


УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель директора
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Дуйшеналиев Н.К.
« 08 » Ноября 2017г.



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ЭПОСАН

Торговое название

Эпосан

Международное непатентованное название

Эпоэтин зета

Лекарственная форма

Раствор для инъекций, 1000 МЕ/0.3 мл, 2 000 МЕ/0.6 мл, 4 000 МЕ/0.4 мл,
6 000 МЕ/0.6 мл, 10 000 МЕ/1 мл, 40 000 МЕ/1 мл

Состав

1 шприц-тюбик содержит:

активное вещество: Эпоэтина зета (эритропоэтин человека рекомбинантный) – 1000
МЕ (7.68 мкг), 2000 МЕ (15.36 мкг), 4000 МЕ (30.72 мкг), 6000 МЕ (46.08), 10000 МЕ
(76.80 мкг), 40000 МЕ (307.20 мкг)

вспомогательные вещества: полисорбат 20, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия
гидрофосфата дигидрат, кальция хлорида дигидрат, глицин, лейцин, изолейцин,
треонин, кислота глутаминовая, фенилаланин, натрия хлорид, натрия гидроксид 0.1 М,
кислота хлороводородная 0.1 М, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на кроветворение и кровь. Прочие стимуляторы гемопоэза.
Эритропоэтин.

Код АТХ В03ХА01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Внутривенное введение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) эритропоэтина после многократного внутривенного введения составляет около 4 ч у здоровых добровольцев и около 5 ч у больных с почечной недостаточностью. У детей период полувыведения эпоэтина составляет около 6 ч.

Подкожное введение

При подкожном введении концентрация эпоэтина в плазме крови определяется существенно ниже, чем при внутривенном введении, время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) эпоэтина в плазме крови составляет 12-18 ч после введения. Максимальная концентрация C_{max} эпоэтина после подкожного введения ниже максимальной концентрации после внутривенного введения (около 1/20 от концентрации после внутривенного введения).

Кумуляции активного вещества не происходит: через 24 часа после первой инъекции и через 24 часа после последней инъекции наблюдаются одинаковые уровни концентрации.

При подкожном введении $T_{1/2}$ эпоэтина зета определить сложно, приблизительно он составляет 24 ч. Биодоступность эпоэтина при подкожном введении значительно ниже, чем при его внутривенном введении, и составляет около 20%.

Фармакодинамика

Эритропоэтин представляет собой гликопротеин, который стимулирует эритропоэз, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Молекулярная масса эритропоэтина – около 32000 – 40000 Дальтон. Белковая фракция составляет около 58% молекулярной массы и включает 165 аминокислот. Четыре углеводородных цепи связаны с белком тремя N-гликозидными связями и одной O-гликозидной связью. Эпоэтин идентичен по своему аминокислотному и углеводному составу эндогенному эритропоэтину человека, выделяемому из мочи у больных, страдающих анемией. Эпоэтин зета является биосимиляром референтного препарата Эпоэтин альфа.

Биологическая активность эпоэтина зета подтверждена в эксперименте *in vivo* (исследования проводили на здоровых крысах и крысах с анемией, а также на мышках с полицитемией). После введения эпоэтина зета число эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина и скорость поглощения ^{59}Fe возрастают.

В исследованиях *in vitro* при инкубации с эпоэтином зета было выявлено усиление инкорпорации 3H -тимидина в эритроидных ядросодержащих клетках селезенки (в культуре клеток селезенки мыши). Исследования на культуре клеток костного мозга человека показали, что эпоэтин зета специфически стимулирует эритропоэз и не оказывает влияния на лейкопоэз. Цитотоксического воздействия эритропоэтина на клетки костного мозга человека не выявлено.

Эритропоэтин является фактором роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов.

Показания к применению

- лечение симптоматической анемии у взрослых и детей, обусловленной хронической почечной недостаточностью (ХПН), в том числе:

- анемии вследствие хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей и взрослых, находящихся на гемодиализе, а также у взрослых, получающих перитонеальный диализ;

