Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2017 жылғы “19” қаңтар
№ N006097; N006098
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық
Эпрекс

Саудалық атауы
Эпрекс

Халықаралық патенттелмеген атауы
Эпоэтин альфа

Дәрілік түрі
Вена ішіне және тері астына енгізуге арналған 2000 ХБ/0,5 мл, 40000 ХБ/1 мл ерітінді

Құрамы
Бір шприцтің ішінде
белсенді зат - 2000 ХБ (16.8 мкг) немесе
40000 ХБ (336 мкг) эпоэтин альфа
қосымша заттар: натрий хлориді, натрий дигидрофосфаты дигидраты, натрий гидрофосфаты дигидраты, глицин, полисорбат 80, инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы
Бөгде бөлшектерсіз мөлдір түссіз ерітінді

Фармакотерапиялық тобы
Қан түзуге және қанға ықпалын тигізетін препараттар. Гемопоэздің басқа да стимуляторлары. Эритропоэтин
АТХ коды В03ХА01

Фармакологиялық қасиеттері
Фармакокинетикасы
Сіңірілуі
Тері астына енгізуден соң қан плазмасындағы препарат концентрациясы

дозаны қолданудан кейінгі 12-ден 18 сағатқа дейінгі аралықта ең жоғары шегіне жетеді.
Көп рет апта сайын тері астына 600 ХБ/кг енгізуден соң препараттың жиналып қалуы байқалған жоқ.
Эпоэтин альфа препаратының теріастылық инъекциясының абсолютті биожетімділігі дені сау еріктілерде шамамен 20% құрады.
Таралуы
Дені сау еріктілерде вена ішіне 50 және 100 ХБ/кг енгізгеннен кейін орташа таралу көлемі 49,3 мл/кг құрайды. Бүйрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерге эпоэтин альфа препаратын вена ішіне енгізгеннен кейін таралу көлемі, сәйкесінше, бір реттік (12 ХБ/кг) дозадан кейін 57-107 мл/кг аралығында ауытқыды, көп реттік (48-192 ХБ/кг) дозалаудан кейін 42-64 мл/кг дейін ауытқыды. Осылайша, таралу көлемі плазма кеңістігінен біршама жоғары болды.
Шығарылуы
Дені сау еріктілерде көп реттік венаішілік енгізуден кейін жартылай шығарылу кезеңі 4 сағатқа жуықты құрайды.
Дені сау еріктілерде теріастылық енгізуден кейін жартылай шығарылу кезеңі шамамен 24 сағатты құрайды.
Дені сау еріктілерге аптасына 3 рет 150 ХБ/кг және екі аптада бір рет 40000 ХБ енгізгенде орташа CL/F, сәйкесінше, 31,2 және 12,6 мл / сағ./кг құрайды. Анемиясы бар онкологиялық науқастарға аптасына 3 рет 150 ХБ/кг және екі аптада бір рет 40000 ХБ енгізгенде орташа CL / F, сәйкесінше, 45,8 және 11.3 мл/сағ./кг құрайды. Аптасына бір рет 40000 ХБ және аптасына 3 рет 150 ХБ/кг дозаны тері астына енгізуден кейін циклдік CL / F мәні дені сау еріктілермен салыстырғанда, химиотерапия қабылдап жүрген, анемиясы және онкологиялық аурулары бар субъектілердің көбісінде төмен болды.
Дозаға байланыстылығы/дозаға байланыссыздығы
Дені сау еріктілерде, дозаның сарысудағы эпоэтин альфа концентрациясының пропорциональді түрде артуы вена ішіне аптасына 3 рет 150 және 300 ХБ/кг енгізуден кейін байқалды. 300-ден бастап 2400 ХБ/кг дейінгі дозаны теріастылық енгізу орташа Cmax пен доза арасында және орташа AUC пен доза арасында дозаға байланысты тәуелділікке әкелді. Дені сау еріктілерде жуық клиренс пен доза арасында кері байланыс байқалды.
Дозалау аралықтарын арттыруды зерттейтін (аптасына бір рет 40000 ХБ және аптасына екі рет 80000, 100000 және 120000 ХБ) зерттеулерде дозаға байланысты, бірақ тепе-тең жағдайда орташа C_{max} мен доза арасында, және орташа AUC пен доза арасында дозаға байланысты емес пропорциональді тәуелділік байқалды.
ФК/ФД арақатынасы
Эпоэтин альфа гематологиялық көрсеткіштерге дозаға тәуелді әсер береді, ол енгізу тәсіліне байланысты.
Балалар

Бүйрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі бар педиатриялық пациенттерде эпоэтин альфа препаратын көп реттік венаішілік енгізуден кейін жартылай шығарылу кезеңі шамамен 6,2-дан 8,7 сағатқа дейінді құрайды. Балаларда және жасөспірімдерде эпоэтин альфа препаратының фармакокинетикалық бейіні ересектердегі осындайға ұқсас болады.
Нәрестелердегі фармакокинетикалық деректер шектеулі.
Туу кезіндегі дене салмағы өте төмен 7 шала туған нәрестеге және 10 дені сау ересек еріктіге зерттеу эритропоэтинді вена ішіне енгізгенде ересектерге қарағанда шала туған нәрестелерде таралу көлемі шамамен 1,5 еседен 2 есеге дейін жоғарылағанын растайды, сондай-ақ клиренс дені сау ересектермен салыстырғанда шала туған нәрестелерде шамамен 3 есе жоғары болды.
Бүйрек жеткіліксіздігі
Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде венаішілік енгізілетін эпоэтин альфа препаратының жартылай шығарылу кезеңі, дені сау еріктілермен салыстырғанда, 5 сағатқа дейін артады.
Фармакодинамикасы
Эпрекс - бұл бірегей иммунобиологиялық препарат.
Әсер ету механизмі
Эритропоэтин гипоксияға жауап ретінде ең алдымен бүйрек арқылы өндіріліп шығатын гликопротеин гормоны және эритроциттердің түзілуінің негізгі реттеушісі болып табылады. Эритропоэтин эритроидтардың барлық даму кезеңдеріне қатысады, және эритроидтық ізашар деңгейінде негізгі әсер береді. Эритропоэтин жасуша беткейінің рецепторларымен байланысады, апоптозға кедергі жасайтын сигналдардың берілу жолын белсенді етеді және эритроидтық жасушалардың пролиферациясын стимуляциялайды. Қытай атжалманының аналық жасушаларынан жасалатын адамның рекомбинантты эритропоэтинінде (эпоэтин альфа) несептегі адамның эритропоэтиніне ұқсас біріздіділікпен 165 амин қышқылы бар; олардың 2-уі функциональді талдау барысында анық байқалмады. Эритропоэтиннің болжамды молекулалық массасы 32000-нан 40000 дальтонға дейінді құрайды.
Эритропоэтин ең алдымен эритроциттердің өндірілуін стимуляциялайтын өсу факторы болып табылады. Эритропоэтиннің рецепторлары әртүрлі ісік жасушаларының бетінде экспрессиялануы мүмкін.
Фармакодинамикалық әсерлері
Дені сау еріктілер
Эпоэтин альфаның бір реттік (20000 - 160000 ХБ тері астына) дозасынан кейін, зерттелетін мына фармакодинамикалық маркерлер: ретикулоциттер, эритроциттер және гемоглобин арасынан дозаға байланысты жауап байқалды. Ретикулоциттер пайызы өзгерген кезде ең жоғары шегімен және бастапқы деңгейіне оралуымен білінетін концентрация – уақыт бейіні байқалды. Азырақ білінетін бейін эритроциттерде және гемоглобинде байқалды. Барлық фармакодинамикалық маркерлер дозаға байланысты

ретпен жоғарылады және ең жоғары доза деңгейінде ең жоғары баға беруге жетті.
Әрі қарайғы фармакодинамикалық зерттеулер, аптасына 3 рет 150 ХБ/кг дозамен салыстырғанда, аптасына бір рет 40000 ХБ енгізуді зерттеді. Концентрация–уақыт бейініндегі айырмашылыққа қарамастан, фармакодинамикалық жауап (ретикулоциттер, гемоглобин, эритроциттер пайызының және эритроциттердің жалпы мөлшерінің өзгеруі ретінде өлшенеді) осы режимдер арасында ұқсас болды. Қосымша зерттеулерде эпоэтин альфа препаратының аптасына бір рет 40000 ХБ дозасы астына енгізілетін 2 аптада бір рет тері 80000-нан 120000 ХБ дейінгі дозалармен салыстырылды. Дені сау еріктілердегі фармакодинамикалық зерттеулер нәтижелері бойынша, аптасына бір рет 40000 ХБ дозалау режимі екі аптада бір рет енгізуге қарағанда, аптасына бір рет және екі аптада бір рет енгізгенде ретикулоциттерді өндіруге ұқсас болғанына қарамастан, эритроциттерді өндіру үшін өте тиімді болып табылды.
Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі
Эпоэтин альфа СБЖ-мен анемиясы бар, соның ішінде диализде жүрген және диализге дейін пациенттердегі эритропоэзді стимуляциялайды. Эпоэтин альфа препаратына жауаптың алғашқы белгісі ретикулоциттердің 10 күн ішінде артуы, әрі қарай эритроциттердің, гемоглобиннің және гематокриттің, әдеттегідей, 2-ден бастап 6 аптаға дейінгі шекте көбеюі болып табылады. Гемоглобинге жауап пациентке байланысты және темірдің қорына және қатар жүретін медициналық жағдайлардың бар-жоқтығына байланысты болуы мүмкін.
Химиотерапия әсерінен туындаған анемия
Химиотерапия қабылдап жүрген, анемиясы бар онкологиялық пациенттерге аптасына 3 рет немесе аптасына бір рет енгізілетін эпоэтин альфа емдеудің алғашқы айынан кейін гемоглобинді арттырады және құю қажеттілігін азайтады.
Емдеу режимі салыстырылатын зерттеуде: дені сау субъектілерде және анемиясы бар онкологиялық пациенттерде аптасына 3 рет 150 ХБ/кг және аптасына бір рет 40000 ХБ дозада ретикулоциттердің, гемоглобиннің пайызындағы және эритроциттердің жалпы мөлшеріндегі өзгерулердің уақытша бейіндері дені сау субъектілерде және анемиясы бар онкологиялық пациенттерде дозалаудың екі режимі арасында ұқсас болды. Дені сау еріктілерде және анемиясы бар онкологиялық пациенттерде тиісті фармакодинамикалық параметрлердің AUC мәні аптасына 3 рет 150 ХБ/кг және аптасына бір рет 40000 ХБ дозалау режимдері арасында ұқсас болды.
Операция алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасына қатысатын ересек пациенттер
Жоспарлы операция тағайындалған ересек пациенттерде эпоэтин альфа аутологиялық қан мөлшерін арттыру, сондай-ақ гемоглобиннің төмендеуін шектеу мақсатында эритроциттердің өндірілуін стимуляциялайды, және операциядан кейін қанға толық қажеттілік бар деп күтілмейді. Өте үлкен әсерлер гемоглобині төмен (≤ 13 г/дл) пациенттерде байқалады.

