинальних вен та інфаркт міокарда. Також повідомлялося про випадки цереброваскулярних явищ (в тому числі ішемічний інсульт, крововиливи у мозок і транзиторні ішемічні атаки).

Слід ретельно зважити ризик тромбоваскулярних явищ та очікувану користь від застосування, особливо у пацієнтів з наявними факторами ризику, включаючи ожиріння та тромбоваскулярні явища в анамнезі (наприклад тромбоз глибоких вен, легенева емболія та інсульт).

Слід ретельно контролювати рівень гемоглобіну всім пацієнтам через потенційний підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень та летального наслідку у разі 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 B₁₂, 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 дозу. У більшості випадків значення феритину у сироватці крові знижувалось одночасно з підвищенням рівня гематокриту. Щоб гарантувати оптимальну відповідь на лікування епоетином альфа, необхідно забезпечити адекватне надходження заліза (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 менше 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 великих 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 значних 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.

Повідомлялося про пов'язані з лікуванням епоетинами випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса - Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, що можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок. Більш тяжкі випадки спостерігалися на фоні застосування епоетинів пролонгованої дії.

При призначенні епоетинів слід проінформувати пацієнтів щодо ознак та симптомів побічних реакцій з боку шкіри та проводити ретельний їх моніторинг. При появі ознак та симптомів, що можуть свідчити про такі реакції, слід негайно припинити застосування препарату Емавейл та розглянути можливість альтернативного лікування.

Якщо у пацієнта на тлі застосування Емавейлу розвинулася тяжка реакція з боку шкіри, така як синдром Стівенса - Джонсона або токсичний епідермальний некроліз, лікування цим препаратом не можна відновлювати ні в якому разі.

Інформацію про торговельну назву та номер серії еритропоезостимулюючих препаратів, які застосовувалися при лікуванні, необхідно чітко зазначати у медичній карті пацієнта. Переведення пацієнта з одного еритропоезостимулюючого засобу на інший можливе лише під наглядом лікаря.

Істинна еритроцитарна аплазія (PRCA)

Повідомлялося про випадки розвитку антитілоопосередкованої істинної еритроцитарної аплазії (PRCA) після багатомісячного або багаторічного підшкірного застосування епоетину альфа, 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 потреби у трансфузіях, необхідно направити на дослідження кількості ретикулоцитів крові та виявлення типових причин зниження клінічної відповіді (дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну B₁₂, 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 негайно припинити лікування Емавейлом та визначити наявність

антитіл до еритропоєтину, а також провести дослідження кісткового мозку для встановлення діагнозу істинної еритроцитарної аплазії (PRCA).

Пацієнтам не призначають лікування іншими еритропоезостимулюючими агентами через можливість перехресної реакції.

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

Пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю, які отримують епоєтин 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, щоб мінімізувати ризик розвитку артеріальної гіпертензії.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю досягнутий рівень гемоглобіну не повинен перевищувати верхню межу бажаної концентрації гемоглобіну крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час клінічних досліджень спостерігався підвищений ризик летального наслідку 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 значної користі застосування епоєтинів при концентрації гемоглобіну, вищій рівня, необхідного для забезпечення контролю за симптомами анемії та попередження переливання крові.

Слід з обережністю підвищувати дозу Емавейлу пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю, оскільки високі кумулятивні дози еритропоєтину можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком смертності, тяжких серцево-судинних та цереброваскулярних порушень. При недостатній відповіді на лікування епоєтинами доцільно розглянути інші варіанти подолання недостатньої відповіді у пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

При режимі лікування з подовженими інтервалами дозування (введенням епоєтину 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 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 додаток до відповідного лікування гіперкаліємії слід розглянути можливість тимчасової відміни Емавейлу до відновлення рівня калію.

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

Відповідно до наявної на сьогодні інформації, застосування Емавейлу для лікування анемії дорослим переддіалізними пацієнтам з нирковою недостатністю не прискорює прогресування ниркової недостатності.