- тяжелые формы анемии почечного генеза, сопровождающиеся клиническими симптомами у взрослых с почечной недостаточностью, которым еще не проводили гемодиализ.
- лечение анемии и уменьшение потребности в проведении переливания крови у взрослых, получающих лечение химиотерапевтическими препаратами по поводу солидных новообразований, злокачественной лимфомы или множественной миеломы, а также у лиц с риском необходимости гемотрансфузий, обусловленным общим состоянием (в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями или, если анемия отмечалась и до начала химиотерапии).
- для повышения эффективности переливания аутологичной крови в рамках предепозитной программы. Применение в данном случае, возможно, только с учетом доказанного риска тромбоемболических осложнений. Лечение показано пациентам при умеренно выраженной анемии (Hb 10-13г/дл без дефицита железа), если меры по предотвращению кровопотери невозможны или неэффективны при обширных плановых хирургических вмешательствах, когда может потребоваться большой объем переливаемой крови (5 и более объемов у мужчин и 4 или более – у женщин).
- умеренно выраженная анемия у взрослых пациентов, не имеющих дефицита железа (уровень гемоглобина 10-13 г/дл или 6.2-8.1 ммоль/л), перед плановой ортопедической операцией при наличии высокого риска при проведении гемотрансфузии.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Эпосан должно проводиться под контролем врача-специалиста, имеющего соответствующую квалификацию и опыт лечения больных, которым показана терапия препаратами, стимулирующими эритропоэз.

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Целевой уровень концентрации гемоглобина составляет 10г/дл (6,2-7,5ммоль/л) у взрослых и 9,5 – 11г/дл (5,9-6,8ммоль/л) у детей. Необходимо исключить превышение верхней границы целевой концентрации гемоглобина.

В связи с тем, что клинические проявления анемии и осложнения могут различаться в зависимости от возраста, пола и общей тяжести заболевания; проводят индивидуальную оценку состояния больного.

Эпосан следует вводить подкожно или внутривенно для повышения гемоглобина не выше, чем 12г/дл (7,5ммоль/л). Вследствие межиндивидуальной вариабельности концентрация гемоглобина может оказаться выше или ниже оптимального значения. При колебании уровня гемоглобина необходимо корректировать дозировку с учетом целевого диапазона гемоглобина от 10г/дл (6,2ммоль/л) до 12г/дл (7,5ммоль/л).

Длительная концентрация гемоглобина выше 12г/дл должна быть исключена. Соответствующие меры по необходимой коррекции дозы при концентрации гемоглобина выше 12г/дл (7,5ммоль/л) приведены ниже. Повышение концентрации гемоглобина более чем на 2г/дл (1,25ммоль/л) в течение 4х недель необходимо исключить. При возникновении данного случая, необходимо произвести коррекцию дозы.

Лечение следует начинать таким образом, чтобы минимально эффективная доза препарата Эпосан обеспечивала необходимый контроль гемоглобина и клинических проявлений заболевания.

У пациентов с ХПН и клинически доказанной ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью необходимо контролировать концентрацию гемоглобина не выше верхней целевой границы.

Взрослые пациенты, получающие гемодиализ:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: 50МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 недель. Увеличение или уменьшение дозы - не более 25МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии: Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина: Hb 10-12г/дл (6,2-7,5ммоль/л). Рекомендуемая суммарная еженедельная доза препарата Эпосан – от 75 до 300МЕ/кг. У больных с тяжелой анемией (Hb <6г/дл, или <3,75ммоль/л), возможно, необходимо применение более высоких поддерживающих доз, чем у пациентов с более высокой концентрацией гемоглобина (>8г/дл, или >5ммоль/л).

Применение у детей, получающих гемодиализ:

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: Внутривенно вводят Эпосан в дозе 50МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 недель. Увеличение или уменьшение дозы – не более 25МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии: Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина: Hb 9,5 – 11г/дл (5,9-6,8ммоль/л).

В большинстве случаев у детей с массой тела менее 30кг необходимо применять более высокие поддерживающие дозы, чем у детей с более высокой массой тела и у взрослых. По имеющимся клиническим данным в течение 6 месяцев лечения целесообразно применение следующих доз препарата в зависимости от массы тела больных:

Масса тела (кг)	Доза (МЕ/кг 3 раза в неделю)	
	Средняя	Поддерживающая
< 10	100	75-100
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

У детей с тяжелой анемией (Hb <6,8г/дл, <4,25ммоль/л) рекомендуется применение более высоких поддерживающих доз, чем у детей с более высокой концентрацией гемоглобина (Hb >6,8г/дл, или >4,25ммоль/л).

Взрослые больные, получающие перитонеальный диализ:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: Начальная доза составляет 50 МЕ/кг 2 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии: Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина: Hb 10–12г/дл (6,2-7,5ммоль/л). Поддерживающая доза составляет от 25 до 50МЕ/кг 2 раза в неделю в 2х равномерных дозах.