Жоспарлы ауқымды ортопедиялық операция тағайындалған ересек пациенттерді емдеу

Жоспарлы ауқымды ортопедиялық операция тағайындалған, гемоглобиннің бастапқы деңгейі > 10 ≤ 13 г/дл дейін болған пациенттерде эпоэтин альфа аллогендік құйылулар алу қаупін азайтады және эритроциттердің қалпына келуін (гемоглобиннің, гематокриттің және ретикулоциттердің жоғары деңгейлерін) жылдамдатады.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі

Эпоэтин альфа анемиясы және СБЖ бар, соның ішінде гемодиализде жүрген ересек пациенттерде және диализге дейінгі пациенттерде анемияны емдеу үшін және 30-дан 36%-ға дейінгі ауқымда мақсаттық концентрациялар шегінде гематокритті демеу үшін жүргізілген клиникалық сынақтарда зерттелді.

Клиникалық сынақтарда бастапқы дозасы аптасына үш рет 50-ден 150 ХБ/г дейін болғанда барлық пациенттердің 95%-ға жуығында гематокриттің клиникалық тұрғыдан маңызды артатыны білінді. Шамамен екі ай емделгеннен кейін барлық пациенттерге қан құю мүлдем қажет болған жоқ. Мақсаттық гематокритке қол жеткізгеннен кейін демеуші доза әр адамға жекелей таңдап алынды.

Диализдегі ересек пациенттерге жүргізілген ірі үш клиникалық зерттеуде 30-дан 36%-ға дейінгі гематокритті демеу үшін қажетті орташа доза аптасына 3 рет шамамен 75 ХБ/кг құрады.

Гемолизде жүрген, СБЖ бар пациенттерге жүргізілген салыстырмалы жасырын, плацебо бақыланатын, көп орталықтық зерттеулерде алты ай емдеуден кейін шаршауды, физикалық симптомдарды, қарым-қатынас пен депрессияны (Бүйрек ауруы бойынша сауалнама) өлшегенде, плацебо тобымен салыстырғанда, эпоэтин альфа қабылдаған пациенттерде өмір сүру сапасы клиникалық және статистикалық тұрғыдан жақсарды. Эпоэтин альфа қабылдаған топтағы пациенттер сондай-ақ ашық қосымша зерттеулерге де қамтылды, ол қосымша 12 ай бойы өмір сүру сапасының жақсарғанын көрсетті.

Диализде жүрмеген, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар ересек пациенттер

Эпоэтин альфа қабылдамаған, диализде жүрген СБЖ бар пациенттерге жүргізілген клиникалық сынақтарда емдеудің орташа ұзақтығы дерлік бес айды құрады. Бұл пациенттер эпоэтин альфа еміне диализде жүрген пациенттердегіде байқалғанға ұқсас жауап берді. Диализде жүрмеген, СБЖ бар пациенттерде эпоэтин альфа препаратын вена ішіне немесе тері астына енгізген кезде гематокриттің дозаға байланысты және тұрақты жоғарылағанын көрсетті. Гематокриттің осыған ұқсас өсу қарқындары эпоэтин альфа препаратын екі тәсілмен енгізген кезде де байқалды. Бұдан басқа, эпоэтин альфа препаратының 75-дан 150 ХБ/кг дейінгі дозалары алты ай бойы гематокритті 36-дан 38%-ға дейін демеді.

Эпрекс препаратының дозалар аралығы ұзартылған 2 зерттеуінде (аптасына 3 рет, аптасына бір рет, 2 аптада бір рет және 4 аптада бір рет) кейбір пациенттерде дозалар аралығын арттырудан гемоглобиннің талапқа сай деңгейі сақталған жоқ және гемоглобин деңгейінің негізінде хаттамадан шығарылу критерийлеріне жетті (аптасына бір рет 0%, 2 аптада бір рет 3,7%, 4 аптада бір рет 3,3%).

Рандомизацияланған проспективті зерттеу (CHOIR) диализден өтпеген, бүйрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі және анемиясы бар 1432 пациентке баға берді. Пациенттер гемоглобиннің мақсаттық демеуші деңгейін 13,5 г/дл (гемоглобин концентрациясының ұсынылған деңгейінен жоғары) немесе 11,3 г/дл жеткізгенге дейін эпоэтин альфа препаратымен емдеуге бөлінді. Гемоглобин деңгейі төмен (салыстырмалы қауіп [СҚ] 1,3, 95% СА: 1,0, 1,7, p = 0,03) топтағы 717 пациенттің 97-сімен (14%) салыстырғанда, гемоглобин деңгейі өте жоғары топтағы 715 пациенттің 125 (18%) арасында негізгі жүрек-қантамыр асқынулары (өлім, миокард инфарктісі, инсульт немесе жүрек функциясының жеткіліксіздігі салдарынан госпитализациялау) тіркелді.

Эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттардың клиникалық зерттеулерін кеңейтілген ретроспективті түрде талдау бүйрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі бар (диализде жүрген, диализде жүрмеген, қант диабетіне шалдыққан және қант диабетіне шалдықпаған пациенттерде) пациенттерде жүргізілді. Диабеттің бар/жоғына немесе диализ статусына тәуелсіз, эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттардың өте жоғары жинақталған дозаларымен байланысты өлімнің, жүрек-қантамырлық және цереброваскулярлық бұзылыстардың барлық себептері үшін болжамды қауіптің жоғарылау үрдісі байқалады.

Химиотерапия әсерінен туындаған анемиясы бар пациенттерді емдеу

Эпоэтин альфа клиникалық сынақтарда лимфоидты және қомақты ісіктермен бірге анемиясы бар ересек пациенттерде және химиотерапияның әртүрлі режимдерін, соның ішінде құрамында платинасы бар немесе онсыз препараттарды қабылдап жүрген пациенттерде зерттелді. Осы сынақтарда аптасына 3 рет және аптасына бір рет енгізілген эпоэтин альфа анемиясы бар онкологиялық пациенттерде гемоглобиннің жоғарылайтынын және емдеудің алғашқы айынан кейін құю қажеттілігінің азаятынын көрсетті. Кейбір зерттеулерде салыстырмалы жасырын фазадан кейін ашық фаза жүргізілді, мұндай кезде барлық пациенттер эпоэтин альфа қабылдады және мұның әсерінің сақталғаны байқалды.

Қолда бар деректер гематологиялық қатерлі жаңа түзілімдері және қомақты ісіктері бар пациенттердің эпоэтин альфа препаратымен емдеуге сүйек кемігінің ісігі инфильтрациялы немесе онсыз болатын пациентерге баламалы жауап беретіндігін айғақтайды. Химиотерапия зерттеулерінде эпоэтин альфа және плацебо қабылдаған топтарда химиотерапияның салыстырмалы қарқындылығы эпоэтин альфа және плацебо қабылдаған пациенттерде нейтрофилдер уақыты қисығы астындағы ауданның бірдей

болатындығын көрсетті, сондай-ақ эпоэтин альфа және плацебо қабылдаған топтағы пациентердің үлесіне ұқсас нейтрофилдердің абсолютті саны 1000 және 500 жасуша / мкл дейін төмендеді.
Платинасыз химиотерапия қабылдап жүрген, анемиясы және миелоидтық емес әртүрлі ісіктері бар 375 пациентке жүргізілген проспективті, рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо бақыланатын зерттеулерде келесі аспаптар және шкалалар: обырды емдеу әсерінен туындаған анемияны функциональді баға беретін жалпы шкала (FACT-An), шаршау шкаласы FACT-An, обырға баға берудің дозаға байланысты ұқсас шкаласы (CLAS) жәрдемімен өлшенген анемиямен байланысты зардаптардың (мысалы, шаршағыштық, энергияның төмендеуі және белсенділіктің нашарлауы) едәуір азайғаны байқалды. Кіші, рандомизацияланған, плацебо бақыланатын басқа екі зерттеу, сәйкесінше, EORTC- QLQ-C30 немесе CLAS шкаласы бойынша, өмір сүру сапасы параметрлерінің елеулі жақсаруын көрсете алмады.
Жалпы саны 2833 пациентің қатысуымен жүргізілген бақыланатын бес ірі зерттеуде өміршеңдік және ісіктердің өршуі қарастырылды, олардың төртеуі салыстырмалы жасырын плацебо бақыланатын зерттеу, ал біреуі ашық зерттеу болды. Зерттеулерге химиотерапия қабылдаған пациенттер (екі зерттеу) немесе эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттар тағайындалмаған пациенттер популяциясы: химиотерапия қабылдамаған, анемиясы бар онкопациенттер, және сәуле терапиясын қабылдап жүрген, бас және мойын обыры бар пациенттер қамтылды. Екі зерттеуде де гемоглобиннің тиімді деңгейі > 13 г/дл құрады; қалған зерттеулерде 12-ден 14 г/дл дейінді құрады. Ашық зерттеуде рекомбинатты адам эритропоэтинін қабылдаған пациенттер мен бақыланатын пациенттер арасында жалпы өміршеңдікте айырмашылықтар байқалған жоқ. Плацебо бақыланатын төрт зерттеуде жалпы өміршеңдік үшін қауіптерге қатысы, бақыланатын пациенттердің пайдасына тиесілі, 1,25 және 2,47 арасында ауытқыды. Бұл зерттеулер рекомбинантты адам эритропоэтинін қабылдаған, кең таралған обырдың әртүрімен байланысты анемиясы бар пациенттерде, бақыланатын топпен салыстырғанда, өлімнің бірізді түсініксіз статистикалық тұрғыдан маңызды жоғарылауын көрсетті. Жалпы алғанда, зерттеулерде өміршеңдік нәтижелері рекомбинантты адам эритропоэтинін қабылдап жүрген топ пен бақыланатын топ арасында тромбоздардың және тиісті асқынулардың дамуы жиілігіндегі айырмашылықтарды қанағаттанарлықтай етіп түсіндіре алмады.
Пациент деңгейінде деректерді талдау бірнеше эпоэтиннің қатысуымен жүргізілген бақыланатын клиникалық 53 зерттеуге қатыстырылған, обыры бар (химио-, сәуле-, химио/сәуле- немесе терапияның болмауы) 13 900-ден астам науқастың қатысуымен жүргізілді. Жалпы өміршеңдік деректерін мета – талдау бақыланатын топтың пайдасына 1,06 тең қауіптер қатынасының (95% СА: 1,00, 1,12; 53 зерттеу және 13 933 пациент) дәл бағасын көрсетті, химиотерапия қабылдап жүрген, обыры бар науқастар үшін өміршеңдік қаупінің қатынасы жалпы алғанда 1,04 құрады (95% СА:

0,97, 1,11; 38 зерттеу және 10441 пациент). Мета – талдаулар рекомбинантты адам эритропоэтинін қабылдап жүрген, обыры бар науқастарда тромбоэмболиялық асқынулардың едәуір жоғары салыстырмалы қаупін тең дәрежеде көрсетеді.

