

БЕКИТЕМ

Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
Дары-дармектер жана медициналык
техникалар менен камсыздандыруу
департаментинин директорунун
биринчи орун басары
Дуйшеналиев Н.К.

«11» декабрь 2017 ж.



ДАРЫ КАРАЖАТЫН МЕДИЦИНАДА КОЛДОНУУ БОЮНЧА

НУСКАМА

ЭПОСАН

Соодадагы аталышы

Эпосан

Эл аралык патенттелбеген аталышы

Эпоэтин зета

Дарынын түрү

Инъекциялар үчүн эритинди, 1000 ЭБ/0.3 мл, 2 000 ЭБ/0.6 мл, 4 000 ЭБ/0.4 мл,
6 000 ЭБ/0.6 мл, 10 000 ЭБ/1 мл, 40 000 ЭБ/1 мл

Курамы

1 шприц-тюбик төмөнкүлөрдү камтыйт:

активдүү зат: Эпоэтина зета (адамдын рекомбинанттык эритропоэтини) – 1000 ЭБ (7.68 мкг), 2000 ЭБ (15.36 мкг), 4000 ЭБ (30.72 мкг), 6000 ЭБ (46.08), 10000 ЭБ (76.80 мкг), 40000 ЭБ (307.20 мкг)

көмөкчү заттар: полисорбат 20, натрий дигидрофосфат дигидраты, натрий гидрофосфат дигидраты, кальций хлорид дигидратын, глицин, лейцин, изолейцин, треонин, глутамин

кислотасы, фенилаланин, натрий хлорид, натрий гидроксид 0.1 М, хлорлуу суутек кислотасы 0.1 М, инъекциялар үчүн суу.

Сүрөттөмөсү

Тунук, түссүз эритинди.

Фармадарылык тобу

Кан жаратуу жана канга таасир берүүчү дарылар. Гемопоздин жана башка стимуляторлору. Эритропозтин.

АТХ Коду В03ХА01

Фармакологиялык касиети

Фармакокинетикасы

Кан тамыр ичине куюу

Ыктыярдуу дени сак адамдарда көп жолку кан тамырга куюдан кийин эритропоздиндин жарым-жартылай бөлүп чыгаруу мезгили ($T_{1/2}$) болжолдуу 4 саатты түзөт жана бөйрөк алсыздыгы бар оорулууларда 5 саатты түзөт. Балдарда эпозтиндин жарым-жартылай бөлүп чыгаруу мезгили болжол менен 6 саатты түзөт.

Тери алдына куюу

Тери алдына куюуда кан плазмасындагы эпозтиндин концентрациясы кан тамырга куюуга караганда бир топ төмөн болуп турат, кан плазмасында эпозтиндин максималдуу концентрациясына (C_{max}) жетүү убактысы куйгандан кийин 12-18 саатты түзөт. Тери алдына куйгандан кийин эпозтиндин максималдуу концентрациясы C_{max} кан тамырга куйгандан кийинки максималдуу концентрациядан төмөн (кан тамырга куйгандан кийин концентрациядан болжолдуу $1/20$ түзөт).

Активдүү заттын кумуляциясы болбойт: биринчи инъекция болгондон кийин 24 соң жана акыркы инъекция болгондон кийин 24 сааттан соң концентрациянын бирдей деңгээли байкалат.

Тери алдына куюудан кийин $T_{1/2}$ эпозтин зетаны аныктоо кыйын, болжол менен 24 саатты түзөт. Эпозтиндин биожеткиликтүүлүгү тери алдына куюуда кан тамырга куюуга караганда бир топ ылдый жана ал болжолдуу 20% ды түзөт.

Фармакодинамикасы

Эритропоэтин гликопротеинди билдирет, эритропоэзди күчөтөт, митозду активдештирет жана эритроциттарды катардан клетка-өрнөктөрдөн эритроциттердин өрчүүсүн жөнгө салат. Эритропоэтиндин молекулярдык массасы – болжолдуу 32000 – 40000 Дальтон. Белок фракциясы молекулярдык массадан болжолдуу 58% ды түзөт жана 165 аминокислоталарды ичине камтыйт. Төрт көмүрлүү суутек чынжыры үч N-гликозиддик белок менен байланыштуу жана бир O-гликозиддик байланыш менен байланган. Аз кандуулук менен жабыркаган оорулууларда заарадан бөлүнүп чыккан эндогендик эритропоэтинге эпоэтин өзүнүн аминокислоталык жана углеводдук курамы жагынан бирдей. Эпоэтин зета эпоэтин альфа референттик дарысынын биосимилярдык болуп саналат.

Эпоэтин зетанын биологиялык активдүүлүгү *in vivo* (изилдөөнү дени сак келемиштерге жана аз кандуулугу бар келемиштерге жүргүзүлгөн, ошондой эле полицитемиясы бар чычкандарга жүргүзүлгөн) тажрыйбасында тастыкталган. Эпоэтин зетаны куюудан кийин эритроциттердин саны, ретикулоциттердин саны, гемоглобин концентрациясы жана ^{59}Fe синирүү ылдамдыгы жогорулайт.

In vitro изилдөөлөрүндө эпоэтин зета инкубациялары менен көк боордун клеткаларындагы ядро камтыган эритроиддик клеткалардагы ^3H -тимидин инкорпорациясынын күчөгөнү аныкталган (чычкандын көк боордогу клеткаларынын культуурасында). Адамдын баш мээсиндеги клетка культуурасында изилдөөлөр эпоэтин зета өзгөчө эритропоэзди күчөтүп, лейкопоэзге таасир тийгизбегенин көрсөткөн. Адамдын сөөк чучугунун клеткасына эритропоэтиндин цитотоксиндүү өз ара таасири аныкталган эмес.

Эритропоэтин өсүү фактору болуп саналат, анда эритроциттердин пайда болуусун жөнгө салат.

Колдонууга көрсөтмө

- өнөкөт бөйрөк алсыздыгы менен шартталган чоңдордо жана балдарда симптоматикалык анемияны дарылоо, ошондой эле:
- өнөкөт бөйрөк алсыздыгынын жыйынтыгында чоңдордо жана балдарда анемия болгондо, гемодиализде болгондор, перитонеалдык диализ алган чоңдор;
- гемодиализ жүргүзүлбөгөн бөйрөк алсыздыгы бар чоңдордо клиникалык симптомдор менен коштолгон бөйрөк генезиндеги аз кандуулуктун оор абалдагы формалары.