Взрослые пациенты с почечной недостаточностью, еще не проходившие процедуру диализа:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: Начальная доза 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, с последующим, если необходимо, увеличением дозы на 25 МЕ/кг, увеличивая (3 раза в неделю), пока не будет достигнута искомая цель (выполняется поэтапно в течение четырех недель).

Этап поддерживающей терапии: Коррекция дозы регулируется для поддержания гемоглобина (Hb) в желаемых пределах: Hb между 10 и 12г/дл (6,2–7,5ммоль/л). Поддерживающая доза составляет между 17 и 33МЕ/кг 3 раза в неделю. Максимальная доза не должна превышать 200МЕ/кг 3 раза в неделю.

Лечение анемии у больных после курса химиотерапии:

Препарат Эпосан пациентам с анемией вводят подкожно (при концентрации Hb ≤ 10 г/дл (6,2ммоль/л)). Доза препарата подбирается врачом с учетом тяжести анемии и осложнений, возраста, пола и общей тяжести состояния больного в индивидуальном порядке.

Вследствие межиндивидуальной вариабельности концентрация гемоглобина может оказаться выше или ниже оптимального значения. Необходимо также учитывать колебания концентрации гемоглобина, корректируя применяемую дозу препарата с учетом нормальных значений концентрации гемоглобина 10г/дл (6,2ммоль/л) – 12г/дл (7,5ммоль/л). Не рекомендуется превышение концентрации гемоглобина более 12г/дл (7,5ммоль/л); рекомендации по корректировке дозы в подобных случаях приведены ниже.

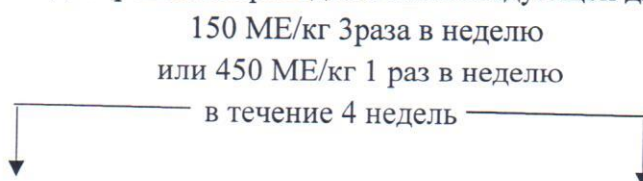
Лечение необходимо назначать таким образом, чтобы минимально эффективная доза эпоэтина зета обеспечивала необходимый контроль симптомов анемии.

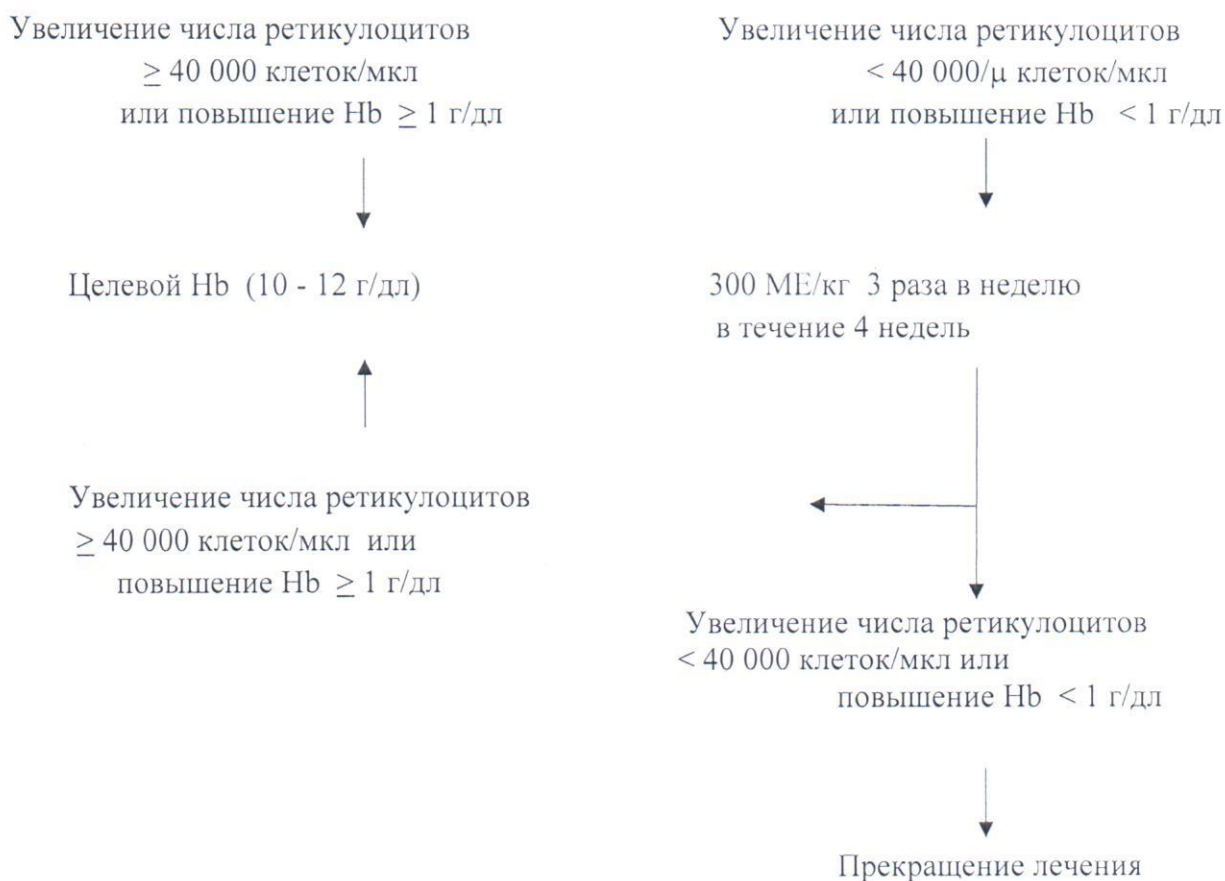
Терапию препаратом Эпосан следует продолжать в течение 1 месяца после завершения курса химиотерапии.