Көп орталықты ашық рандомизацияланған анемиясы және химиотерапияның бірінші немесе екінші линиясын қабылдаған сүт безінің метастаздық обыры бар 2098 әйелдің қатысуымен жүргізілген.

Бұл эпоэтин альфа препаратын тек стандартты еммен салыстырғанда стандартты еммен біріктіргенде 15% ісік өршуінің немесе өлімнің жоғарылау қаупін 15%-ын жоюға бағытталған зерттеу. Аурудың өршуі туралы зерттеушінің бағалауы бойынша өршусіз (PFS) өміршеңдік медианасы әрбір топта 7,4 айды құрады (1,04 95% ДИ: 0.99, 1.20), бұл зерттеу объективті болмағанын көрсетеді. Зерттеу көрсеткіштерін тіркеу аяқталған уақытта 1 337 өлім тіркелген. Стандартты еммен біріктірілген эпоэтин альфа тобында жалпы өміршеңдік медианасы 17,2 ай болды, 17,4 ай тек стандартты ем тобымен салыстырғанда (қатысты қаупі [ОР] 1.06, 95% ДИ: 0.95, 1.18). Едәуір төмен пациенттерге стандартты еммен біріктірілген эпоэтин альфа тобында эритроциттер құю талап етілді (5,8%, 11,4%-бен салыстырғанда); алайда пациенттердің біршама көбінде стандартты еммен біріктірілген эпоэтин альфа тобында тромбоздық қантамырлық асқынулар болды (2,8%, 1,4% салыстырғанда).

Алдын ала аутологиялық қан алу бағдарламасы

Ауқымды жоспарлы ортопедиялық операция тағайындалған, гематокриті төмен (≤ 39% және темір тапшылығы салдарынан болатын анемия жоқ болғанда) пациенттерде аутологиялық қан алуды жеңілдету үшін эпоэтин альфа препаратының әсеріне 204 пациент арасында жүргізілген салыстырмалы жасырын, плацебо бақыланатын зерттеулерде, және 55 пациент арасында жүргізілген бір жасырын плацебо бақыланатын зерттеуде баға берілді.

Салыстырмалы жасырын зерттеулерде пациенттер эпоэтин альфа препаратын вена ішіне 3 апта бойы әрбір 3-тен 4 күнге дейін күніне бір рет (барлығы 6 доза) 600 ХБ/ кг дозада немесе плацебо қабылдады. Орта есеппен, эпоэтин альфа қабылдаған пациенттерде, плацебо (3,0 бірлік) қабылдаған пациенттерге қарағанда, едәуір көбірек қан бірлігі (4,5 бірлік) алынды.

Салыстырмалы жасырын бір зерттеуде пациентер эпоэтин альфа препаратын вена ішіне 3 апта бойы әрбір 3-тен 4 күнге дейін күніне бір рет (барлығы 6 доза) 300 ХБ/кг немесе 600 ХБ/кг дозада немесе плацебо қабылдады. Эпоэтин альфа қабылдаған пациенттерде, плацебо (2,9 бірлік) қабылдаған пациенттерге қарағанда, едәуір көбірек қан бірлігі (эпоэтин альфа 300 ХБ/кг = 4,4 бірлік; эпоэтин альфа 600 ХБ/кг = 4,7 бірлік) алынды.

Эпоэтин альфа препаратымен емдеу аллогендік қанның әсер ету қаупін, эпоэтин альфа қабылдамаған пациенттермен салыстырғанда, 50%-ға төмендетеді.

Ауқымды жоспарлы ортопедиялық операция

Аллогендік қан құюға төзімділігіне эпоэтин альфа (300 ХБ/кг немесе 100 ХБ/кг) препаратының әсеріне плацебо-бақыланатын салыстырмалы жасырын клиникалық зерттеуде санына немесе тізесіне ортопедиялық операция тағайындалған, темір тапшылығынсыз ересек пациенттерде баға берілді. Эпоэтин альфа препараты 10 күн бойы операцияға дейін, операция жасалатын күні және операциядан кейін төрт күн бойы тері астына енгізілді. Пациенттер гемоглобиннің бастапқы ($\leq$ 10 г/дл,> 10 $\leq$ 13 г/дл және > 13 г/дл) деңгейіне сәйкес бөлінді.

Эпоэтин альфа 300 ХБ/кг гемоглобиннің бастапқы деңгейі > 10-нан $\leq$ 13 г/дл дейін болатын пациенттерде аллогендік қанды трансфузиялау қажеттілігін едәуір төмендетеді. Эпоэтин альфа препаратын 300 ХБ/кг дозада қабылдаған пациенттердің он алты пайызы, эпоэтин альфа препаратын 100 ХБ/кг дозада қабылдаған пациенттердің 23%-ы және плацебо қабылдаған пациенттердің 45%-ы қан құюды қажет етті.

Санына немесе тізесіне ауқымды ортопедиялық операция тағайындалған, гемоглобиннің бастапқы деңгейі $\geq$ 10-нан $\leq$ 13 г/дл дейін, темір тапшылығынсыз ересек субъектілердің қатарласқан топтарын ашық зерттеу тері астына 10 күн бойы күн сайын операцияға дейін, операция жасалатын күні және операциядан кейін төрт күн бойы енгізілетін 300 ХБ/кг эпоэтин альфа препаратын тәулігіне бір рет 3 апта бойы операцияға дейін және операция жасалатын күні тері астына енгізілетін 600 ХБ/кг доза эпоэтин альфа препаратымен салыстыру үшін жүргізілді.

Препаратты операцияға дейін қабылдаған пациенттердің арасында гемоглобиннің орташа артуы аптасына 600 ХБ/кг (1,44 г / л) доза тобында күніне 300 ХБ/кг (0,73 г/дл) доза тобындағы мәнінен екі есе жоғары болды. Емдеудің екі тобындағы гемоглобиннің орташа деңгейі операциядан кейінгі бүкіл кезең бойы ұқсас болды.

Емдеудің екі тобында да эритропоэздік жауап қан құю жиілігінің ұқсастығын көрсетті (апта сайын 600 ХБ/кг тобында 16% және күн сайын 300 ХБ/кг тобында 20%).

Балалар

Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі

Эпоэтин альфа дозалардың ашық ауқымымен ашық, рандомизацияланбаған 52 апталық клиникалық зерттеуде гемодиализден өтіп жүрген, СБЖ бар педиатриялық пациенттерде бағаланды. Зерттеуге енгізілген пациенттердің орташа жасы 11,6 жасты құрады (ауқымы 0,5-тен 20,1 жасқа дейін).

Эпоэтин альфа препаратын диализден кейін вена ішіне 2 немесе 3 қабылдауға аптасына 75 ХБ/кг дозасы енгізілді, гемоглобинді айына 1 г/дл жеткізу үшін 4 апта аралықпен аптасына 75 ХБ/кг (аптасына ең көп дегенде 300 ХБ/кг дейін) арттырды. Гемоглобин концентрациясының қажет етілетін ауқымы 9,6-дан 11,2 г/дл құрады. Пациенттердің 81%-ында гемоглобин мақсаттық деңгейіне жеткізілді. Мақсаттық деңгейге жеткізілгенге дейінгі уақыт медианасы 11 аптаны құрады, орташа дозасы

аптасына 150 ХБ/кг. Мақсаттық деңгейге жеткен пациенттердің 90%-ы препаратты аптасына 3 рет қабылдады. 52 аптадан кейін, пациенттердің 57%-ы аптасына 200 ХБ/кг орташа дозаны қабылдай отырып, зерттеуге қалдырылды.

Препаратты балалардың тері астына енгізу бойынша клиникалық деректер шектеулі 5 кіші ашық, бақыланбайтын зерттеуде (пациенттер саны 9-дан 22 дейін ауытқыды, жалпы n=72), эпоэтин альфаны балаларға бастапқы дозаларда енгізді аптасына 100 ХБ/кг аптасына 150 ХБ/кг дозаның аптасына 300 ХБ/кг ұлғаю мүмкіндігімен. Бұл зерттеулерде пациенттердің көпшілігі диализ алдылық (n=44), 27 пациент перитонеальді диализде және 2-і 4 айдан 17 жасқа дейін гемодиализде болды. Жалпы, бұл зерттеулерде әдістемелік шектеулер бар, бірақ емдеу гемоглобин деңгейінің жоғарылауына оң үрдіс белгіленген. Күтілмеген жағымсыз реакциялар туралы хабарланбады («Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімін қар.).

Химиотерапиядан туындаған анемия

Эпоэтин альфа 600 ХБ/кг (аптасына бір рет вена ішіне немесе тері астына енгізеді) рандомизацияланған, қосарлы жасырын, плацебо-бақыланатын, 16-апталық зерттеуде және балалардың түрлі миелоидты емес қатерлі жаңа түзілімдерін емдеу үшін миелосупрессиялық химиотерапия қабылдайтын анемиясы бар балаларда рандомизацияланған, бақыланатын, ашық, 20-апталық зерттеуде зерттелген.

Эпоэтин альфамен ем алып жатқан пациенттерде 16-апталық зерттеуде (n=222) бала пациенттерде өмір сапасын бағалау кезінде немесе ісік шкаласында пациенттердің жауабында да, пациенттердің ата-анасының жауабында да плацебомен салыстырғанда (тиімділіктің негізгі көрсеткіші) пациенттерге статистикалық тұрғыдан елеулі ықпал болмады. Оған қоса, эритроциттік массаны керек ететін пациенттер үлесі мен эпоэтин альфа және плацебо тобы арасында ешқандай статистикалық айырмашылық болмады.

20-апталық зерттеуде (n=225) тиімділіктің негізгі көрсеткішінде, яғни 28-ші күннен кейін эритроциттерді құю талап етілген пациенттердің үлесіне (эпоэтин альфа тобының 62% пациенттері стандартты емдегі 69% пациенттермен салыстырғанда) ешқандай елеулі айырмашылық байқалмады.

Қолданылуы

- гемодиализдегі 1-ден 18 жасқа дейінгі балаларда және ересектерде және перитонеальді диализдегі ересектерде созылмалы бүйрек жеткіліксіздігімен байланысты (СБЖ) симптоматикалық анемияда
- диализсіз бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар ересек пациенттерде клиникалық симптомдармен қатар жүретін ауырлығы ауыр дәрежедегі анемияда
- химиотерапия қабылдап жүрген немесе пациенттің жалпы статусына (мысалы, жүрек-қантамыр статусы, химиотерапияның бас кезінде қатар жүретін анемия) баға беруге сай трансфузия қаупі бар топтағы, ауқымды

ісіктері, қатерлі лимфомасы немесе көптеген миеломасы бар ересек пациенттерде анемияны емдеу және гемотрансфузиялар қажеттілігін азайту үшін
- операция алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасы шегінде үлкен көлемде (әйелдер үшін 4 немесе одан көбірек бірлікте немесе еркектер үшін 5 немесе одан көбірек бірлікте) қан құюды қажет ететін ауқымды хирургиялық араласым алдында қанға қол жетпеген немесе қанды сақтау шаралары жеткіліксіз болған жағдайда, ауырлығы орташа дәрежедегі (Hb 10-13 г/дл [6,2 – 8,1 ммоль/л] темір тапшылығынсыз) анемиясы бар ересек пациенттерге жасалатын ауқымды жоспарлы хирургиялық араласым алдында
- аллогендік гемотрансфузияға қажеттілікті азайту және эритропоэздің қалпына келуін жеңілдету үшін, темір тапшылығынсыз анемиясы бар ересек пациенттерде ауқымды жоспарлы ортопедиялық операцияны жүргізер алдында. Операция алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасына қатыспайтын және орташа қан жоғалту (900–1800 мл) күтілетін, ауырлығы орташа дәрежедегі анемиясы (гемоглобин деңгейі 10-13 г/дл) бар пациенттерге қолдану шектеулі.