- жаңы пайда болгон шишиктер же залалдуу лимфома же көпчүлүк миеломага карата химиялык жол менен дарыланган бейтаптарда аз кандуулукту дарылоо жана канды куюуну жүргүзүүдө керектөөчүлүктү азайтуу, ошондой эле гемотрансфузияларды керектөөчүлүк кооптуулугу бар бейтаптарда жалпы абал менен шартталган болсо (жүрөк-кан тамыр оорулары же аз кандуулук химия менен дарылануунун алдында белгиленген болсо).

- депозит программасына чейинки рамка ичиндеги аутологиялык канды куюунун натыйжасын жогорулатуу үчүн колдонулат. Бул учурда колдонууда тромбоэмболиялык өтүшүп кетүү кооптуулугу далилденгенин эске алуу керек. Дарылоо айкын аз кандуулугу бар бейтаптарга (Hb 10-13г/дл темир жетишсиздиги жок) көрсөтүлгөн, эгерде кан жоготууну токтотуу чаралары ишке ашпаса же натыйжасыз болсо, жалпы кеңири хирургиялык кийлигишүүлөр болсо, качан куюлган кандын көп көлөмү талап кылынса (эркектерде 5 жана андан көбүрөөк көлөмдө болуусу жана айымдарда 4 жана андан көбүрөөк көлөмдө кездешет) бул дарыны колдонууга мүмкүн.

- темир жетишсиздиги жок чоң бейтаптарда айкын аз кандуулуктун болуусу (гемоглобин деңгээли 10-13 г/дл же 6.2-8.1 ммоль/л), пландуу ортопедиялык операция алдында гемотрансфузияларды жүргүзүүдө жогорку кооптуулуктун болуусу.

Колдонуу жолу жана дозасы

Эпосан дарысы менен дарылануу эритропозди жөнгө салган дарылар менен дарылануу көрсөтүлгөн оорулууларды тажрыйбалуу дарылаган жана туура келген квалификациясы бар дарыгер-адистин көзөмөлү алдында жүргүзүлүшү керек.

Өнөкөт бөйрөк алсыздыгы бар чоңдордо жана балдарда симптоматикалык аз кандуулукту дарылоо:

Эпосан кан тамырга жана тери алдына куюлат.

Гемоглобиндин концентрациясынын бүтүн деңгээли чоңдордо 10г/дл (6,2-7,5ммоль/л) түзөт жана балдарда 9,5 – 11г/дл (5,9-6,8ммоль/л) түзөт. Гемоглобиндин бүтүн концентрацияларынын жогорку чегинен өтүүнү четтетүү керек.

Аз кандуулуктун клиникалык көрүнүшү жана өтүшүп кетүүсү жаш куракка жана оорунун жалпы оордугуна жараша айырмаланышы мүмкүн; оорулуунун абалына жараша жекече баалоо жүргүзүлөт.

Эпосан дарысын тери алдына же кан тамыр ичине гемоглобинди 12г/дл (7,5ммоль/л) ден жогору эмес көтөрүү үчүн куюлат. Жекече вариабелдүүлүк арасындагы жыйынтыгы

боюнча гемоглобиндин концентрациясы оптималдуу мааниден жогору же төмөн болушу мүмкүн. Гемоглобин деңгээлинин термелүүсүндө гемоглобиндин бүтүн диапазонун эске алуу менен дозасын 10г/дл (6,2ммоль/л) ден 12г/дл (7,5ммоль/л) чейин оңдоп-түзөө керек.

Гемоглобиндин узак концентрациясы 12г/дл ден жогору болгону четтетилиши керек. Гемоглобин 12г/дл (7,5ммоль/л) ден жогору болгон концентрация учурунда дозаны оңдоп-түзөөнүн туура келген чаралары төмөндө келтирилген. Гемоглобиндин концентрациялары 4 жума ичинде 2г/дл (1,25ммоль/л) ге жогоруласа дарыны четтетип салуу керек. Бул учур пайда болсо дозаны оңдоп-түзөө талап кылынат. Дарылоону Эпосан дарысынын минималдуу натыйжалуу дозасы гемоглобиндин керектүү көзөмөлүн жана оорунун клиникалык көрүнүшүн камсыздагандай жагдайда дарылоону баштоо керек.

ӨБА бар жана клиникалык далилденген ишемиялык жүрөк оорусу же өнөкөт жүрөк алсыздыгы бар бейтаптарда гемоглобиндин концентрациясын жогорку максаттуу чектен ашпай тургандай көзөмөлдөө керек.

Гемодиализ алган чоң бейтаптар:

Эпосан кан тамырга же тери алдына куюлат.

Дарылоо эки баскыч менен жүргүзүлөт:

Оңдоп-түзөө баскычы: 50ЭБ/кг жумасына 3 жолу. Керек учурда дозаны акырындык менен 4 жума ичинде оңдоп-түзөшөт. Дозаны жогорулатуу же төмөндөтүү – 25ЭБ/кг дан көп эмес, жумасына 3 жолу.

Колдоочу дарылоонун баскычы: Гемоглобиндин керектүү дозасын колдоо максатта дозаны оңдоп-түзөө керек: Hb 10-12г/дл (6,2-7,5ммоль/л). Эпосан дарысынын жума сайын сунушталган суммардык дозасы – 75 ден 300ЭБ/кг чейин болот. Оор абалдагы аз кандуулугу бар оорулууларга (Hb <6г/дл, или <3,75ммоль/л) колдоочу дозанын жогорку деңгээли гемоглобин концентрациясы (>8г/дл, или >5ммоль/л) мындан да жогору болгон бейтаптардыкына салыштырмалуу колдонууга мүмкүн.

Гемодиализ алган балдарга колдонуу:

Дарылоо эки баскыч алдында жүргүзүлөт:

Оңдоп-түзөө баскычы: Эпосан дарысы кан тамыр ичине 50ЭБ/кг дан жумасына 3 жолудан куюлат. Керек учурунда дозаны 4 жума ичинде акырындык менен оңдоп-түзөшөт. Дозаны жогорулатуу же азайтуу – 25ЭБ/кг дан көп эмес жумасына 3 жолудан.

Колдоочу дарылоонун баскычы: Гемоглобиндин керектүү деңгээлин колдоо максатта дозаны оңдоп-түзөө: Hb 9,5 – 11г/дл (5,9-6,8ммоль/л).

Дене салмагы 30кг дан азыраак балдар көпчүлүк учурларда мындан да дене салмагы жогору болгон балдарга жана чоңдорго караганда колдоочу, жогорураак келген дозаны кабыл алуулары керек.