Начальная доза препарата составляет 150МЕ/кг, вводится подкожно 3 раза в неделю. Возможно альтернативное применение препарата в дозе 450МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю.

В случае повышения концентрации гемоглобина минимум на 1г/дл (0,62ммоль/л) или увеличения числа ретикулоцитов ≥ 40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей через 4 недели лечения, доза препарата составляет 150МЕ/кг 3 раза в неделю или 450МЕ/кг 1 раз в неделю. При повышении концентрации гемоглобина < 1 г/дл ($< 0,62$ ммоль/л) и увеличении числа ретикулоцитов < 40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей, необходимо увеличить дозу препарата до 300МЕ/кг 3 раза в неделю. Если после дополнительного лечения в дозе 300МЕ/кг 3 раза в неделю в течение 4 недель концентрация гемоглобина повысится ≥ 1 г/дл ($\geq 0,62$ ммоль/л) или число ретикулоцитов увеличится ≥ 40000 клеток/мкл, доза препарата должна оставаться прежней и составлять 300МЕ/кг 3 раза в неделю. Однако если увеличение концентрации гемоглобина составило < 1 г/дл ($< 0,62$ ммоль/л) и прирост числа ретикулоцитов < 40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей, то терапия препаратом Эпосан считается малоэффективной, и должна быть прекращена.

Рекомендуемый режим дозирования приведен в нижеследующей диаграмме:





После того, как пациентом достигнута терапевтическая цель, дозу следует снизить на 25-50% для поддержания гемоглобина на этом уровне. Требуется учитывать соответствующую титрацию дозы.

Корректировка дозы для поддержания концентрации гемоглобина в пределах 10-12г/дл (6,2-7,5ммоль/л):

Если концентрация гемоглобина повышается более чем на 2г/дл (>1,25ммоль/л) в месяц необходимо сократить дозу препарата на 25-50%. Если уровень гемоглобина превышает 12г/дл (7,5 ммоль/л), необходимо прекратить лечение до снижения его значения до 12г/дл (7,5ммоль/л), а затем возобновить терапию эпоэтином зета, уменьшив начальную дозу на 25%.

Взрослые пациенты, участвующие в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими операциями:

Эпосан вводят внутривенно, предварительно завершив процедуру сдачи крови.

Пациентам с анемией легкой степени (при уровне гематокрита 33-39%), которым требуется сдать ≥ 4 единиц крови, необходимо проводить лечение препаратом Эпосан в дозе 600МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю на протяжении 3 недель до хирургического вмешательства.

Всем пациентам, получающим Эпосан, следует дополнительно назначать препараты железа (внутрь в дозе 200мг/сут) в течение всего курса терапии. Применение препарата железа следует назначать до начала терапии препаратом Эпосан, как можно раньше, за

несколько недель до начала сбора аутологичной крови для создания высоких концентраций железа.

Взрослые пациенты в пред- и послеоперационном периоде, не участвующие в программе заготовки аутологичной крови

Следует использовать подкожный путь введения. Рекомендуемая схема введения дозы – 600 МЕ/кг препарата Эпосан еженедельно в течение трех недель (дни 21, 14 и 7) перед операцией и в день операции.