Лікування пацієнтів з анемією, викликаною хіміотерапією

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

Епоетин 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 Емавейлу 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 наслідку 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 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 кожного

окремого пацієнта із урахуванням 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 ефекту між призначенням еритропоєтину та появою індукованих еритропоєтином кров'яних тілець. Цю особливість слід враховувати при оцінці доцільності 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, пов'язаних з програмою відбору аутологічної крові, особливо процедури відновлення об'єму циркулюючої крові.

Пацієнти перед великим плановим ортопедичним хірургічним втручанням

Слід завжди дотримуватися належних практик гемотрансфузії у до- та післяопераційний періоди.

Пацієнти перед великим плановим ортопедичним хірургічним втручанням повинні отримувати засоби для відповідної антитромботичної профілактики, оскільки після хірургічного втручання 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. До того ж у пацієнтів із початковим рівнем гемоглобіну > 13 г/дл можливість розвитку післяопераційних тромботичних або судинних ускладнень, асоційованих із терапією епоєтином альфа, значно вища. Таким чином, застосування епоєтину альфа пацієнтам із початковим рівнем гемоглобіну > 13 г/дл не рекомендується.

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 цей час немає результатів контрольованих досліджень застосування препарату Емавейл вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Тому вагітним жінкам препарат Емавейл слід застосовувати тільки у разі, коли потенційна користь від терапії перевищує можливий ризик для плода. Застосування епоєтину альфа вагітним жінкам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові перед хірургічним втручанням, не рекомендується.

Період годування груддю

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

Застосування епоетину альфа пацієнткам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові перед операцією, 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, препарат епоетин альфа перед застосуванням перевіряють на відсутність видимих сторонніх часток та зміни кольору розчину.

Внутрішньовенне введення

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

Підшкірне введення

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

Підшкірно препарат слід вводити у кінцівки або у передню стінку живота.

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

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

Для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю при можливості внутрішньовенного введення (пацієнти на гемодіалізі) цей шлях вважається кращим. У разі складнощів із

застосуванням препарату 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, спричинених хворобою; оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану є необхідною.

Емавейл необхідно застосовувати для 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 потрібно 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 – між 9,5 та 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 відновлюють лікування епоетином альфа дозою, на 25 % нижчою від попередньої.

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати для гарантування, що найнижча затверджена доза лікарських засобів, що 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 Емавейлом. За необхідності слід додатково застосовувати препарати заліза. Інші види анемії (такі як вітамін B₁₂-дефіцитна або фолієводефіцитна) необхідно виключити перед початком терапії Емавейлом. Відсутність клінічної відповіді на лікування Емавейлом вимагає пошуку причинних факторів, таких як: залізо-, фолієво- або вітамін B₁₂-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, препарат вводять внутрішньовенно.

Лікування розподіляють на два етапи.

Фаза корекції

По 50 ОД/кг 3 рази на тиждень.

За необхідності збільшують дозу поетапно (не частіше 1 разу протягом 4 тижнів) на 25 ОД/кг 3 рази на тиждень до досягнення оптимальної концентрації гемоглобіну (10–12 г/дл, або 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 ОД/кг.

Наявні дані вказують на те, що пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну досить низький (< 6 г/дл, або < 3,75 ммоль/л), можуть потребувати більших доз для підтримання бажаної концентрації, ніж пацієнти з менш обтяжливою анемією (гемоглобін > 8 г/дл, або > 5 ммоль/л).

Діти, які перебувають на гемодіалізі

Лікування розподіляється на два етапи.

Фаза корекції

По 50 ОД/кг 3 рази на тиждень внутрішньовенно.