Қолдану тәсілі және дозалары
Эпоэтин альфа препаратымен емдеуді бастар алдында, сондай-ақ оның дозасын арттыру жөнінде шешім қабылдағанда анемияның басқа да себептеріне (темірдің, фолий қышқылының немесе B_{12} витаминінің тапшылығы, алюминиймен уыттану, инфекция немесе қабыну, қан жоғалту, гемолиз және генезі әр алуан сүйек кемігі фиброзы) баға берген және емдеген жөн. Эпоэтин альфа препаратына оңтайлы жауапқа қол жеткізу үшін темірдің талапқа сай қорын, қажет болғанда, құрамында темір бар препараттарды қосымша қабылдауды қамтамасыз еткен жөн.
Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар ересек пациенттердегі симптоматикалық анемияны емдеу
Анемия симптомдары жән оның салдарлары жасқа, жынысқа және қатар жүретін ауруларға байланысты ауытқып отыруы мүмкін; дәрігер аурудың клиникалық ағымына және пациенттің жағдайына баға беруі қажет. Гемоглобиннің қол жеткізілуі тиіс концентрациясы 10-нан бастап 12 г/дл дейінді (6,2-7,5 ммоль/л) құрауы тиіс.
Эпрекс гемоглобинді 12 г/дл-ден көп емеске (7,5 ммоль/л) жоғарылату мақсатында енгізіледі. Төрт апта ішінде гемоглобин деңгейінің 2 г/дл-ден (1.25 ммоль/л) астамға жоғарылауына жол бермеген жөн. Мұндай жағдайда алдын ала қарастырылғандай, дозаны түзету қажет.
Пациенттер арасында құбылушылығы салдарынан уақыт өткен сайын гемоглобин қажетті деңгейден жоғары немесе төмен болатын пациент үшін гемоглобин мәндерінің жекелей ауытқушылығы байқалуы мүмкін. Гемоглобин деңгейлерінің құбылуын дозаны, гемоглобиннің 10 г/дл-ден (6.2 ммоль/л) бастап 12 г/дл (7.5 ммоль/л) дейінгі мақсаттық ауқымын ескере отырып, түзету арқылы реттеген жөн.

Гемоглобиннің 12 г/дл-ден (7.5 ммоль/л) асатын тұрақты деңгейіне жол бермеу керек.
Егер гемоглобин деңгейі айына 2 г/дл-ден (1.25 ммоль/л) астамға жоғарыласа, немесе егер гемоглобин деңгейі 12 г/дл-ден астамды (7.5 ммоль /л) құраса, Эпрекс препаратының дозасы 25%-ға төмендетілуі тиіс.
Егер гемоглобин деңгейі 13 г/дл-ден (8.1 ммоль/л) асып кетсе, ол 12 г/дл-ден (7.5 ммоль /л) төменге түскенге дейін, емдеуді тоқтатқан жөн, содан кейін Эпрекс препаратымен мұның алдындағыдан 25%-дан төмен дозада қайта жаңғыртқан жөн.
Гемоглобин концентрациясы 12 г/дл (7,5 ммоль/л) деңгейде сақталғанда, анемияны және оның симптомдарын талапқа сай бақылауды қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін Эпрекс препаратының бекітілген тиімді ең төмен дозасын қолдануға кепілдік беру үшін пациенттерді мұқият бақылау қажет.
Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде эритропоэзді стимуляциялайтын (erythropoiesis stimulating agents, ESA) дәрілік заттардың эскалациясында сақтық танытқан жөн. Эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттармен емдеуге гемоглобиннің жауабы жеткіліксіз пациенттерде басқа ықтимал себептерге қатысты мүмкіндікті және тексеру жүргізуді қарастыру керек («Айрықша нұсқаулар» және «Фармакологиялық қасиеттері» бөлімін қараңыз).
Эпрекс препаратымен емдеу екі фазаға бөлінеді – түзету фазасы және демеуші фаза.

Гемодиализде жүрген ересек пациенттер

Гемодиализде жүрген, венаға енгізуге үнемі жол ашық пациенттерде Эпрекс препаратын вена ішіне енгізген дұрыс.
Емдеу екі фазаға бөлінеді – анемияны түзету фазасы және демеуші фаза.
Анемияны түзету фазасында Эпрекс аптасына үш рет дене салмағының әр кг шаққанда 50 ХБ есебімен енгізіледі. Қажет болған кезде дозаны гемоглобин 10 г/дл-ден бастап 12 г/дл (6.2 ммоль/л - 7.5 ммоль/л) дейінгі оңтайлы деңгейге жеткізілгенше аптасына үш рет дене салмағының әр кг шаққанда 25 ХБ-ге арттыруға немесе төмендетуге болады (4 аптада бір реттен жиі емес).
Демеуші фазада ұсынылатын жалпы апталық доза 75-тен 300 ХБ/кг дейінді құрайды. Гемоглобинді қажет етілетін 10-нан бастап 12 г/дл (6.2-7.5 ммоль /л) дейінгі деңгейде демеу үшін, дозаға қажетті түзету жүргізген жөн.
Гемоглобиннің бастапқы деңгейі өте төмен (<6 г/дл немесе <3.75 ммоль /л) болған пациенттерде, бастапқы анемиясы ауыр дәрежеден азырақ (> 8 г/дл немесе > 5 ммоль /л) болған пациенттерге қарағанда, өте жоғары демеуші дозалар қажет болуы мүмкін.

Диализ қабылдамаған, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар ересек пациенттер

Веналық енгізу қиын болған кезде Эпрекс препаратын тері астына енгізуге болады.

Анемияны түзету фазасы Эпрекс препараты аптасына үш рет дене салмағының әр кг шаққанда 50 ХБ есебінен енгізіледі. Қажет болған кезде дозаны гемоглобин оңтайлы деңгейге жеткізілгенше аптасына үш рет дене салмағының әр кг шаққанда 25 ХБ-ге арттыруға болады (4 аптада бір реттен жиі емес)

Демеуші фазада Эпрекс аптасына 3 рет енгізіледі. Тері астына енгізу жағдайында Эпрекс аптасына 1 рет немесе екі аптада 1 рет енгізіледі.

Гемоглобиннің жеткізілуі тиіс концентрациясы 10-нан бастап 12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л) дейінді құрауы тиіс. Аралықтарды кеңейту дозаны арттыруды қажет етуі мүмкін.

Ең жоғары доза аптасына 3 рет 150 ХБ/кг дозадан, аптасына 1 рет 240 ХБ/кг (ең жоғарысы 20000 ХБ), әрбір 2 апта сайын 1 рет 480 ХБ/кг (ең жоғарысы 40000 ХБ) аспауы тиіс.

Перитонеальді диализде жүрген ересек пациенттер

Вена ішіне енгізу қиын болған кезде Эпрекс препаратын тері астына енгізуге болады.

Анемияны түзету фазасында препарат аптасына екі рет дене салмағының әр кг шаққанда 50 ХБ есебінен енгізіледі.

Демеуші фаза гемоглобиннің оңтайлы деңгейін демеу үшін әдеттегі доза аптасына екі рет тең 2 инъекция түрінде енгізілетін, дене салмағының әр кг шаққанда 25-50 ХБ құрайды.

Қажет болғанда гемоглобинді 10-нан бастап 12 г/дл (6.2-7.5 ммоль /л) дейінгі қажет етілетін деңгейде демеу үшін препарат дозасын түзеткен жөн.

Ересек пациенттерде химиотерапия әсерінен туындаған анемияны емдеу

Анемияның симптомдары және асқынулары жасқа, жынысқа және аурудың жалпы ауырлығына байланысты ауытқып отыруы мүмкін; дәрігер аурудың жекелей клиникалық барысына және пациенттің жағдайына баға беруі қажет.

Эпрекс препаратын анемиясы бар (гемоглобин концентрациясы ≤10 г/дл (6.2 ммоль /л)) пациенттерге енгізген жөн.

Бастапқы дозасы тері астына үш рет енгізілеін, дене салмағының әр кг шаққанда 150 ХБ құрауы тиіс.

Балама ретінде бастапқы доза тері астына енгізілетін аптасына бір рет 450 ХБ құрауы мүмкін.

Қажет болғанда гемоглобинді 10-нан бастап 12 г/дл (6.2-7.5 ммоль /л) дейінгі қажет етілетін деңгейде демеу үшін препарат дозасын түзеткен жөн.

Пациенттер арасында құбылушылығы салдарынан уақыт өткен сайын гемоглобин қажетті деңгейден жоғары немесе төмен болатын пациент үшін гемоглобин мәндерінің жекелей ауытқушылығы байқалуы мүмкін. Гемоглобин деңгейлерінің құбылуын дозаны, гемоглобиннің 10 г/дл-ден бастап 12 г/дл (6.2 ммоль/л-7.5 ммоль/л) дейінгі мақсаттық ауқымын ескере отырып, түзету жолымен реттеген жөн. Гемоглобиннің 12 г/дл-ден

(7.5 ммоль/л) асатын тұрақты деңгейіне жол бермеу керек; гемоглобиннің деңгейі 12 г/дл-ден (7.5 ммоль /л) асып кеткен жағдайда дозаны тиісінше түзету жөніндегі нұсқау төменде берілген.