Болгон клиникалык маалымат боюнча 6 ай ичинде дарылоону максаттуу түрдө дене салмака көз каранды колдонуу керек:

Дене салмагы (кг)	Доза (ЭБ/кг дан жумасына 3 жолудан)	
	Орточо	Колдоочу
< 10	100	75-100
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

О
о
р
а
б

алдагы анемиясы бар (Hb <6,8г/дл, <4,25ммоль/л) балдарга гемоглобин концентрациясы жогорураак болгон (Hb >6,8г/дл, же >4,25ммоль/л) балдарга караганда жогору колдоочу дозаны кабыл алуу сунушталат.

Перитонеалдык диализди кабыл алган чоң оорулуулар:

Эпосан кан тамырга же тери алдына куюлат.

Дарылоо эки баскыч алдында жүргүзүлөт:

Оңдоп-түзөө баскычы: Баштапкы доза 50 ЭБ/кг ды жумасына 2 жолудан кабыл алууну түзөт.

Колдоочу дарылоонун баскычы: Гемоглобиндин керектүү деңгээлин колдоо максатта дозаны оңдоп-түзөө: Hb 10–12г/дл (6,2-7,5ммоль/л). Колдоочу доза 25 ден 50ЭБ/кг чейин жумасына 2 жолу кабыл алууну 2 бирдей дозаларда кабыл алууну түзөт.

Бөйрөк алсыздыгы бар, диализ процедурасын өтө элек чоң бейтаптар:

Эпосан кан тамырга же тери алдына куюлат.

Дарылоо эки баскыч алдында жүргүзүлөт:

Оңдоп-түзөө баскычы: Баштапкы доза 50 ЭБ/кг жумасына 3 жолу, кийин эгер керек болсо дозаны 25 ЭБ/кг га жогорулатуу менен (жумасына 3 жолу) изденген максатка жеткенге чейин колдонуу сунушталат (мындай колдонуу төрт жума бою баскыч-баскыч менен аткарылат).

Колдоочу дарылоонун баскычы: Дозанын оңдоп-түзөлүшү гемоглобиндин (Hb) каалаган чегинде колдоо үчүн жөнгө салынат: Hb 10 жана 12г/дл арасында (6,2–7,5ммоль/л).

Колдоочу доза 17 жана 33ЭБ/кг ды жумасына 3 жолудан кабыл алууну түзөт. Максималдуу доза 200ЭБ/кг дан жумасына 3 жолудан жогорулабашы керек.

Химия менен дарыланган курстан кийинки оорулууларда аз кандуулукту дарылоо:

Эпосан дарысы аз кандуулугу бар бейтаптарга куюлат ($Hb \leq 10$ г/дл (6,2ммоль/л концентрациясында). Дарынын дозасы дарыгер тарабынан аз кандуулуктун оордугуна, бейтаптын жаш курагына, жынысына жана жекече түрдө жалпы абалдын деңгээлине жараша тандалат.

Жекече вариабелдүүлүк гемоглобин концентрациясынын жыйынтыгы оптималдуу мааниден төмөн же жогору болушу ыктымал. Гемоглобиндин концентрацияларынын термелүүсүн эске алуу зарыл, кабыл алган дозаны гемоглобиндин концентрациясынын кадимки абалын эске алуу менен 10г/дл (6,2ммоль/л) – 12г/дл (7,5ммоль/л) оңдоп-түзөө аркылуу. Гемоглобиндин концентрациясын 12г/дл (7,5ммоль/л) ден жогору көтөрүү сунушталбайт; мындай учурларда дозаны оңдоп-түзөө боюнча сунуштоолор төмөндө берилген.

Минималдуу натыйжалуу эпоэтина зетанын дозасы аз кандуулуктун симптомдоруна керектүү көзөмөл жүргүзүп турууну камсыз кылгандай дарылоону дайындоо керек.

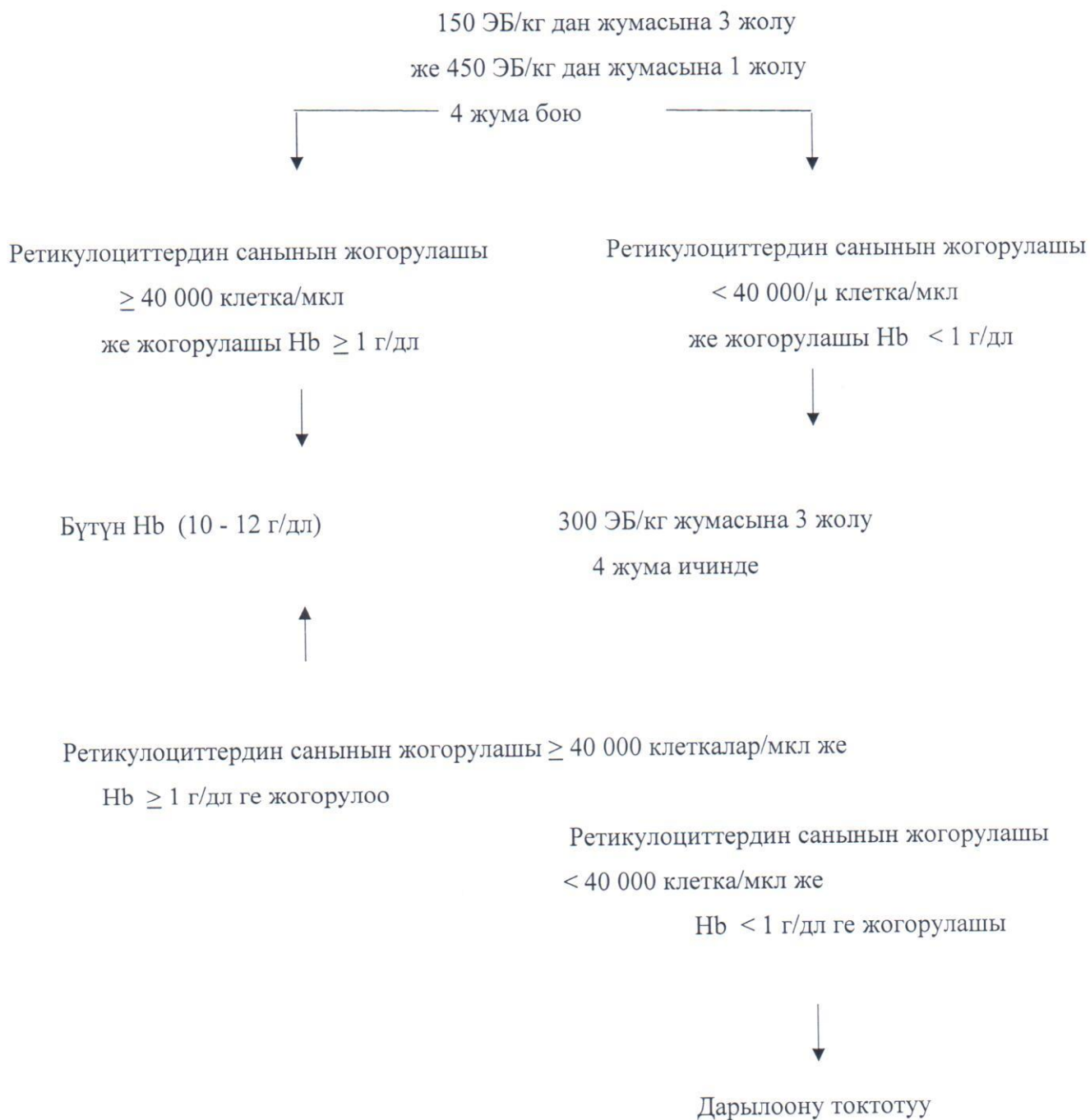
Эпосан дарысы менен дарылоону химиялык дарылоо курсун бүткөндөн кийин 1 ай ичинде улантуу керек.