В случае медицинской необходимости снижения времени до проведения операции менее трех недель, рекомендуется схема введения дозы по 300 МЕ/кг в течение 10 последовательных дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. Доза 300 МЕ/кг/сутки рекомендуется для достижения уровней гемоглобина ≤ 13 г/дл (8,1 ммоль/л). Если уровень гемоглобина достиг 15 г/дл, или выше, введение препарата Эпосан следует остановить и не вводить дополнительные дозы.

Способ введения

Внутривенная инъекция: продолжительность инъекции составляет 1-5 минут в зависимости от общего объема дозы. При гемодиализе может применяться болюсная инъекция во время процедуры диализа через удобный венозный порт в диализной линии. Альтернативой может быть инъекция, сделанная в конце процедуры диализа через фистульную иглу, затем вводят 10 мл раствора натрия хлорида 9мг/мл (0,9%) для прочистки иглы и обеспечения удовлетворительного введения препарата в кровоток.

Пациентам, у которых отмечается гриппоподобный синдром на внутривенное введение препаратов, рекомендуется медленное введение препарата.

Препарат не следует вводить в виде внутривенной инфузии или смешивать его с другими лекарственными средствами.

Подкожная инъекция: не следует превышать максимальный объем инъекции 1 мл на одно место введения. В случае введения больших объемов необходимо выбирать большее количество мест для инъекций.

Инъекции следует производить в конечности или в переднюю брюшную стенку.

Не вводите инъекции самостоятельно, если Вы не обучены делать это Вашим лечащим врачом или медсестрой.

Как самостоятельно сделать инъекцию препарата с помощью предварительно заполненного шприца.

1. Достаньте шприц из холодильника. Раствор необходимо довести до комнатной температуры. Обычно это занимает от 15 до 30 минут.
2. Проверьте шприц на правильность дозировки, срок хранения, отсутствие повреждений, а также прозрачность раствора и отсутствие его замораживания
3. Выберите место инъекции. Подходящими местами для инъекции является верхняя область бедра и передняя брюшная стенка, кроме околопупочной области. Ежедневно чередуйте места инъекций.
4. Вымойте руки. Очистите место инъекции тампоном с антисептиком для его дезинфекции.
5. Удалите упаковку со шприца, держа за корпус шприца и стягивая упаковку без ее перекручивания. Запрещается нажимать на поршень, дотрагиваться до иглы или встряхивать шприц.
6. Сформируйте кожную складку между большим и указательным пальцами руки. Не стягивайте ее.
7. Введите иглу на всю длину.
8. Определите вероятность прокола кровеносного сосуда. Слегка оттяните поршень. Если в шприц поступает кровь, извлеките иглу и попробуйте провести инъекцию в другом месте.

9. Нажимайте на поршень до конца, для инъекции всего раствора. Нажимайте на него без усилия и равномерно, продолжая зажимать кожную складку. Устройство защиты иглы не активируется до введения полной дозы.

10. При максимально возможном продвижении поршня, извлеките иглу и расправьте кожную складку.

11. Отнимите большой палец с поршня. Позвольте игле переместиться до полного ее покрытия защитной насадкой.

12. Прижмите тампон с антисептиком к месту инъекции на несколько секунд после ее завершения.

13. Поместите использованный Вами шприц в безопасный контейнер.

Используйте только по одной дозе из каждого шприца. Если после инъекции в шприце остается раствор, все равно необходимо выбросить шприц, а не использовать его повторно.

Данный препарат предназначен только для одноразового применения.

Не встряхивать!

Эпосан нельзя использовать, если:

- нарушена целостность блистера;
- раствор окрашен или в растворе определяются плавающие частицы;
- какое-либо количество жидкости вытекло из шприца или видны остатки внутри запаянного блистера;
- если препарат подвергся случайной заморозке.

Побочные действия

Во время терапии препаратом Эпосан наиболее часто наблюдается дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии. Необходим мониторинг артериального давления, в частности вначале терапии. Наиболее часто во время клинических исследований встречалась диарея, тошнота, рвота, гипертермия и головная боль. Также отмечены гриппоподобные состояния, особенно в начале лечения.

У взрослых пациентов с почечной недостаточностью, не находящихся на диализе, могут наблюдаться застойные явления со стороны верхних дыхательных путей, заложенность носовой полости, назофарингит. Также отмечено увеличение случаев тромбоэмболических сосудистых событий.

Ниже указаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), неизвестной частоты.