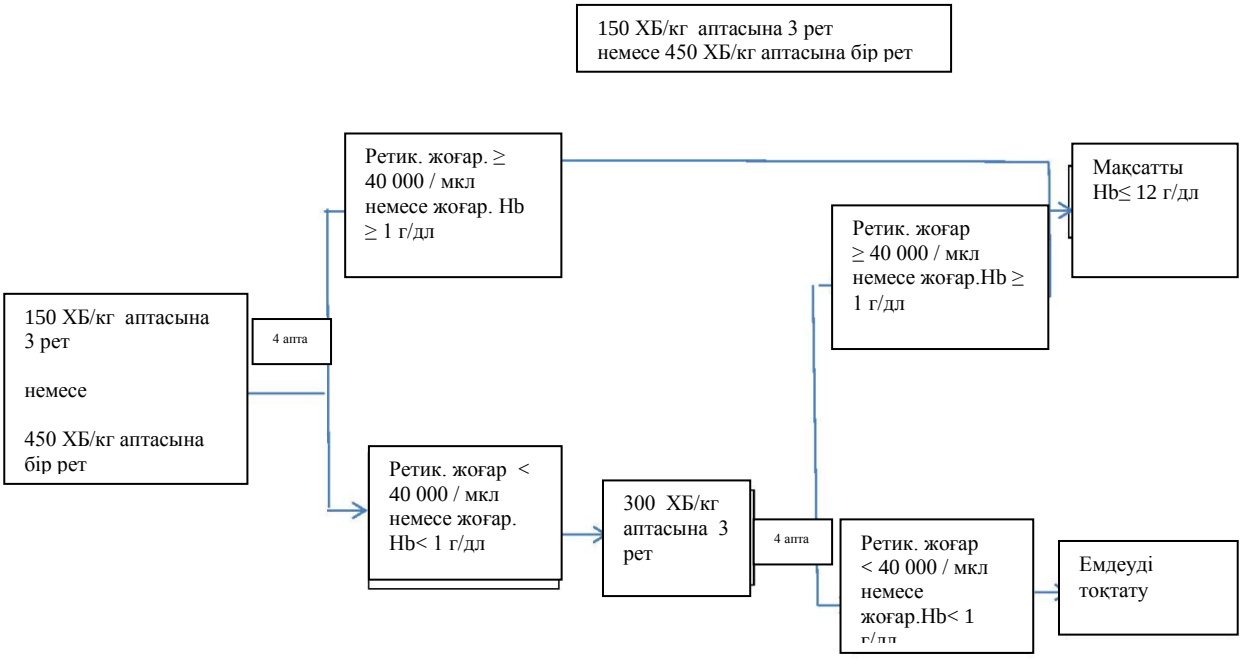
Егер 4 апта емдегеннен кейін гемоглобин деңгейі, ең жоқ дегенде, 1 г/дл-ге (>0.62 ммоль/л) жоғарыласа немесе ретикулоциттер саны бастапқы деңгейінен ≥ 40 000 жасуша/ мкл-ден астамға жоғарыласа, доза аптасына 3 рет 150 ХБ/кг немесе аптасына бір рет 450 ХБ/кг дозада қалуы тиіс.

Егер гемоглобин деңгейінің жоғарылауы <1 г/дл (<0.62 ммоль /л) құраса және ретикулоциттер саны бастапқы деңгейімен салыстырғанда <40000 жасуша/мкл-ге жоғарыласа, дозаны аптасына 3 рет 300 ХБ/кг дейін арттырған жөн. Егер қосымша 4 апта емдеуден кейін аптасына 3 рет 300 ХБ/кг енгізген кезде, гемоглобин ≥ 1 г/дл-ге жоғарыласа (≥ 0.62 ммоль/л) немесе ретикулоциттер саны ≥ 40000 жасуша/мкл-ге артса, доза аптасына 3 рет 300 ХБ/кг деңгейінде қалуы тиіс. Алайда, егер гемоглобин деңгейі <1 г/дл-ге (<0.62 ммоль/л) жоғарыласа және ретикулоциттер саны бастапқы деңгейімен салыстырғанда <40 000 жасуша/мкл-ге артса, Эпрекс препаратын енгізудің емдік әсері мұндай пациенттерде екіталай және ем тоқтатылуы тиіс.

10 г/дл-12 г/дл арасындағы гемоглобин концентрациясын демеу үшін дозаны түзету

Егер гемоглобин деңгейі айына 2 г/дл-ге (1.25 ммоль/л) жоғарыласа, немесе егер гемоглобин деңгейі 12 г/дл (7.5 ммоль /л) астамды құраса, Эпрекс препаратының дозасы шамамен 25 - 50%-ға төмендетілуі тиіс. Егер гемоглобин деңгейі 13 г/дл-ден (8.1 ммоль/л) жоғарыласа, ол 12 г/дл-ден (7.5 ммоль /л) төменге түскенге дейін, емдеуді тоқтата тұрған жөн, содан кейін Эпрекс препаратымен емдеуді бұрынғыдан 25% төмен дозада қайта жаңғыртқан жөн.

Ұсынылатын дозалау режимі келесі диаграммада берілген:



Эритропоэзді стимуляциялайтын, анемия мен оның симптомдарын талапқа сай қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін дәрілік заттардың ең төмен дозасы қолданылатынына кепілдік беру үшін пациенттерге мұқият бақылау жүргізу қажет. Эпрекс препаратымен емдеу химиотерапия курсы аяқталғаннан кейін бір ай бойы жалғастырылуы тиіс.

Хирургиялық араласымдар алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасына қатысатын ересек пациенттерді емдеу

Алдын ала ≥ 4 бірлік қан тапсыруды керек ететін жеңіл анемиясы бар (гематокрит 33-тен 39%-ға дейін) пациенттер операцияға дейін 3 апта бойы аптасына 2 рет вена ішіне Эпрекс препаратымен 600 МЕ/кг дозада ем қабылдауы тиіс. Эпрекс препаратын қан тапсырудың әрбір емшарасын аяқтағаннан кейін енгізген жөн.

Ауқымды ортопедиялық операция тағайындалған ересек пациенттерді емдеу

Операциядан бұрын (операция алдындағы 21-ші, 14-ші және 7-ші күндер) 3 апта бойы апта сайын және операция жасалатын күні препаратты дене салмағының әр кг шаққанда 600 ХБ дозада тері астына пайдалану ұсынылады. Медициналық көрсетілімдер бойынша операция алдындағы кезеңді азайту қажет болған кезде, Эпрекс препаратын дене салмағының әр кг шаққанда 300 ХБ дозада күн сайын 10 күн бойы операцияға дейін, операция жасалатын күні және операциядан кейін 4 апта бойы тағайындауға болады. Егер операция алдындағы кезеңде гемоглобин деңгейі 15 г/дл және одан жоғарыға жетсе, Эпрекс препаратын қолдануды тоқтатқан жөн.

Балаларда қолдану

Гемодиализде жүрген, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде симпоматикалық анемияны емдеу

Анемияның симптомдары және асқынулары жасқа, жынысқа және қатар жүретін ауруларға байланысты ауытқып отыруы мүмкін; дәрігер аурудың клиникалық барысына және пациенттің жағдайына баға беруі қажет.

Гемоглобиннің балалар популяциясында жеткізілуі керек концентрациясы 9.5-тен бастап 11 г/дл дейінді (5,9 -6,8 ммоль/л) құрауы тиіс.

Гемоглобиннің 11 г/дл-ден (6.8 ммоль/л) асатын тұрақты деңгейіне жол бермеген жөн.

Төрт апта бойы гемоглобин деңгейінің 2 г/дл-ден (1.25 ммоль/л) астамға жоғарылауына жол бермеу керек. Егер бұл орын алса, препарат дозасын алдын ала қарастырылғандай түзеткен жөн.

Анемияны және оның симптомдарын талапқа сай бақылануын қамтамасыз етуге мүмкіндік беретін Эпрекс препаратының бекітілген тиімді ең төмен дозасын қолдану үшін пациенттерді мұқият бақылау қажет.

Эпрекс препаратымен емдеу екі фазаға бөлінеді – анемияны түзету фазасы және демеуші фаза.

Гемодиализде жүрген, вена ішіне енгізуге вена арқылы енгізу жолы қол жетімді пациент балаларда Эпрекс препаратын вена ішіне енгізген дұрыс.

Анемияны түзету фазасында Эпрекс аптасына үш рет дене салмағының әр кг шаққанда 50 ХБ есебімен енгізіледі. Қажет болғанда дозаны гемоглобин оңтайлы деңгейіне 9,5 г/дл-ден бастап 11 г/дл дейін (5.9 ммоль/л - 6.8 ммоль/л) жеткізілгенге дейін аптасына үш рет дене салмағының әр кг шаққанда 25 ХБ-ге арттыруға немесе азайтуға болады (4 аптада бір реттен жиі емес).

Демеуші фазада гемоглобинді қажетті 9,5-ден бастап 11 г/дл (5.9-6.8 ммоль /л) дейінгі деңгейде демеу үшін дозаны түзету қажет болады.

Әдеттегідей, салмағы 30 кг-ден аз балаларға, салмағы 30 кг-ден көбірек балаларға және ересектерге қарағанда, өте жоғары демеуші дозалар қажет болады. Гемоглобиннің бастапқы деңгейі өте төмен (<6,8 г/дл немесе <4,25 ммоль / л) балаларға, гемоглобиннің бастапқы деңгейі өте жоғары (> 6,8 г/дл немесе > 4,25 ммоль / л) пациенттерге қарағанда, өте жоғары демеуші дозалар қажет болуы мүмкін.

Диализ тағайындағанға дейін немесе перитонеальді диализдегі созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде анемияны емдеу

Эпрекс препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі диализ тағайындағанға дейін немесе перитонеальді диализдегі созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде анықталмаған. Қазіргі сәтте Эпрекс препаратын осы популяцияларда тері астына қолдану үшін қолжетімді деректер «Фармакодинамика» бөлімінде сипатталған, бірақ препаратты дозалауға қатысты ұсынымдар жоқ.

Химиотерапия әсерінен туындаған анемиясы бар балаларды емдеу

Химиотерапия қабылдап жүрген бала пациенттерде Эпрекс препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі құрылған жоқ.

Операция алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасы шегінде балаларды емдеу

Пациент балаларда Эпрекс препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жеткіліксіз.

Ауқымды ортопедиялық операция тағайындалған балаларды емдеу

Пациент балаларда Эпрекс препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жеткіліксіз.

<u>Қолдану тәсілі</u>

Дәрілік затпен жұмыс жасағанда немесе енгізгенде сақтық шараларын қолдану керек.

Қолданар алдында Эпрекс еккішін бөлме температурасына жеткізілгенше қалдырыңыз. Әдетте бұған 15-тен бастап 30 минутқа дейін уақыт кетеді.

Созылмалы бүйрек жеткілксіздігі бар ересек пациенттерде симптоматикалық анемияны емдеу

Вена ішіне енгізуге үнемі жол ашық (гемодиализдегі пациенттер), СБЖ бар пациенттерде вена ішіне енгізген дұрыс.

Вена ішіне енгізу қиын болған кезде (гемодиализ қабылдап жүрмеген пациенттер, сондай-ақ перитонеальді диализдегі пациенттер) Эпрекс препаратын тері астына енгізуге болады.

Химиотерапия әсерінен туындаған анемиясы бар ересек пациенттерді емдеу

Эпрекс препаратын теріастылық инъекция түрінде енгізген жөн.

Операция алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасы аясында ересек пациенттерді емдеу

Эпрекс препаратын вена ішіне енгізген жөн.

Ауқымды ортопедиялық операция тағайындалған ересек пациенттерді емдеу

Эпрекс препаратын теріастылық инъекция түрінде енгізген жөн.