Дарынын баштапкы дозасы 150ЭБ/кг түзөт, тери алдына жумасына 3 жолу куюлат. Дарыны альтернативдүү түрдө 450ЭБ/кг дан тери алдына жумасына 1 жолудан колдонууга мүмкүн.

Гемоглобиндин концентрациясы минимум 1г/дл (0,62ммоль/л) га жогорулаган учурда же ретикулоциттердин саны ≥ 40000 клетка/мкл га алгачкы 4 жума дарылоо көрсөткүчүнө карата жогорулаганда дарынын дозасы 150ЭБ/кг дан жумасына 3 жолудан кабыл алууну түзөт же 450ЭБ/кг дан жумасына 1 жолудан кабыл алууну түзөт. Гемоглобиндин концентрациясы жогорулаган учурда < 1 г/дл ($< 0,62$ ммоль/л) жана ретикулоциттердин < 40000 клетка/мкл саны алгачкы көрсөткүчтөргө салыштырмалуу жогорулаганда, дарынын дозасын 300ЭБ/кг га жумасына 3 жолудан кабыл алганга жогорулатуу керек. Эгерде 300ЭБ/кг дозада жумасына 3 жолудан 4 жума бою кошумча дарылоодон кийин гемоглобиндин концентрациясы ≥ 1 г/дл ($\geq 0,62$ ммоль/л) ге жогоруласа же ретикулоциттердин саны жогоруласа ≥ 40000 клетка/мкл, дарынын дозасы мурункудай калышы керек жана 300ЭБ/кг ды жумасына 3 жолу кабыл алууну түзүшү керек. Бирок гемоглобиндин жогорулаган концентрациясы < 1 г/дл ($< 0,62$ ммоль/л) түзсө жана алгачкы

көрсөтмөлөргө салыштырмалуу ретикулоциттердин өскөн саны < 40000 клетка/мкл ди түзсө Эпосан дарысы менен дарылануу аз натыйжалуу болуп саналат жана ал андан ары токтотулушу керек.

Сунушталган дозалоо режими төмөнкү келтирилген диаграммада берилген:



Терапевтик максатка жеткенден кийин бейтаптар дозаны бул деңгээлде гемоглобинди колдоо үчүн 25-50% га төмөндөтүү сунушталат. Дозанын туура келген титрлөөсүн эске алуу талап кылынат.

Гемоглобиндин концентрациясын колдоо үчүн дозаны 10-12г/дл (6,2-7,5ммоль/л) чегинде оңдоп-түзөө керек:

Эгерде гемоглобиндин концентрациясы айына 2г/дл (>1,25ммоль/л) ге жогорулаган болсо дарынын дозасын 25-50% га кыскартуу керек. Эгерде гемоглобиндин деңгээли 12г/дл (7,5 ммоль/л) ден жогору болсо, анын мааниси 12г/дл (7,5ммоль/л) чейин төмөндөгөнгө чейин дарылоону токтотуу керек, андан кийин баштапкы дозаны 25% га төмөндөтүү менен эпоэтин зета дарылоосун жаңыртуу керек.

Хирургиялык операциялар алдында аутологиялык канды чогултуу программасына катышкан чоң бейтаптар:

Эпосан дарысы кан тамыр ичине, болжолдуу канды тапшыруу процедурасын токтотуу менен куюлат.

Жеңил деңгээлдеги аз кандуулугу бар жана (33-39% гематокрит деңгээли учурунда) ≥ 4 кан бирдигин тапшырганды талап кылган бейтаптарга Эпосан дарысы менен дарылоону 600ЭБ/кг дозада жумасына 2 жолудан 3 жума бою хирургиялык кийлигишүүлөргө чейин улантуу керек.

Эпосан дарысын кабыл алган бардык бейтаптарга, темир дарыларын кошумча катары (ичке 200мг/суткасына болгон дозада дайындалат) дарылоонун бүтүндөй курс бою дайындоо керек. Темир дарысын колдонууну Эпосан дарысы менен дарыланууга чейин дайындоо керек, темирдин жогорку концентрацияларын түзүү үчүн аутологиялык канды чогултканга чейин колдон келишинче бир канча жума мурун эртерээк дайындалганы дурус.

Аутологиялык канды топтоо программасына катышпаган операцияга чейинки жана кийинки чоң бейтаптар

Тери алдына колдонуу сунушталат. Дозаны куюунун сунушталган схемасы – 600 ЭБ/кг Эпосан дарысынын дозасы жума сайын, үч жума ичинде (21 күн, 14 жана 7) операция алдында жана операция болгон күндө колдонулат.

Медициналык керектөөчүлүк болгон учурда операция болгонго чейин убакыттын төмөндөөсү үч жумадан азыраак болушу керек, дозаны куюу схемасы 300 ЭБ/кг дан операцияга чейин иреттелген 10 күн бою колдонулат жана операциядан кийин 4 күн колдонулат. Гемоглобиндин ≤ 13 г/дл (8,1 ммоль/л) деңгээлине жетүү үчүн 300 ЭБ/кг/суткасына болгон доза сунушталат. Эгер гемоглобиндин деңгээли 15 г/дл чейин жетсе, же жогору болсо, Эпосан дарысын колдонууну токтотуп, кошумча дозаны куюуга болбойт.