очень часто

- диарея, тошнота, рвота
- лихорадка
- головная боль

часто

- артериальный, венозный тромбоз⁴
- гипертензия
- кашель
- кожная сыпь
- артралгия, миалгия, боли в костях, конечностях
- озноб

- гриппоподобное состояние
- реакция в месте инъекции
- периферические отеки

Нечасто

- гиперкалиемия²
- судороги
- застойные явления верхних дыхательных путей

Очень редко

- тромбоцитемия¹

Частота неизвестна

- эритропоэтиновая антителоопосредованная парциальная красноклеточная аплазия^{1,4},
- анафилактическая реакция⁴
- повышенная чувствительность⁴
- гипертонический криз⁴
- ангионевротический отек⁴, крапивница⁴
- порфирия⁴
- неэффективность терапии⁴

¹ Выявленные в ходе пострегистрационных исследований и спонтанных сообщений

² Обычно при диализе

³ Включая артериальные и венозные, со смертельным/несмертельным исходами, таких как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, тромбоз сетчатки, артериальный тромбоз (включая инфаркт миокарда), инсульт (в том числе церебральный инфаркт/кровоизлияние в мозг), транзиторные ишемические атаки и тромбоз шунта (включая оборудование для диализа) и тромбоз в пределах артериовенозных шунтирования аневризм

⁴ Относится к подразделам, указанным ниже и/или в разделе «Особые указания».

Описание отдельных побочных реакций

Отмечены случаи аллергических реакций в виде сыпи (включая крапивницу), анафилактических реакций, ангионевротического отека.

Также во время лечения у пациентов с ранее нормальным или низким артериальным давлением был отмечен гипертонический криз с энцефалопатией и судорогами, требовавших консультации врача и интенсивной медицинской помощи. Особое внимание следует обратить на внезапные выраженные мигренеподобные головные боли, как возможный сигнал предупреждения (смотри раздел «Особые указания»).

Эритропоэтиновая антителоопосредованная парциальная красноклеточная аплазия отмечена очень редко (в <1/10 000 случаев в год) среди пациентов от нескольких месяцев до нескольких лет лечения эпоэтин альфа.

Детская популяция с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Опыт исследования больных детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, ограничен.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата

- парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), возникшая после лечения эритропоэтином
- неконтролируемая артериальная гипертензия
- пациенты, которые по каким-либо причинам не могут получать эффективное лечение для профилактики тромбозов
- инфаркт миокарда или инсульт, происшедшие в течение 1 месяца до планируемого лечения; нестабильная стенокардия; пациенты с высоким риском тромбоза глубоких вен и тромбозэмболической болезни в анамнезе (в рамках повышения эффективности переливания аутологичной крови)

Лекарственные взаимодействия

Данных подтверждающих, что лечение эритропоэтином изменяет метаболизм других лекарственных средств нет.

Однако, поскольку циклоспорин связан с эритроцитами, имеется вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами. При одновременном применении эритропоэтина с циклоспорином, следует вести мониторинг показаний уровня циклоспорина в крови, а также корректировать дозу циклоспорина по мере повышения гематокрита.

Нет данных о взаимодействии между эпоэтином зета и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ).

Особые указания

В процессе лечения Эпосаном может повышаться артериальное давление. Требуется установить тщательный мониторинг за артериальным давлением и адекватно контролировать у всех пациентов, ранее не получавшие лечение эпоэтином, а также у пациентов, ранее получавших лечение до, вначале и в процессе лечения Эпосаном. Может потребоваться начать или усилить антигипертензивную терапию. Если артериальное давление не поддается надлежащему уровню контроля, лечение Эпосаном требуется прекратить.

Эпоэтин с осторожностью следует применять у пациентов с эпилепсией и хронической печеночной недостаточностью. Во время лечения эпоэтином может наблюдаться умеренное дозозависимое увеличение числа тромбоцитов в пределах нормального диапазона. Число тромбоцитов регрессирует в процессе продолжающегося лечения. Рекомендовано регулярно проводить мониторинг числа тромбоцитов в течение первых 8 недель терапии.

Следует учитывать другие возможные причины анемии (дефицит железа, гемолиз, кровопотеря, дефицит витамина В12 или фолиевой кислоты), которые требуется исключать до начала и во время лечения Эпосаном. В большинстве случаев, значения уровня ферритина в сыворотке крови снижаются одновременно с увеличением объема осажденных эритроцитов. Чтобы гарантировать оптимальный ответ на эпоэтин следует обеспечить адекватные запасы железа:

- у пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых уровень ферритина в сыворотке ниже 100 нг/мл рекомендованы добавки, содержащие железо, например, по 200-300 мг/день перорально (детям по 100-200 мг/день).