За необхідності збільшення дози можна здійснити поетапне її підвищення (не частіше одного разу протягом 4 тижнів) на 25 ОД/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. Під час клінічних досліджень після 6-місячного лікування були встановлені такі підтримуючі дози епоетину альфа:

Маса тіла (кг)	Доза (ОД/кг протягом 3-х тижнів)	
	Середня доза	Звичайна підтримуюча доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наявні дані вказують на те, що пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну дуже низький (< 6,8 г/дл, або < 4,25 ммоль/л), можуть потребувати більших доз для підтримання бажаної 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 додіалізному періоді, при відсутності доступу до внутрішньовенного шляху введення препарат можна застосувати підшкірно.

Лікування розподіляють на два етапи.

Фаза корекції

По 50 ОД/ кг 3 рази на тиждень.

За необхідності корекцію дози можна проводити, додаючи по 25 ОД/кг 3 рази на тиждень, з інтервалом між підвищеннями 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 Емавейл можна застосовувати 3 рази на тиждень, а у разі підшкірного введення – 1 раз на тиждень або 1 раз на 2 тижні. Слід коригувати дози та інтервали між введеннями для 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 ОД/кг 3 рази на тиждень, 240 ОД/кг (максимум до 20000 ОД) один раз на тиждень або 480 ОД/кг (максимум до 40000 ОД) 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 препарат можна застосувати підшкірно.

Лікування розподіляють на два етапи.

Фаза корекції

По 50 ОД/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 ОД/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)] Емавейл слід застосовувати підшкірно. Симптоми анемії та ускладнення можуть змінюватися залежно від віку, статі пацієнта та станів, викликаних хворобою; оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану є необхідною.

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 цієї групи пацієнтів становить 150 ОД/кг 3 рази на тиждень. Епоетин альфа як альтернативу можна призначати у початковій дозі 450 ОД/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 $\geq 40\,000$ клітин/мл), доза має залишатися 150 ОД/кг 3 рази на тиждень або 450 ОД/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 $< 40\,000$ клітин/мл, дозу необхідно збільшити до 300 МО/кг 3 рази на тиждень або 40000 МО 1 раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів лікування додатковою дозою 300 ОД/кг 3 рази на тиждень рівень гемоглобіну збільшився на ≥ 1 г/дл ($\geq 0,62$ ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився до $\geq 40\,000$ клітин/мл, дозу не змінюють. Однак якщо рівень гемоглобіну збільшився на < 1 г/дл ($\geq 0,62$ ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився на $< 40\,000$ 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 Емавейлу 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 ≥ 4 одиниць крові, необхідно проводити лікування епоетином альфа у дозі 600 ОД/кг 2 рази на тиждень протягом 3 тижнів до хірургічного втручання. Використовуючи цей режим, можна відбирати ≥ 4 одиниць крові у 81 % пацієнтів, які лікувалися епоетином альфа, порівняно з 37 % пацієнтів, які лікувалися плацебо. Терапія епоетином альфа знижує ризик розподілу гомологічної крові на 50 % порівняно з таким у пацієнтів, які не застосовують епоетин альфа.

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

Дорослі пацієнти, які підлягають елективній ортопедичній операції

Слід застосовувати підшкірний спосіб введення.

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

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

Усі пацієнти, які лікуються епоетином альфа, потребують адекватного забезпечення залізом (200 мг на добу перорально) протягом усього курсу терапії. Застосування препаратів заліза слід розпочинати якомога раніше, навіть за кілька тижнів до початку програми відбору аутологічної крові.

Діти.

Епоетин альфа показаний для лікування анемії, викликаної хронічною нирковою недостатністю, у дітей віком від 1 року до 18 років, які перебувають на діалізі.

Передозування.

Епоетин альфа 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 побічною реакцією під час лікування епоетином альфа у онкологічних пацієнтів та пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю є дозозалежне підвищення артеріального тиску або погіршення існуючої гіпертензії. Необхідно контролювати артеріальний тиск, особливо на початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися у ході клінічних досліджень епоетину альфа, були діарея, нудота, блювання, гарячка та головний біль, тромбоз глибоких вен, легенева емболія, судоми, пірексія, висипи. Можуть виникнути грипоподібні симптоми, особливо на початку лікування, а саме головний біль, суглобні та м'язові болі, пропасниця.