Куюу ыкмасы

Кан тамырга инъекция: инъекциянын узактыгы дозанын жалпы көлөмүнө көз каранды 1-5 минутаны түзөт. Гемодиализ учурунда болжолдук инъекцияны диализ процедурасынын убагында туура келген веноздук порт аркылуу диализдик линияга колдонууга мүмкүн. Альтернатив катары инъекция болушу мүмкүн, ал диализ процедурасынын аягында фистулдук ийне аркылуу жасалып, андан кийин натрий хлорид 9мг/мл (0,9%) 10 мл эритиндиси куюлат, бул ыкма ийнени тазалоо жана кан айланууга дарыны канааттандырарлык куюуну камсыздоо катары колдонулат. Сасык тумоо синдрому катары кан тамырга дарыны куюуда аны жай ыкма менен куюу сунушталат. *Дары кан тамыр ичине инфузиялар түрүндө же аны башка дары каражаттары менен аралаштырып колдонууга болбойт.*

Тери алдына инъекция: 1 мл инъекциянын максималдуу көлөмү. Көп көлөмдөгү дарыны куюуда инъекциялар үчүн жасала турган көп жерлерди тандаш керек.

Инъекцияны колу-бутка же алдынкы курсак тушка жасоо сунушталат.

Эгер сиз медайым же дарылаган дарыгер тарабынан үйрөтүлбөгөн болсоңуз инъекцияны өз алдынча куйбаңыз.

Болжолдуу толтурулган шприц аркылуу дарыны кантип өз алдынча инъекция кылганга болот.

1. Шприцти муздаткычтан алып чыгыңыз. Эритиндини бөлмө табына жеткирүү керек. Негизи бул 15 ден 30 минутага чейин убакытты алат.
2. Шприцти дозалоонун тууралыгын, сактоо мөөнөтүн, жабыркоонун жоктугун, эритиндинин тунуктугун жана анын тоңбой турганын текшерүү керек.
3. Инъекциялар болгон жерди тандаңыз. Инъекцияларга ылайыктуу жерлер жамбаштын жогорку аймагы жана киндик аймагынан башка алдыңкы курсак туш саналат. Күн сайын инъекциялар болгон жерди алмаштырып туруңуз.
4. Колду жууңуз. Инъекциялар болгон жерди антисептиги бар тампон менен дезинфекция кылуу үчүн тазалаңыз.
5. Таңгакчадан шприцти алып салыңыз, шприцтин корпусун кармап, таңгакчаны бурабастан акырындык менен чыгарып алуу керек. Поршенди басуу, ийнеге тийүү же шприцти силкүү тыюу салынат.
6. Теринин чогулуусун бармак жана сөөмөй манжаларынын ортосунда кармаңыз. Аны чойбоңуз.
7. Ийнени узатасынан толук бойдон киргизиниз.

8. Кан аккан тамырчанын көзөлгөнүн аныктаңыз. Поршенди жеңил тартыңыз. Эгерде шприц канга келип түшсө, ийнени чыгарыңыз жана инъекцияны башка жерге жасаңыз.
 9. Эритинди толук инъекция болуш үчүн поршенди аягына чейин басыңыз. Аны күч жумшабастан бирдей абалда, тери чогулуусун кысуу менен басуу керек. Ийненин коргоо түзүлүшү дозаны толук куйганга чейин активдешпейт.
 10. Поршендин максималдуу жылышуусунда ийнени чыгарыңыз жана тери чогулуусун жайып оңдоңуз.
 11. Баш бармакты поршенден алып салыңыз. Ийнени коргоочу жабыдыгы толук жабылганга чейин жылууга жол бериңиз.
 12. Антисептиги бар тампонду инъекциялар болгон жерге бир канча секунда кысып, кармап туруңуз.
 13. Сиз колдонгон шприцти коопсуз контейнерге салыңыз.
- Ар бир шприцтен бирден доза гана колдонуңуз. Эгерде инъекциядан кийин шприцте эритинди калса, баары бир шприцти ыргытып салуу керек, аны кайрадан кайталап колдонууга болбойт.
- Бул дары каражаты бир жолку колдонуу үчүн гана дайындалган.
- Силкүүгө болбойт!
- Эпосан дарысын колдонууга болбойт, эгерде ал:
- блистердин бүтүндүгү бузулган болсо;
 - эритинди боёлгон же анда калкып турган бөлүкчөлөр табылса;
 - кандайдыр бир суюктуктун саны шприцтен агып калса же жамалган блистерде калдыктар болсо;
 - эгерде дары капыстан тоңгон болсо.

Кыйыр таасири

Эпосан дарысы менен дарыланган убакта артериалык кан басымдын дозага көз каранды жогорулашы тез-тез байкалган же артериялык гипертензиянын жүрүүсү начарлаган. Айрыкча дарылоонун башында артериялык кан басымга мониторинг керек. Клиникалык изилдөөлөр убагында тез-тезден диарея, көңүл айнуу, кусуу, гипертермия жана баш ооруу кездешкен. Ошондой эле мите козу карын сыяктуу абал, айрыкча дарылоонун башында белгиленген.

Бөйрөк алсыздыгы бар, диализде болбогон чоң бейтаптарда жогорку дем алуу жолдору тарабынан туруктуу көрүнүштөр байкалышы мүмкүн, мисалы мурун көндөйүнүн

бүтөлүшү, назофарингит. Ошондой эле тромбозмболиялык кан тамырлардын абалдык учурлары жогорулаганы белгиленген.

Төмөнкү бейтаптарда байкалган жагымсыз реакциялар берилген. Жагымсыз реакциялардын жыштыгы төмөнкүчө жиктелген: абдан тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$, $< 1/10$), тез эмес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), жыштыгы белгисиз.

абдан тез-тез

- диарея, көңүл айнуу, кусуу

- калтыроо

- баш ооруу

тез-тез

- артериалдык, веноздук тромбоз⁴

- гипертензия

- жөтөл

- тери бөртмөсү

- артралгия, миалгия, сөөк оорусу, колу-буттун ооруксунушу

- чыйрыгуу

- сасык тумоо абалы

- инъекциялар болгон жердеги реакциялар

- перифериялык шишимик

Тез-тез эмес

- гиперкалиемия²

- калтыроо

- жогорку дем алуу жолдорунун туруктуу көрүнүштөр

Абдан сейрек

- тромбоцитемия¹

Жыштыгы белгисиз

- эритропозтин антителону улаган парциалдык кызыл клеткалуу аплазия^{1,4},

- анафилактикалык реакция⁴

- жогорку сезгичтик⁴

- гипертониялык криз⁴

- ангионевротикалык шишимик⁴, бөрү жатыш

- порфирия⁴

- дарылоонун натыйжасыздыгы⁴

¹ Каттоодон кийинки изилдөөдө жана капыстан болгон маалыматта аныкталган

² Диализде болгон учур

³ Артериалык жана веноздук абалды камтыйт, өлүмгө алып келген/алып келбеген жыйынтыктар менен, терең кан тамырдын тромбозу, өпкө эмболиясы, көз торунун тромбозу, артериалык тромбоз (инфаркт миокарданы ичине алат), инсульт (ошондой эле церебралдык инфаркт/мээге кан куюлуу), транзитордук ишемиялык соккулар жана шунттун тромбозу (диализ үчүн жабдуулар), аневризм артериовеноздук шунттоо чегинде тромбоз

⁴ «Өзгөчө көрсөтмөлөр» бөлүмүндө жана/же төмөндө көрсөтүлгөн бөлүмгө тиешелүү.