Гемодиализде жүрген, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациент балаларда симпоматикалық анемияны емдеу

Гемодиализде жүрген, вена ішіне енгізуге вена арқылы енгізу жолы қол жетімді пациент балаларда Эпрекс препаратын вена ішіне енгізген дұрыс.

Вена ішіне енгізу

Вена ішіне инъекцияның ұзақтығы жалпы дозаға байланысты кем дегенде 1-5 минутты құрайды. Гемодиализде жүрген пациенттерге препараттың болюстік инъекциясы диализ емшарасы кезінде диализ желісіндегі ыңғайлы веналық порт арқылы жүргізіледі. Диализ емшарасының аяғында фистулалық ине арқылы жасалған инъекция балама болуы мүмкін, содан кейін инені тазалау және препараттың қан ағынына қанағаттанарлықтай түсуін қамтамасыз ету үшін 10 мл изотониялық тұз ерітіндісі енгізіледі. Өте баяу енгізу препарат енгізуіне тұмау тәрізді синдром білінетін пациенттер үшін дұрыс.

Препаратты венаішілік инфузия түрінде енгізуге немесе оны басқа дәрілік заттармен араластыруға тыйым салынады.

Теріастылық енгізу

Эпрекс препаратын теріастылық енгізгенде енгізілетін препараттың мөлшері бір реттік инъекцияда 1 мл-ден аспауы тиіс. Үлкен көлемде енгізген жағдайда инъекцияны бірнеше жерге жасаған жөн. Инъекцияларды аяқ-қолдарға немесе алдыңғы құрсақ қабырғасына жасау керек.

Егер дәрігер пациенттің немесе қамқорға алушының Эпрекс препаратын тері астына өздігінен қауіпсіз және тиімді түрде енгізе алатынын шешкен болса, онда ол барлық құралдарды жеткізуі, дұрыс доза тағайындауы және енгізуді үйретуі тиіс.

Басқа да инъекциялық препараттарды қолданған кездегідей, пайдаланар алдында ерітіндіде көзге көрінетін бөлшектердің бар-жоқтығын немесе түсінің өзгерген-өзгермегенін мұқият қарап көрген жөн.

Алдын ала толтырылған еккіштің жәрдемімен препарат инъекциясын өздігінен қалай жасау керек.

1. Еккішті тоңазытқыштан шығарып алыңыз. Ерітіндіні бөлме температурасына дейін жеткізу қажет. Әдетте бұл 15-тен 30 минутқа дейінгі уақыт кетеді. Бөлме температурасына дейін жеткенше инеден қорғаныш қалпақшасын алмаңыз.

2. Еккіштегі дозаның дұрыстығын, сақтау мерзімін, зақымданбағанын, сондай-ақ ерітіндінің мөлдірлігін және оның мұздатып қатырылмағанын тексеріңіз
3. Инъекция жасалатын жерді таңдаңыз. Инъекция үшін қолайлы жер – санның жоғарғы аймағы және, кіндік маңайынан басқа, құрсақ қабырғасының алдыңғы жағы. Инъекция жасалатын жерді күн сайын алмастырып отырыңыз.
4. Қолыңызды жуыңыз. Инъекция жасалатын жерді дезинфекциялау үшін антисептигі бар тампонмен тазартыңыз.
5. Алдын ала толтырылған еккіштің, инесін жабық күйінде жоғары қаратып, корпусынан ұстаңыз. Еккішті поршенінің ұшынан, поршенінен, иненің қорғаныш «қанатынан» немесе иненің қорғаныш қалпақшасынан ұстамаңыз. Поршеньді өзіңізге қарай тартпаңыз.
Алдын ала толтырылған еккіштің инесінен қорғаныш қалпақшасын препаратты енгізу сәтіне дейін алмаңыз.
Еккішті корпусынан ұстап және еккіштің қаптамасын бұрамай сыпырып алыңыз. Поршеньді басуға, инеге тигізуге немесе еккішті сілкілеуге рұқсат етілмейді.
Иненің қорғаныш құрылғысынан шығып кетуіне жол бермеу үшін иненің қорғаныш қысқышына тиіспеңіз.
6. Бас бармақ пен сұқ саусақтың арасында теріні бүріп ұстаңыз. Оны қатты тартпаңыз.
7. Инені ұзына бойы енгізіңіз.
8. Барлық ерітінді инъекциялануы үшін поршеньді түбіне дейін басыңыз. Тері қыртысын жібермей ұстап тұрып, оған күш түсірмей және біркелкі қысыңыз. Иненің қорғаныш құрылғысы доза толық енгенше белсенді болмайды.
9. Поршеньді мүмкіндігінше барынша жылжытқан кезде инені суырып алыңыз және тері қыртысын жазып жіберіңіз.
10. Поршеньнен бас бармақты ақырын алыңыз. Иненің қорғаныш саптамасына толық орналасуына мүмкіндік беріңіз.
11. Инъекцияны аяқтағаннан кейін инъекция жасалған жерге антисептигі бар тампонды бірнеше секунд басып ұстаңыз.
12. Сіз пайдаланған еккішіңізді қауіпсіз контейнерге салыңыз.
Әрбір еккіштен бір дозадан ғана пайдаланыңыз. Егер инъекциядан кейін еккіште ерітінді қалып қойса, бәрібір еккішті тастау керек, оны қайтадан пайдалануға болмайды.

Жағымсыз әсерлері
Эпрекс препаратымен емделу кезінде артериялық қысымның дозаға байланысты жоғарылауы немесе бұрыннан бар артериялық гипертензия ағымының нашарлауы өте жиі байқалады. Эпрекс препаратымен емдеудің әсіресе бас кезінде артериялық қысымды бақылау қажет.
Клиникалық зерттеулер кезінде байқалған, өте жиі кездесетін жағымсыз әсерлер диарея, жүректің айнуы, құсу, температураның жоғарылауы және

бас ауыру болды. Тұмау тәрізді синдром көбіне емнің бас кезінде байқалды.
Әлі диализ жүргізілмеген, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар ересек пациенттерде дозалау аралықтары ұзартылған зерттеулерде жоғарғы тыныс жолдарының бітелуін, мұрынның бітелуін және назофарингитті қамтыған тыныс жолдарының бітелуі жайлы мәлімделді.
Эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттар қабылдап жүрген пациенттерде тромбоздық қантамырлық құбылыстардың жоғары жиілігі байқалды.
23 рандомизацияланған, қосарлы жасырын, плацебо-бақыланатын немесе стандартты зерттеудің 3262 қатысушысынан Эпрекс препаратының жалпы қауіпсіздік бейіні анемиясы бар 2136 пациентте бағаланған. Мұнда 4 зерттеу шеңберінде эпоэтин альфа қабылдаған созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар 228 пациент (әлі гемодиализ алмаған пациенттердің қатысуымен болған екі зерттеу (n=131) және гемодиализдегі пациенттердің қатысуымен болған екі зерттеу (n=97) жатады; химиотерапия аясында анемияны емдеу бойынша 16 зерттеу шеңберінде эпоэтин альфа қабылдайтын 1404 онкологиялық пациент; 144 АИТВ-жұқпа жұқтырған пациент; операция алды кезеңінде аутологиялық қан дайындау бойынша екі зерттеуде эпоэтин альфа қабылдаған 147 пациент және препаратты операция алды кезеңінде қабылдаған 213 пациент жатады.
Төменде пациенттерде байқалған жағымсыз реакциялар көрсетілген. Жағымсыз реакциялар жиілігі былайша жіктелген: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100, <1/10), жиі емес (≥1/1000, <1/100), сирек (≥ 1/10 000 < 1/1 000 дейін), өте сирек (< 1/10 000) және жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтау мүмкін емес).
Өте жиі
- диарея, жүректің айнуы, құсу
- қызба
Жиі
- бас ауыру
- веналық және артериялық тромбоздар[3], гипертензия
- жөтел
- тері бөртпесі
- артралгия, сүйектердің ауыруы, миалгия, аяқ-қолдардың ауыруы
- қалтырау, тұмау тәрізді синдром, инъекция жасалған жердегі реакциялар, шеткері ісіну
Жиі емес
- гиперкалиемия[2]
- құрысулар
- тыныс жолдарының бітелуі
Өте сирек
- эритропоэтинді антидене арқылы болатын парциальді қызыл жасушалық аплазия [1,4], тромбоцитемия[1]
Жиілігі белгісіз

- анафилактикалық реакция[4], аса жоғары сезімталдық[4]
- гипертониялық криз[4]
- ангионевроздық ісіну[4], есекжем[4]
- порфирия[4]
- емдеудің тиімсіздігі

[1]тіркеуден кейін қолдану тәжірибесі барысында анықталған, жиілік санаты кездейсоқ мәлімдемелер жиілігінің негізінде баға берілді

[2]диализде жиі білінеді

[3]тереңдегі веналық тромбоз, өкпе эмболиясы, көздің торқабығының тромбозы, артериялық тромбоз (соның ішінде миокард инфарктісі), инсульттер (соның ішінде ми инфарктісі және миға қан құйылу), транзиторлы ишемиялық шабуыл, шунт тромбозы (соның ішінде диализ компоненті) және аневризмнің артерий-веналық шунтының тромбозы сияқты артериялық және веналық, өлімге әкелетін және өліммен аяқталмайтын реакциялар

[4]«Айрықша нұсқаулар бөлімінде сипатталған»

Жекелеген жағымсыз реакцияларды сипаттау

Бөртпені, есекжемді, анафилактикалық реакцияларды және ангионевроздық ісінуді қоса, аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қар.).

Қарқынды емді қажет ететін энцефалопатиямен және құрысулармен бірге гипертониялық криз бұрын қан қысымы қалыпты немесе төмен болған пациенттерді Эпрекс препаратымен емдеу кезінде байқалды. Кенеттен болатын бас сақинасы тәрізді бас ауыруының туындауына ықтимал ескертуші сигнал ретінде ерекше назар аудару керек.

Антидене арқылы болатын парциальді қызыл жасушалық аплазия пациенттерде Эпрекс препаратымен бірнеше айдан бірнеше жылға дейін емдеуден кейін өте сирек жағдайларда (жылына <1 / 10,000 жағдай) мәлімделді («Айрықша нұсаулар» бөлімін қараңыз).