- у всех пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых насыщение трансферрина ниже 20%, рекомендовано замещение железа по 200-300 мг/день перорально.

Все из подобных аддитивных факторов анемии должны быть также учтены с особым вниманием при решении увеличения дозы эритропоэтина у онкологических больных.

При внезапном снижении гемоглобина и развитии тяжелой анемии, связанной с низкими показателями ретикулоцитов лечение эпоэтином требуется немедленно прекратить и выполнить исследование на наличие антиэритропоэтиновых антител. Были зарегистрированы случаи у больных Гепатитом С, получавших интерферон и рибавирин, при одновременном применении эпоэтинов. Эпоэтины не одобрены для ведения контроля анемии, связанной с гепатитом С.

Для улучшения отслеживаемости стимуляторов эритропоэза (ESA), название прописанного стимулятора ESA должно быть со всей ясностью внесено в историю болезни (медицинскую карту) пациента.

Всегда следует прибегать к надлежащим принципам сбережения крови в периоперационном периоде.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН)

У пациентов с ХПН поддерживающая концентрация гемоглобина не должна превышать верхний предел, рекомендованный в Разделе *Способ применения и дозы*. В клинических исследованиях при введении ESA при исследуемом уровне гемоглобина выше 12г/дл (7,5ммоль/л) был выявлен повышенный риск смертности при серьезных сердечно-сосудистых осложнениях или цереброваскулярных осложнениях, включая инсульт.

Следует регулярно проверять концентрацию гемоглобина до тех пор, пока не будет достигнут стабильный уровень, а также периодически в последующем. Для того, чтобы свести к минимуму риск развития или ухудшения гипертензии скорость повышения гемоглобина должна приблизительно составлять 1г/дл (0,62ммоль/л) в месяц и не должна превышать 2г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц.

Следует проводить регулярный мониторинг за пациентами с ХПН, получающих Эпосан подкожно, на предмет снижения эффекта, определяемого как отсутствием, так и снижением ответа на терапию Эпосаном, которые ранее показывали ответ на эту терапию; клинически это выражается стойким снижением гемоглобина, несмотря на увеличение дозы Эпосана.

До начала терапии необходимо исключить все иные причины возникновения анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В12; алюминиевая интоксикация; интеркуррентные инфекции; воспалительные или травматические эпизоды; скрытые кровотечения; гемолиз, фиброз костного мозга любого происхождения).

Случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) отмечались крайне редко у пациентов с ХПН при подкожном введении эпоэтина. При развитии у пациентов внезапного недостатка ответа, выявленного снижением гемоглобина (1-2г/дл в месяц) наряду с увеличенной потребностью в трансфузиях, необходимо получить показания ретикулоцитов и установить возможные причины отсутствия ответа (например, дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В12, алюминиевая интоксикация, инфекция или воспаление, кровопотеря и гемолиз). Если причина не выявлена, при диагностировании ПККА следует считать оправданным исследование костного мозга.

При диагностировании ПККА терапия Эпосаном должна быть немедленно прекращена и назначено определение антител к эпоэтину. Больных нельзя переводить на лечение каким-либо иным лекарственным средством, поскольку антиэритропоэтиновые антитела дают перекрестную реакцию с другими эритропоэтинами. Надлежит исключить другие причины ПККА и начать соответствующее лечение.

У пациентов с ХПН рекомендуется вести регулярный мониторинг показателей ретикулоцитов для выявления возможного развития недостатка ответа.

В отдельных случаях наблюдалась гиперкалемия. У пациентов с ХПН коррекция анемии может привести к повышению аппетита, а также поступления калия и белка. Периодически следует корректировать схему проведения диализа с целью поддержания необходимых показателей мочевины, креатинина и калия. У пациентов с ХПН следует вести мониторинг содержания электролитов в сыворотке. При выявлении повышенного (или повышающегося) уровня калия в сыворотке, следует оценить целесообразность отмены лечения эпоэтином до нормализации уровня калия.

Зачастую требуется увеличивать дозу гепарина при гемодиализе во время курса лечения эпоэтином, как следствие увеличенного объема осажденных эритроцитов. Если гепаринизация не оптимальна, возможна окклюзия диализной системы.

На основе информации имеющейся на сегодня, коррекция анемии эритропоэтином у взрослых пациентов с почечной недостаточностью, еще не получающих диализ, не ускоряет скорость прогрессии почечной недостаточности.