Өзүнчө кыйыр реакциялардын сүрөттөлүшү

Бөртмө түрүндөгү аллергиялык реакциялардын учурлары белгиленген (бөрү жатышты ичине алат), анафилактикалык реакциялар, ангионевротикалык шишимик.

Мурун кадимки же төмөнкү артериалык кан басымы болгон бейтаптарды дарылоо убагында энцефалопатиясы жана калтыроосу баргипертониялык криз белгиленген, ал дарыгердин кеңешин жана интенсивдүү медициналык жардамды талап кылат. Өзгөчө көңүлдү капыстан айкын болгон шакий сымал баш ооруга буруу керек, ал алдын алуу этияттоо белгиси катары белгилүү болот («Өзгөчө көрсөтмөлөр» бөлүмүн караңыз).

Эритропэтин антителиго улануучу парциалдык кызыл клеткалуу аплазия (жылына <1/10 000 учурлар) эпоэтин альфа дарылоону бир канча айдан бир канча жылга чейин жүргүзгөн бейтаптар арасында абдан сейрек белгиленген.

Гемодиализде болгон өнөкөт бөйрөк алсыздыгы болгон балдардын популяциясы

Гемодиализде өнөкөт бөйрөк алсыздыгы болгон оорулуу балдарды изилдөө тажрыйбасы чектелген.

Каршы көрсөтмө

- дарынын курамына кирген таасир берүүчү жана көмөкчү заттарга жогорку сезгичтик
- эритропэтин менен дарылануудан кийин пайда болгон парциалдык кызыл клеткалуу аплазия (ПККА)
- көзөмөлдөнбөгөн артериалык гипертензия
- кандайдыр бир себептер менен бейтаптар тромбоздорду алдын алуу үчүн натыйжалуу дарылоону алууга мүмкүн болбогондо

- пландалган дарылоого чейин 1 ай ичинде болгон инфаркт миокарда же инсульт; стабилдүү эмес стенокардия; терең кан тамырлардын жогорку кооптуулуктагы тромбозу бар жана тромбоэмболиялык оорусу анамнезинде болгон (аутологиялык кандын куюлушунун натыйжасынын жогорулоо чегинде) бейтаптарга каршы көрсөтүлөт

Дары каражатынын өз ара таасири

Эритропэтин менен дарылоодо башка дары каражаттардын метаболизмин өзгөртөт деген тастыктоочу маалымат жок.

Бирок, циклоsporин эритроцит менен байланышат, башка дары каражаттары менен өз ара таасири боло тургандыгы мүмкүн. Бир убакта эритропэтинди циклоsporин менен колдонууда, кандагы циклоsporиндин деңгээлинин көрсөтмөсүнүн мониторингин киргизүү керек, ошондой эле циклоsporиндин дозасы гематокриттин жогорулоосуна жараша оңдоп-түзөлөт.

Эпэтин зета менен гранулоцитардык колониестимулдоочу фактор (Г-КСФ) же гранулоцитардык-моноцитардык колониестимулдоочу фактор (ГМ-КСФ) ортосунда өз ара таасир тууралуу маалымат жок.

Өзгөчө көрсөтмөлөр

Эпосан дарысы менен дарыланган процессинде артериалык кан басым жогорулашы мүмкүн. Артериалык кан басымга кылдат мониторингди мурун эпэтин менен дарыланбаган бардык бейтаптарга адекваттуу көзөмөл жүргүзүү сунушталат, Эпосан дарылоо процессинде жана башталганга чейин же кийин да көзөмөлдөө керек. Антигипертензиялык дарылоону баштап же күчөтүү талап кылынышы мүмкүн. Эгерде артериалык кан басымга олуттуу көзөмөл жүргүзүү ылайык келбесе Эпосан менен дарыланууну токтотуу сунушталат.

Эпэтинди этияттык менен эпилепсиясы жана өнөкөт боор алсыздыгы бар бейтаптарга колдонуу керек. Эпэтин менен дарылануу убагында кадимки диапазондун чегинде тромбоциттердин дозага көз каранды саны байкалышы мүмкүн. Тромбоциттердин саны узартылган дарылоо процессинде регрессияланат. Дарылоонун алгачкы 8 жумасынын ичинде тромбоциттердин санына үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү керек.

Аз кандуулуктун болуучу башка себептерин эске алуу керек (темирдин жетишсиздиги, гемолиз, канды жоготуу, В12 витамининин жетишсиздиги же фолий кислотасынын жетишсиздиги), Эпосан менен дарыланууда жана дарыланууга чейин четтетип коюу

талап кылынат. Көпчүлүк учурларда кан сары суусунда ферритиндин мааниси тунган эритроциттердин көлөмү менен бир убакта төмөндөйт. Эпоэтинге болгон оптималдуу жоопко кепилдик берүү үчүн темирдин адекваттуу беленин камсыздоо керек:

- өнөкөт бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда ферритиндин деңгээли кан сары суусунда 100 нг/мл ден төмөн болсо темир камтылган кошулмалар сунушталган, мисалы, 200-300 мг/күнүнө пероралдык (100-200 мг/күнгө) колдонуу сунушталат.

- онкологиялык оорусу бар бардык бейтаптарда трансферриндин каныгуусу 20% дан төмөн болсо, 200-300 мг/күнүнө болгон дозада темирди пероралдык түрдө ордуна дайындоо сунушталат.

Онкологиялык оорулууларда эритропоэтиндин дозасын жогорулатууну чечүүдө өзгөчө көңүл менен аддитивдик факторлордун аз кандуулугу эске алынуусу керек.

Гемоглобиндин капыстан төмөндөөсүндө жана төмөн ретикулоциттердин көрсөткүчү менен байланыштуу оор абалдагы аз кандуулуктун өрчүүсүндө эпоэтин менен дарыланууну токтотуп жана антиэритропоэтиндик антителдин болуусуна изилдөөнү жүргүзүү керек. Эпоэтин менен бир убакта интерферонду жана рибавиринди колдонууда С гепатити бар оорулууларда учурлар катталган. Эпоэтиндер С гепатити менен байланыштуу аз кандуулукту көзөмөлдөөдө куюу сунушталбайт.

Эритропоэдин (ESA) стимуляторлорун кароону жакшыртуу үчүн ESA стимуляторунун жазылган аталышы бейтаптын оору таржымалына ачык айкын (медициналык картага) киргизилиши керек.