Під час досліджень застосування препарату з подовженими міждозовими інтервалами дорослим пацієнтам з нирковою недостатністю у додіалізний період спостерігалось погіршення прохідності дихальних шляхів, у т. ч. верхніх дихальних шляхів, закладеність носа та назофарингіт.

У пацієнтів, які отримували лікування еритропоезостимулюючими засобами, спостерігалася підвищена частота тромбоваскулярних ускладнень (див. розділ «Особливості застосування»).

Серйозні побічні реакції включали венозний та артеріальний тромбоз, емболію (у т. ч. летальну), зокрема глибокий венозний тромбоз, легеневу емболію, артеріальний тромбоз (включаючи інфаркт міокарда та ішемію міокарда), тромбоз сітківки та шунтовий тромбоз (включаючи оклюзію діалізної системи). У клінічних дослідженнях епоетину альфа спостерігались цереброваскулярні ускладнення (включаючи інсульт та мозкові крововиливи) та транзиторні ішемічні атаки, а також анеізми та реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янку, анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк.

Під час лікування епоетином альфа у пацієнтів з попередньо нормальним або зниженим тиском спостерігався гіпертензивний криз із енцефалопатією та судомами, що вимагало негайної уваги лікаря та інтенсивної медичної допомоги. Особливу увагу слід приділяти раптовому гострому мігреноподібному головному болю як сигналу тривоги.

Дуже рідко (у < 1/10000 випадків на рік) спостерігалась антитілоопосередкована істинна еритроцитарна аплазія після багатомісячного або багаторічного лікування Емавейлом.

Загальний профіль безпеки епоетину альфа оцінювався за даними 2094 пацієнтів з анемією із 3417 пацієнтів, що брали участь у 25 клінічних дослідженнях. Було включено дані 228 пацієнтів, які отримували епоетин альфа у 4 дослідженнях лікування хронічної ниркової недостатності [2 дослідження застосування препарату пацієнтам у додіалізний період (n = 131) та 2 дослідження із залученням пацієнтів на діалізі (n = 97)];

1404 пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували епоетин альфа у 16 дослідженнях лікування анемії, викликаної хіміотерапією; 147 пацієнтів, які отримували епоетин альфа у 2 дослідженнях збирання аутологічної крові; 213 пацієнтів, які отримували епоетин альфа у 1 дослідженні застосування епоетину альфа у до- та післяопераційний період, та 102 пацієнтів, які отримували епоетин альфа у 2 дослідженнях МДС (мієлодиспластичний синдром). У нижченаведеній таблиці вказано побічні реакції, що спостерігались з частотою $\geq 1\%$ у пацієнтів, які отримували епоетин альфа під час клінічних досліджень.

Частоту визначено як: 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), невідомо (не може бути встановлена з наявних даних).

Система органів	Побічна реакція	Частота
З боку системи крові та лімфатичної системи	істинна еритроцитарна аплазія ³ , тромбоцитемія	рідко
З боку метаболізму та харчування	гіперкаліємія ¹	нечасто
З боку імунної системи	гіперчутливість ³	нечасто
	анафілактичні реакції ³	рідко
	головний біль, інсульт	часто
З боку нервової системи	судоми, крововиливи в мозок	нечасто
	цереброваскулярний інсульт, гіпертензивна енцефалопатія, транзиторна ішемічна атака	невідомо
З боку органів зору	ретинальний тромбоз	невідомо