Гемодиализде жүрген, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар балалар

Клиникалық сынақтарда және тіркеуден кейінгі кезеңде гемодиализде жүрген, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар педиатриялық пациенттерде препаратты қолдану тәжірибесі шектеулі. Осы популяцияда жоғарыда кестеде аталмаған спецификалық жағымсыз реакциялар немесе негізгі аурумен байланысты емес кез келген реакциялар білінген жоқ.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың кез келген компонентіне жоғары сезімталдық
- қандай да бір эритропоэтинмен емдеуден кейін пайда болған парциальді қызыл жасушалық аплазия
- бақыланбайтын артериялық гипертензия
- басынан өткергеніне көп бола қоймаған миокард инфарктісін немесе ми қан айналымының жедел бұзылуын қоса, коронарлық, ұйқы, ми және шеткері қантамырлардың ауыр патологиясы бар (ауқымды ортопедиялық операция алдында және аутологиялық қан дайындау бағдарламасына қатыспайтын) пациенттерге

- қандай да бір себептерден тромбозға қарсы талапқа сай профилактикалық ем қабылдай алмайтын хирургиялық пациенттер
Операция алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасымен байланысты қарсы көрсетілімдер де Эпрекс препаратын тағайындамас бұрын ескерілуі тиіс.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі
Эпрекс препаратының басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі туралы деректер жоқ. Эритропоэзді басатын препараттар Эпрекс препаратының тиімділігін төмендетуі мүмкін. Алайда, циклоспорин эритроциттермен байланысатын болғандықтан, дәрілермен өзара әрекеттесу мүмкіндігі бар. Эпрекс пен циклоспоринді бір мезгілде қолданғанда қандағы циклоспорин деңгейін бақылаған және гематокриттің жоғарылау дәрежесіне байланысты циклоспориннің дозасын түзеткен жөн.
in vitro жағдайларында гематологиялық дифференциация немесе ісік биопсиясы үлгілерінің пролиферациясына қатысты Эпрекс препараты мен гранулоцитарлық колония стимуляциялайтын фактор (G-CSF) немесе гранулоцитарлы-макрофагальді колония стимуляциялайтын фактор (GM-CSF) арасында өзара әрекеттесу жөнінде деректер жоқ.
Эпоэтин альфа препаратын тері астына 40000 ХБ/мл дозада және трастузумабты 6 мг/кг дозада бір мезгілде қабылдау тағайындалған, кеуденің метастазданатын обыры бар пациенттерде эпоэтин альфа препаратын енгізу трастузумабтың фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Айрықша нұсқаулар
Эпрекс препаратымен емдеуді бастар алдында артериялық қысымның талапқа сай бақылануына қол жеткізген жөн. Эпрекс препаратын қабылдайтын барлық пациенттерде мұқият мониторинг жүргізу және, қажет болғанда, артериялық қысымды бақылау керек. Емделмеген, дұрыс емделмеген немесе нашар бақыланатын гипертензия бар болған жағдайда Эпрекс препаратын абайлап пайдаланған жөн. Эпрекс препаратымен емдеу кезінде гипертензияға қарсы емді бастау немесе күшейту қажет болуы мүмкін. Егер артериялық қысым бақылауға келмесе, Эпрекс препаратымен емдеуді тоқтату керек.
Қарқынды емдеуді қажет ететін энцефалопатиясы және құрысулары бар гипертониялық криз бұрын артериялық қысымы қалыпты немесе төмен болған пациенттерде Эпрекс препаратымен емдеу кезінде байқалды. Алдын ала сақтандыру болуы мүмкін сигнал ретінде әдеттен тыс бас ауырудың пайда болуына немесе бас ауырудың ұлғаюына ерекше көңіл бөлген жөн.
Эпрекс препаратын анамнездегі эпилепсиясы, құрысулары немесе құрысу белсенділігіне бейім болып келетін аурулары (ОЖЖ инфекциялары және мидағы метастаздар) бар пациенттерге абайлап қолданған жөн. Эпрекс

созылмалы бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Бауыр функциясы бұзылған науқастарда Эпрекс препаратының қауіпсіздігі анықталған жоқ. Эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттарды қабылдаған пациенттерде тромбоздың қантамырлық құбылыстар (ТҚҚ) жиілігінің жоғарылағаны байқалды. Бұған веналық және артериялық тромбоздар және тереңдегі веналар тромбозы, өкпе артериясының эмболиясы, көздің торқабығының тромбозы және миокард инфарктісі сияқты эмболиялар (өліммен аяқталған бірнеше жағдайларды қоса) жатады. Ми қан айналымының бұзылулары (ми инфарктісін, миға қан құйылуды және транзиторлы ишемиялық шабуылдарды қоса) білінді.

Әсіресе пациенттердегі семіздік немесе анамнезінде тромбоздық қантамырлық құбылыстардың (мысалы, тереңдегі веналар тромбозы, өкпе артерияларының эмболиясы және ми қан айналымының бұзылулары) болуы сияқты қауіп факторлары бар пациенттерде Эпрекс препаратымен емдеудің пайдасы мен байқалған ТҚҚ қаупін мұқият салыстырған жөн.

Егер гемоглобиннің концентрациялары қолдануға көрсетілім болып табылатын ауқымнан жоғары болса, тромбоэмболиялық құбылыстар мен өліммен аяқталу қаупінің потенциальді түрде жоғарылауына байланысты, барлық пациентерде гемоглобиннің концентрацияларына мұқият мониторинг жүргізу керек.

Эпрекс препаратымен емдеген кезде қалып шегіндегі тромбоциттер саны дозаға байланысты орташа жоғарылауы мүмкін. Ол емдеудің жалғасуына орай азаяды. Қалып шегінен шыққан тромбоцитемия да байқалды. Емнің алғашқы 8 аптасы ішінде тромбоциттер санына ұдайы мониторинг жасау ұсынылады.

Эпрекс препаратымен емдеуді бастар алдында, сондай-ақ оның дозасын арттыру жөнінде шешім қабылдағанда анемияның басқа да себептеріне (темірдің, фолий қышқылының немесе B_{12} витаминінің тапшылығы, алюминиймен уыттану, инфекция немесе қабыну, қан жоғалту, гемолиз және генезі әр алуан сүйек кемігі фиброзы) баға берген және ем жүргізген жөн.

Көптеген жағдайларда ферритин деңгейінің мәндері гематокриттің артуымен бір мезгілде төмендейді.

Эпоэтин альфа препаратына оңтайлы жауапқа кепілдік беру үшін, темірдің талапқа сай қорларын, қажет болса, құрамында темір бар препараттарды енгізе отырып, қамтамасыз еткен жөн:

- СБЖ бар пациенттерде сарысулық ферритиннің деңгейі 100 нг/мл-ден төмен болған жағдайда, құрамында темір бар препараттар (ересектерде пероральді түрде тәулігіне 200-300 мг және балаларда пероральді түрде тәулігіне 100-200 мг элементарлы темір) қолдану ұсынылады.
- Онкоаурулары бар барлық пациенттер үшін трансферриннің қанығу көрсеткіші 20%-дан төмен болатын, құрамында темірі бар

(пероральді түрде тәулігіне 200-300 мг элементарлы темір) препараттарды қолдану ұсынылады.

- Пациенттерде аутологиялық қан дайындау бағдарламасы бойынша Эпрекс препаратымен емдеуді бастар алдында және емнің бүкіл курсы кезінде темірдің үлкен қорларына қол жеткізу мақсатында аутологиялық қан жинау басталмас бұрын бірнеше апта бойы құрамында темір бар (пероральді түрде тәулігіне 200 мг элементарлы темір) препараттарды пайдалану керек.
- Ауқымды жоспарлы ортопедиялық операция тағайындалған пациенттерде Эпрекс препаратымен емдеудің бүкіл курсы ішінде құрамында темір (элементарлы темір тәулігіне 200 мг пероральді түрде) бар препараттарды пайдаланған жөн. Мүмкіндік болған жағдайда, темірдің жеткілікті қорын жасау үшін құрамында темір бар препараттарды Эпрекс препаратымен емдеуге кіріспес бұрын қолдана бастау керек.

Эпрекс препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерде емнің басында порфирияның дамуы немесе өршуі өте сирек байқалды. Порфириясы бар пациенттерде Эпрекс препаратын абайлап пайдаланған жөн.

Эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік затты жақсы бақылау үшін қолданылатын дәрілік заттың - эритропоэз стимуляторының – саудалық атауы пациенттің құжаттарында анық жазылуы (немесе мәлімделуі) тиіс. Пациенттерде бір эритропоэз стимуляторын басқасына тек қатаң бақылау жолымен ауыстырылуы тиіс.

Сүйек кемігінің нағыз қызыл жасушалық аплазиясы

Эпрекс препараты теріастылық енгізілген, СБЖ бар пациенттерде өте сирек, емдеуден кейін айлар және жылдар өткен соң сүйек кемігінің антидене арқылы болатын нағыз қызыл жасушалық аплазиясы (НҚА) байқалды. С гепатитімен байланысты емес анемияны емдеуге арналмаған эритропоэтинмен бір мезгілде ем жүргізілген, интерферонмен және рибавиринмен ем қабылдап жүрген пациенттерде анда-санда осы ауру жағдайлары байқалды.

Гемотрансфузия қажеттілігінің жоғарылауымен гемоглобиннің азаюы (айына 1-2 г/дл) бойынша анықталатын тиімділіктің күрт төмендеуі білінетін пациенттерде ретикулоциттер санына есептеу жүргізіп, және жауап болмау себептерін (темірдің, фолий қышқылының немесе B_{12} витаминінің тапшылығы, алюминиймен уыттану, инфекция немесе қабыну, қан жоғалту, гемолиз және генезі әр алуан сүйек кемігі фиброзы) анықтау үшін тексеру қажет.

Ретикулоциттер мөлшерінің төмендеуімен байланысты гемоглобин деңгейінің әдеттен тыс төмендеуі және ауыр анемия симптомдарының дамуы, Эпрекс препаратымен емдеуді тоқтату және антиэритропоэтинге антиденелердің бар-жоқтығына талдау жасау қажеттілігін көрсетеді. Сүйек кемігін зерттеу де сүйек кемігінің нағыз қызыл жасушалық аплазиясын диагностикалау үшін қарастырылуы тиіс.

Айқаспалы реакция қаупі бар болғандықтан, қандай да болсын басқа эритропоэтинмен емдеуді бастамаған жөн.

Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар ересектерде және балаларда симптоматикалық анемияны емдеу

Эпрекс қабылдап жүрген, СБЖ бар пациенттерде гемоглобин деңгейін тұрақты деңгейге жеткенше ұдайы өлшеп, әрі қарай мезгіл-мезгіл бақылап отырған жөн.

СБЖ бар пациенттерде гемоглобин деңгейінің жоғарылау жылдамдығы шамамен айына 1 г/дл (0,62 ммоль/л) құрауы тиіс, және гипертензияның күшею қаупін барынша азайту мақсатында айына 2 г/дл-ден (1,2 ммоль/л) асырмау керек.

СБЖ бар пациенттерде гемоглобиннің демеуші концентрациясы «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде ұсынылғандай гемоглобин концентрациясының тапсырылған ауқымының жоғарғы шегінен аспауы тиіс.

Клиникалық зерттеулерде гемоглобин 12 г/дл-ден жоғары (7.5 ммоль/л) мақсаттық деңгейге жеткенге дейін эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттарды енгізген кезде өлім және ауыр жүрек-қантамырлық бұзылыстардың жоғары қаупі байқалды.