Операциянын алдындагы мезгилде канды сактоочу принциптерге келүү керек.

Өнөкөт бөйрөк алсыздыгы (ӨБА) бар бейтаптар

ӨБА бар бейтаптарда колдоочу гемоглобиндин концентрациясы Колдонуу жолу жана дозасы бөлүмүндө сунушталган жогорку деңгээлден ашырылбашы керек.

ESA куюудагы клиникалык изилдөөлөрдө гемоглобиндин изилденген 12г/дл (7,5ммоль/л) деңгээлинде олуттуу жүрөк-кан тамыр өтүшүп кетүүдө же цереброваскулярдык өтүшүп кетүүдө, инсульт болгондо өлүмгө алып келген кооптуулук жогорулаган.

Гемоглобиндин концентрациясын стабилдүү деңгээлге жеткенге чейин үзгүлтүксүз текшерип туруу керек, ошондой эле маал-маалы менен кийин да көзөмөлдөө сунушталат. Гипертензиянын начарлоосун минимумга түшүрүү үчүн гемоглобиндин жогорулоо ылдамдыгы болжолдуу түрдө айына 1г/дл (0,62ммоль/л) түзүшү керек жана айына 2г/дл (1,25 ммоль/л) ден жогорулабашы керек.

ӨБА бар, Эпосанды тери алдына алган бейтаптарга натыйжаны төмөндөтүү үчүн үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү керек, Эпосан дарысына жооптун төмөндөшү жана жок болушу бул дарылоого мурун жооп болгон; Эпосандын дозасынын жогорулоосуна карабастан клиникалык түрдө бул гемоглобиндин туруктуу төмөндөөсү менен айкындалган.

Дарылоо башталганга чейин аз кандуулуктун пайда болуу себептерин (темир жетишсиздиги, В12 витамининин фолий кислотасы; алюминий менен уулануу; интеркурренттик инфекциялар; сезгенген же мертинүүдө болгон эпизоддор; жабык кан кетүү; гемолиз, сөөк чучугунун фиброзунун бардык түрү) четтетип салуу керек.

Парциалдык кызыл клеткасынын аплазиялары (ПККА) ӨБА бар бейтаптарда сейрек белгиленген эпоэтинди тери алдына куюуда. Бейтаптарда айкын гемоглобиндин (айына 1-2г/дл) төмөндөөсү менен байланышкан капыстан жооптун жетишсиздиги өрчүгөндө, трансфузияларда кеңейген керектөөчүлүк менен бирге ретикулоциттердин көрсөтмөсүн алуу керек жана жооптун жок себептерин орнотуу керек (мисалы, темир жетишсиздиги, фолий кислотасы же В12 витамини, алюминий менен уулануу, инфекция же сезгенүү, кан жоготуу жана гемолиз). Эгерде себеп аныкталбаса, ПККА диагностоодо сөөк чучугун изилдөөсүн акталды деп эсептөөгө болот.

ПККА диагностоодо Эпосан дарысы менен дарылануу дароо токтотулуп жана эпоэтинге болгон антителолорду аныктоо дайындалат. Оорулууларды кандайдыр бир дары каражаттарына которууга болбойт, анткени антиэритропоэтиндик антителалар башка эритропоэтин менен кайчылаш реакцияны пайда кылышы мүмкүн. ПККА башка себептерин четтетип жана туура келген дарылоону баштоо керек.

ӨБА бар бейтаптарда ретикулоциттердин көрсөткүчүнө жооптун болуучу өрчүүсүн аныктоо үчүн үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүү сунушталат.

Өзгөчө учурларда гиперкалемия байкалган. ӨБА бар бейтаптарда аз кандуулукту оңдоп-түзөө табиттин жогорулашына алып келет жана ошондой эле калий менен белоктун келип түшүүсүнө көмөкчү болот. Маал-маалы менен диализди жүргүзүү схемасын мочевинын, креатининдин жана калийдин көрсөткүчүн колдоо максатта оңдоп-түзөө керек. ӨБА бар бейтаптарда кан сары суусунда электролиттердин камтылуусуна мониторинг жүргүзүү керек. Кан сары суусунда (же жогорулаган) калийдин деңгээли жогорулаган болсо, калийдин абалын кадимки абалга келтирүүгө чейин эпоэтин менен дарылоону токтотуу максатын баалоо керек.

Гемодиализ убагында эпоэтин менен дарыланган курс ичинде тунган эритроциттердин кеңейген көлөмүнүн жыйынтыгы катары гепариндин дозасын жогорулатуу сунушталат. Эгерде гепаринизация оптималдуу болбосо, диализ системасынын окклюзиясы болушу мүмкүн.

Бүгүнкү күндөгү болгон маалыматтын негизинде диализ ала элек, бөйрөк алсыздыгы бар чоң бейтаптардагы аз кандуулукту эритропоэтин менен оңдоп-түзөө бөйрөк алсыздыгынын өрчүү ылдамдыгын тездетпейт.

Химия менен дарыланган симптоматикалык аз кандуулугу бар онкологиялык оорулуулар
Химия менен дарыланган онкологиялык оорулууларды Эпосан менен дарылануу максаттуулугун баалоодо (бейтап үчүн кан куюу кооптуулугу) эпоэтинди куйгандан кийин эритроциттер пайда болгонго чейин эпоэтин менен стимуляциялоо фонунда 2-3 жумалык кармалуусун эске алуу керек.

Тромбдук көрүнүштөрдүн өрчүү кооптуулугун минималдаштыруу максатта гемоглобиндин деңгээлин көзөмөлдөө керек жана анын өрчүү ылдамдыгы туура келген көрсөтмөлөр чегинде жогорулайт.

Эритропоэтин дарыларын алган онкологиялык оорулууларда тромбдук кан тамырчалардын өтүшүүсүнүн (ТКӨ) жогорулаган жыштыгы айкындалган, бул кооптуулукту дарылоодо болгон пайдага карата кылдат таразалоо керек, айрыкча онкологиялык бейтаптарда тромбдук кан тамырчалардын өтүшүүсү, семирүү, анамнезинде ТКӨ (мисалы, терең кан тамырдын тромбозу же өпкө эмболиясы) болгондо таразалоону эске алуу зарыл.

Аутологиялык канды чогултууда хирургиялык кийлигишүү алдындагы чоң бейтаптар
Аутологиялык канды чогултуу программасы менен байланыштуу этияттык чараларын жана бардык өзгөчө көрсөтмөлөрдү сактоо керек, өзгөчө канды үлгүлүксүз толтуруп турууда кармануу шарт.