Взрослые онкологические больные с симптоматической анемией, проходящие курс химиотерапии

У онкологических больных, получающих химиотерапию, при оценке целесообразности терапии Эпосаном (риск переливания крови для пациента) необходимо учитывать задержку в 2-3 недели после введения эпоэтина до образования эритроцитов на фоне стимуляции эпоэтином.

С целью минимизации риска развития тромботических явлений необходимо контролировать уровень гемоглобина и скорость его увеличения в пределах допустимых показателей.

В связи с тем, что у онкологических больных, получающих эритропоэтиновые препараты, выявлялась повышенная частота тромботических сосудистых осложнений (ТСО), этот риск следует тщательно взвесить в отношении пользы, которую нужно получить от терапии, особенно у онкологических больных с повышенным риском тромботических сосудистых осложнений, таких как ожирение, а также пациентов с ТСО в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия).

Взрослые пациенты при сборе аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами

Надлежит соблюдать все особые указания и меры предосторожности, связанные с программами сбора аутологичной крови, особенно, соблюдать при регулярном восполнении крови.

Эпоэтины являются факторами роста, которые стимулируют, главным образом, образование эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут находиться на поверхности опухолевых клеток различных типов. Как и другие факторы роста, существуют сомнения, что эпоэтины могут стимулировать рост опухолей. В контролируемых клинических исследованиях применение других эпоэтинов показало:

- снижение локорегионарного контроля у пациентов с далеко зашедшим раком головы и шеи, получающих лучевую терапию при достижении уровня гемоглобина выше 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л);
- не увеличивают общую выживаемость и не снижают смертность, связанную с прогрессированием заболевания после 4 месяцев лечения у пациенток с метастазирующим раком молочной железы, получающих химиотерапию, при достижении уровня гемоглобина 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л);
- повышенный риск смерти при достижении целевого гемоглобина 12 г/дл (7,5 ммоль/л) у пациентов с активным злокачественным заболеванием не получающих ни химиотерапию, ни лучевую терапию. Стимуляторы эритропоэза не рекомендуются для применения в данной популяции пациентов.

Решение о введении препарата рекомбинантного эритропоэтина должно приниматься на основании оценки соотношения риска/пользы с участием конкретного пациента, и должно учитывать конкретную клиническую ситуацию. Факторы, которые следует рассматривать при такой оценке, включают: тип и стадию опухоли; степень тяжести анемии; ожидаемую продолжительность жизни; условия, в которых пациент получает лечение.

Данное лекарственное средство содержит фенилаланин, который может быть опасен для людей, страдающих фенилкетонурией.

Данное лекарственное средство содержит менее, чем 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, по существу «без натрия».

Период беременности и лактация

Надлежащие контролируемые исследования по безопасности применения препарата у беременных женщин и у женщин, кормящих грудью, не проводились. По результатам исследований на животных выявлена репродуктивная токсичность. Нет данных подтверждающих экскрецию экзогенного эпоэтина в грудное молоко. Поэтому пациенткам с хронической почечной недостаточностью во время беременности следует применять эритропоэтин, только если предполагаемая польза для матери значительно превышает риск для плода.

Влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспортом и управлению механизмами.

Передозировка

Терапевтический диапазон препарата широк. При передозировке возможно возникновение симптомов, которые отражают крайнюю степень проявления фармакологического действия гликопротеина (повышение концентрации гемоглобина или гематокрита). При исключительно высоких уровнях гемоглобина или гематокрита возможно применение флеботомии. При необходимости назначается симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 0.3 мл, 0.4 мл, 0.6 мл или 1.0 мл раствора в стеклянном шприце типа I, с фиксированной стальной иглой, закрытой резиновым колпачком, с ограничителем хода поршня шприца из бромбутиловой резины с ПТФЭ покрытием.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из термофольги.

Для дозировок 1000 МЕ/0.3 мл; 2000 МЕ/0.6 мл; 4000 МЕ/0.4 мл; 6000 МЕ/0.6 мл; 10 000 МЕ/ 1 мл по 1 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Для дозировки 40 000 МЕ/1 мл по 1 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

30 месяцев

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/упаковщик

ROVI Contract Manufacturing, S.L., Мадрид, Испания

По контракту STADA Arzneimittel AG, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81,

Номер телефона +7 7252 (561342) Номер факса +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

Наименование, адрес организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81,

Номер телефона +7 7252 (561342) Номер факса +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты infomed@santo.kz