З боку судинної системи	артеріальна гіпертензія, венозні та артеріальні тромбози ² глибокий тромбоз вен	часто
	гіпертензивний криз ³ інфаркт міокарда	невідомо
З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	кашель, емболія легень	часто
	погіршення прохідності дихальних шляхів	нечасто
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, нудота, блювання	дуже часто
З боку шкіри та підшкірної клітковини	висипання	часто
	кропив'янка ³	нечасто
	ангіоневротичний набряк ³	невідомо
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	артралгія, біль у кістках, міалгія, біль у кінцівках	часто
Вроджені та спадкові/генетичні розлади	гостра порфірія ³	рідко
Загальні розлади та реакції у місці введення	гарячка	дуже часто
	озноб, грипоподібний стан, реакції у місці ін'єкції, периферичний набряк	часто
	відсутність відповіді на лікування ³	невідомо
Лабораторні дослідження	наявність анти-еритропоетинових антитіл	рідко
Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення	Тромбоз шунта, включаючи обладнання для діалізу	часто

¹ Часто у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

² Включаючи артеріальні та венозні, з летальним наслідком та без нього, такі як тромбоз глибоких вен, легенева емболія, ретинальний тромбоз, артеріальний тромбоз (включаючи інфаркт міокарда), порушення мозкового кровообігу (включаючи ішемічний інсульт, крововилив у мозок), транзиторні ішемічні напади, тромбози шунта (включаючи обладнання для діалізу) та тромбози у ділянці артеріовенозного анастомозу.

³ Див. підрозділ «Опис окремих побічних реакцій» нижче та розділ «Особливості застосування».

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, включаючи випадки висипань (в т. ч. кропив'янку), анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).

Випадки гіпертонічного кризу з енцефалопатією та судомами, що вимагали негайної допомоги 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»).

Повідомлялося про пов'язані з лікуванням епоетинами випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса - Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, що можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Дорослі пацієнти з МДС низького або середнього-1 ризику

У ході рандомізованого подвійно сліпого плацебо-контрольованого дослідження 4 (4,7 %) пацієнти мали тромбоваскулярні події (раптова смерть, ішемічний інсульт, емболія та флебіт). Усі тромбоваскулярні явища сталися у групі застосування епоетину альфа протягом перших 24 тижнів лікування. Три випадки тромбоваскулярних явищ були підтверджені, четвертий випадок (раптова смерть) не був підтвердженим. У двох пацієнтів були вагомні фактори ризику (фібриляція передсердь, серцева недостатність та тромбофлебіт).

Діти з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі

Досвід застосування Емавейлу 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.

Пацієнти з 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 летальні.

У деяких пацієнтів, які перебували на гемодіалізі, особливо у пацієнтів зі схильністю до гіпотензії або при наявності ускладнень з боку артеріовенозної фістули (стенози, аневризми тощо), описані випадки тромбозу шунта.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями

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

Дорослі хірургічні пацієнти

У пацієнтів зі сталим рівнем гемоглобіну від 10 до 13 г/дл, які підлягають елективній ортопедичній операції, частота тромботичних/судинних ускладнень (більшість з яких становив глибокий венозний тромбоз) була подібною у різних групах дозування епоетину альфа та групах плацебо, незважаючи на те, що клінічний досвід обмежений.

Крім того, у пацієнтів зі сталим рівнем гемоглобіну > 13 г/дл ймовірність того, що лікування епоетином альфа може бути асоційоване з підвищеним ризиком післяопераційних тромботичних/судинних випадків, не можна виключати.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 °C до 8 °C в оригінальній упаковці. Необхідно дотримуватися режиму холодового ланцюга протягом застосування препарату. Не струшувати та не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Шприци, які будуть застосовувати або які можуть бути застосовані, мають зберігатися при кімнатній температурі (не вище 25 °C) протягом максимального разового терміну 7 днів.

Несумісність.

Оскільки дослідження сумісності не проводились, препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 мл у попередньо наповнених шприцах. По 1 шприцу в контурній чарунковій упаковці. По 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Шеньян Саншайн Фармасьютікал Ко., Лтд. / Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd.

Місцезнаходження виробника.

№3 А 1, Роуд 10, Економі енд Текнолоджи Девелопмент Зоун, Шеньян, Китайська Народна Республіка / No.3 A 1, Road 10, Economy and Technology Development Zone, Shenyang, People's

Republic of China.

Заявник.

ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.