Эпоэтиндер өсүү фактору болуп саналат, негизги түрдө эритроциттердин пайда болуусун жөнгө салат. Эритропоэтинге болгон рецепторлор ар кандай түрдөгү шишик клеткаларынын үстүндө пайда болушу мүмкүн. Башка өрчүү факторлору катары эпоэтиндер шишиктердин өрчүүсүн жөнгө салышы мүмкүн экендиги тууралуу шек саноолор бар. Көзөмөлдөнгөн клиникалык изилдөөлөрдө башка эпоэтиндерди колдонууда төмөнкүдөй көрсөткөн:

- 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л) ден жогору болгон гемоглобиндин деңгээлине жетүү үчүн нур менен дарыланган, баш жана моюндун терең залалдуу шишиги бар бейтаптарда локорегионардык көзөмөл төмөндөгөн;
- 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л) гемоглобиндин деңгээлине жетүүдө химия менен дарыланган эмчек безинин метастаз залалдуу шишиги бар айым бейтаптарда 4 ай дарылануудан кийин оорунун күчөшүнө байланыштуу жалпы жашап кетүүнү жогорултайт жана өлүмдү төмөндөтпөйт;
- активдүү залалдуу шишик оорусу бар бейтаптар химия менен дарыланбай, нур албай 12 г/дл (7,5 ммоль/л) бүтүн гемоглобинге жетүүдө жогорку өлүм кооптуулугу болгон. Эритропоздин стимуляторлору мындай популяциядагы бейтаптарга колдонуу сунушталбайт.

Рекомбинанттык эритропозтин дарысын куюу чечими кооптуулук/пайда катнашын баалоо негизинде конкреттүү бир бейтаптын катышуусунда кабыл алынышы керек жана конкреттүү клиникалык учурларды эске алуу керек. Мындай абалдагы баалоону кароо факторлору өз ичине төмөнкүлөрдү камтыйт: шишиктин түрү жана баскычы; аз кандуулуктун оор абалдагы деңгээли; күтүлгөн өмүрдүн улануусу; дарылоо алган бейтаптын шарты.

Бул дары каражаты фенилаланинди камтыйт, фенилкетонурия менен жабыркаган адамдар үчүн коркунучтуу болушу мүмкүн.

Бул дары каражаты 1 ммоль натрийден (23мг) бир дозага эсептегенде азыраак турат, тактап айтканда «натрийи жок».

Кош бойлуулук жана эмизүү мезгили

Көзөмөлдөнгөн изилдөөлөр кош бойлуу айымдарга жана эмчек эмизген айымдарга карата жүргүзүлгөн эмес. Жаныбарларга болгон изилдөөлөр жыйынтыгы боюнча репродуктивдүү уулук аныкталган. Экзогендик эпозтиндин эне сүтүнө бөлүнгөндүгү тууралуу тастыктаган маалыматы жок. Ошондуктан өнөкөт бөйрөк алсыздыгы бар бейтап айымдар кош бойлуу учурунда эритропозтинди кабыл алуулары керек, бирок божомолдонгон эне үчүн пайда түйүлдүк үчүн олуттуу кооптуулуктан жогору болгондо колдонуу сунушталат.

Унаа каражатты же потенциалдуу кооптуу келген механизмдерди башкарган жөндөмдүүлүкө тийгизген таасири

Таасир тийгизбейт же унаа каражатты же потенциалдуу кооптуу келген механизмдерди башкарган жөндөмдүүлүкө анча маанилүү эмес таасир берет.

Ашыкча доза

Дарынын терапевтикалык диапозону кенири. Ашыкча доза болгондо гликопротеиндин фармакологиялык таасиринин (гемоглобиндин же гематокриттин концентрациясы жогорулаганда) көрүнүү деңгээлин чагылдырган симптомдор болушу ыктымал. Гемоглобиндин же гематокриттин жогорку деңгээли болгондо флеботомияны колдонууга мүмкүн. Керектүү учурларда симптоматикалык дарылоо дайындалат.

Чыгаруу формасы жана таңгакчасы

0.3 мл, 0.4 мл, 0.6 мл же 1.0 мл эритинди I типтеги айнек шприцте, болот ийнеси бар, резина капкакча менен жабылган, ПТФЭ жабуусу бар бромбутил резинадан турган шприцтин чектөөчү поршен босогосу бар.

1 шприцтен термофольгадан турган контурлуу уячалуу таңгакчага салынган.

1000 ЭБ/0.3 мл дозасы үчүн; 2000 ЭБ/0.6 мл; 4000 ЭБ/0.4 мл; 6000 ЭБ/0.6 мл; 10 000 ЭБ/1 мл ден салынган 1 же 6 контурлуу уячалуу таңгакчалар мамлекеттик жана орус тилиндеги медицинада колдонуу боюнча нускамалар менен бирге картон кутуга салынган. 40 000 ЭБ/1 мл дозасы үчүн 1 же 4 контурлуу уячалуу таңгакчалар мамлекеттик жана орус тилиндеги медицинада колдонуу боюнча нускамалар менен бирге картон кутуга салынган.

Сактоо шарты

2 °C ден 8 °C чейинки аба табында сактоо керек. Тоңдурууга болбойт.

Өзүнүн таңгакчасында жарыктан корголгон жерде сактоо керек.

Балдар жетпеген жерде сактоо керек.

Сактоо мөөнөтү

30 ай.

Жарактуулук мөөнөтү бүткөндөн кийин колдонууга болбойт.

Дарыканадан чыгаруу шарты

Рецепт боюнча.

Өндүрүүчү/таңгактоочу

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

Келишим милдеттенмеси боюнча STADA Arzneimittel AG, Германия.

Каттоо күбөлүгүнүн ээси

АК «Химфарм», Республика Казакстан.

Дары каражаттын (өндүрүмдүн) сапаты боюнча Казакстан Республикасынын аймагында кардарлардан арыз-доолорду кабыл алуучу мекеменин дареги, аталышы жана байланыш маалыматтары

«Химфарм» АК, Шымкент шаары, Казакстан Республикасы,

Рашидова көчөсү, 81

Телефон номери +7 7252 (561342)

Факстын номери +7 7252 (561342)

Электрондук дареги infomed@santo.kz

Казакстан Республикасынын аймагында дары каражаттын коопсуздугу боюнча каттоодон кийинки байкоого жоопкерчилик алган уюмдун дареги, аталышы жана байланыш маалыматтары

«Химфарм» АК, Казакстан Республикасы, Шымкент ш., Рашидова көчөсү 81.

Телефон номери +7 7252 (561342)

Факстын номери +7 7252 (561342)

Электрондук дареги infomed@santo.kz