Бақыланатын клиникалық зерттеулер гемоглобин концентрациясының анемия симптомдарын бақылау және қан құю қажеттілігін жою үшін қажетті деңгейлері шектен тыс болған жағдайларда эпоэтиндерді қолданудың елеулі артықшылықтарын көрсеткен жоқ.

Созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде Эпрекс препараты дозаларының эскалациясында сақтық танытқан жөн, өйткені эпоэтиннің біріккен жоғары дозалары өлім қаупінің, жүрек-қантамырлық және цереброваскулярлық ауыр бұзылыстардың артуымен байланысты болуы мүмкін. Эритропоэзді стимуляциялайтын дәрілік заттармен емдеуге гемоглобиннің жауабы жеткіліксіз болатын пациенттерде мүмкін болатын басқа себептерге қатысты тексеру жүргізу керек.

Эпрекс препаратын теріастылық инъекция түрінде қабылдап жүрген, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде осы емге бұрын сезімтал болған пациенттерде эритропоэтинді енгізуге жауаптың болмауы немесе төмендеуі ретінде белгілі емдеу тиімділігін ұдайы бақылау қажет. Бұл эпоэтин-альфа дозасын арттыруға қарамастан, гемоглобиннің тұрақты төмендеуімен сипатталады («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Эпрекс препаратын дозалау аралығы өте кеңейтілген (аптасына 1 реттен көбірек) кейбір пациенттерде гемоглобиннің тиісті деңгейлері сақталмауы мүмкін, және Эпрекс препаратының дозасын арттыруды қажет етуі мүмкін, осыған байланысты гемоглобин деңгейін ұдайы бақылап отырған жөн.

Гемодиализдегі пациенттерде, әсіресе гипотения үрдісімен, немесе артерия-веналық фистулалар тарапынан асқынулары (стеноздар, аневризмдер және т.б.) бар пациенттерде шунттардың тромбоздары пайда болды. Мұндай пациенттерге шунтты ерте тексеру және, мысалы,

ацетилсалицил қышқылын қолдану жолымен тромбоз профилактикасы ұсынылады. Жекелеген жағдайларда препаратты қолданумен себеп-салдарлық байланысы анықталмаса да, гиперкалиемия байқалды.

СБЖ бар пациенттерде сарысу электролиттеріне мониторинг жүргізген жөн. Егер сарысудағы калий деңгейі жоғары болса немесе жоғарыласа, онда гиперкалиемияны тиісінше емдеуге қосымша, сарысудағы калий деңгейі түзетілгенше Эпрекс препаратын енгізуді тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн.

Эпрекс препаратын қабылдап жүрген, гемодиализдегі пациенттерде гематокриттің жоғарылауы нәтижесінде диализ кезінде гепарин дозасын жоғарылату жиі керек болады. Егер гепарин дозасы талапқа сай болмаса, диализдік жүйенің окклюзиясы болуы мүмкін.

Қолда бар ақпаратқа негіздесек, диализде жүргізілмеген, бүйрек жеткіліксіздігі бар ересек пациенттерде анемияны Эпрекс препаратымен түзету бүйрек жеткіліксіздігінің өршу жылдамдығын тездетпейді.

Химиотерапия әсерінен туындаған анемияны емдеу

Эпоэтин альфа препаратымен ем қабылдап жүрген, онкологиялық ауруы бар пациенттерде гемоглобин деңгейі тұрақты деңгейге жеткенше ұдайы өлшеп, әрі қарай мезгіл-мезгіл бақылаған жөн.

Эритропоэтиндер өсу факторлары болып табылады, олар ең алдымен эритроциттердің түзілуін стимуляциялайды. Эритропоэтиннің рецепторлары көптеген ісік жасушаларының сыртында экспрессиялануы мүмкін. Өсу факторларының барлық жағдайындағы сияқты, эритропоэтиндер ісіктердің өсуін стимуляциялауы мүмкін екендігіне қатысты күмәндар бар. Эритропоэзді ісіктердің өршуіне немесе өміршеңдікті аурудың өршуінсіз төмендеуіне стимуляциялайтын дәрілік заттардың орны жоққа шығарылуы мүмкін емес. Бақыланатын клиникалық зерттеулерде Эпрекс препаратын және эритропоэзді стимуляциялайтын басқа дәрілік заттарды қолдану ісікті жергілікті-аймақтық бақылаумен немесе жалпы өміршеңдіктің төмендеуімен байланысты болды:

- сәуле емін қабылдап жүрген, бас және мойын обыры бар пациенттерде гемоглобин деңгейі 14 г/дл-ден астамға (8,7 ммоль/л) жеткен кезде жергілікті аймақтық бақылаудың төмендеуі;
- химиотерапия қабылдап жүрген, сүт безінің метазданатын обыры бар пациенттерде гемоглобин деңгейі 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л) жеткен кезде жалпы өміршеңдіік қысқарады және 4 ай емдегеннен кейін аурудың өршуімен байланысты өлім-жітім артады;
- химиотерапия да, сәуле терапиясын да қабылдамаған, белсенді қатерлі ауруы бар пациенттерде мақсаттық гемоглобин 12 г/дл-ге (7,5 ммоль/л) жеткен кезде өлім қаупі жоғары. Эритропоэз стимуляторлары пациенттердің осы популяциясында қолдану үшін ұсынылмайды.
- стандартты еммен біріктірілімдегі эпоэтин альфа тобындағы фармакодинамика немесе өлім қаупінің бастапқы талдаудан 9%-ға байқалған жоғарылауы және қауіптің 15%-ға жоғарылауы

гемоглобин деңгейінің 10-нан 12 г/дл (6,2 до 7,5 ммоль/л) дейін жетуі кезінде химиотерапия алатын сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттерде статистикалық тұрғыдан ерекше жағдай болуы мүмкін емес.

Жоғарыда айтылғандардың негізінде кейбір клиникалық жағдайларда қан құю онкологиялық науқастарда анемияны емдеудің тәуірлеу әдісі болуы тиіс.

Рекомбинантты эритропоэтин препаратын енгізу жөніндегі шешім нақты пациенттің қатысумен қаупі/пайдасы арақатынасына баға беру негізінде қабылдануы тиіс, және нақты клиникалық жағдай ескерілуі тиіс. Осындай баға беруде қарастырылғаны жөн факторлар мыналарды қамтиды: ісіктің типі және сатысы; анемия ауырлығының дәрежесі; өмір сүрудің күтілетін ұзақтығы; пациент ем қабылдайтын жағдайлар; сондай-ақ пациенттің белгілі бір емдеу әдісіне ерекше ықылас танытуы.

Химиотерапия қабылдап жүрген, онкологиялық ауруы бар пациенттерде Эпрекс препаратымен емдеудің тиімділігіне баға бергенде (әсіресе трансфузия қаупіне ұшыраған пациенттерде) қанда эритропоэтинмен стимуляцияланған эритроциттердің пайда болуының 2-3 аптаға кідіруін ескерген жөн.

Аутологиялық қан дайындау бағдарламасына қатысатын ересек хирургиялық пациенттер

Аутологиялық қан дайындау бағдарламасымен байланысты барлық ерекше ескертулер және ерекше сақтық шаралары, әсіресе пациентте плазма көлемінің орнын міндетті түрде толтыру орындалуы тиіс.

Ауқымды ортопедиялық операция тағайындалған пациенттер

Периоперациялық кезеңде қанды ұдайы бақылау үшін қажетті талаптарды орындаған жөн.

Ауқымды жоспарлы ортопедиялық операция тағайындалған пациенттерге тромбозға қарсы профилактика жүргізген жөн, өйткені хирургиялық пациенттерде, әсіресе жүрек-қантамыр аурулары қатар жүрген жағдайда, тромбоздық және қантамырлық құбылыстар пайда болуы мүмкін.

Тереңдегі веналар тромбозының дамуына бейім пациенттерде аса сақтық шараларын қолданған жөн. Гемоглобиннің бастапқы деңгейі >13 г/дл болатын пациенттерді Эпрекс препаратымен емдеу операциядан кейін тромбоздық/қантамырлық құбылыстардың жоғары қаупімен байланысты болуы мүмкін. Эпрекс препаратын гемоглобиннің бастапқы деңгейі >13 г/дл болатын пациенттерге қолданбаған жөн.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүкті әйелдерге жүргізілген талапқа сай және жақсы бақыланатын зерттеулер жоқ.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер ұрпақ өрбіту уыттылығы болғанын айғақтады.

Эпрекс препаратының адам сүтімен бөлініп шығатын-шықпайтыны белгісіз. Бала емізетін әйелдерде Эпрекс препаратын абайлап қолданған жөн.
Эпрекс препаратын жүктілік және лактация кезеңінде пайдалану, егер оны қолданудың потенциальді пайдасы ұрық немесе жаңа туған нәресте үшін ықтимал қаупінен басым болса ғана, пайдаланылуы мүмкін.
Эритропоэтин альфа препаратын жүктілік кезінде және лактация кезеңінде операция алдында аутологиялық қан дайындау бағдарламасына қатысатындарға қолдануға ұсынылмайды.
Көлік құралын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері
Деректер жоқ.

Артық дозалануы
Эпоэтин альфа препаратының емдік ауқымы өте кең болып табылады. Эпоэтин альфа препаратының артық дозалануы гормонның фармакологиялық әсерлерінің жалғасуынан болатын әсерлерге әкеп соғуы мүмкін.
Емі: гемоглобиннің өте жоғары деңгейлерінде қан ағызу қолданылуы мүмкін. Қажет болған жағдайда түзететін қосымша ем тағайындаған жөн.

Шығарылу түрі және қаптамасы
Вена ішіне және тері астына енгізуге арналған ерітінді.
Препарат ерітіндісі шприцтерде 2000 ХБ-ден (0.5 мл) және 40000 ХБ-ден (1.0 мл).
Алдын ала толтырылған 3 шприцтен ПВХ жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады. Шприцке контрзаттаңбасы бар заттаңба жапсырылған.
2 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшада. Шприцтер пайдаланып болғаннан кейін инемен жарақаттануға жол бермеу үшін, олар инелерден қорғайтын PROTECS™ құрылғысымен жабдықталған.

Сақтау шарттары
Жарықтан қорғалған жерде, 2°С-ден 8°С-ге дейінгі температурада сақтау керек.
Сілкілеуге және мұздатып қатыруға болмайды.
Препаратты сақтаудың температуралық режимі енгізу сәтіне дейін қатаң сақталуы тиіс (тоңазытқыштың мұздатқыш бөлімінен қашықтау жерінде сақтау керек)! Препараттың пайдаланылатын қаптамасы бөлме температурасында (25°С-ден аспайтын) 30 күн ішінде сақталуы мүмкін.
Егер препарат осы кезеңнің соңына дейін пайдаланылмаса, оны жою қажет.

Сақтау мерзімі
1 жыл 6 ай
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы
Силаг АГ, Хохштрассе 201, Шаффхаузен, Швейцария

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы
“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ, Ресей

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:
Қазақстан Республикасындағы “Джонсон & Джонсон” ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com