

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «29» марта 2018 г.
№ N014222; N014223

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Эпрекс

Торговое название

Эпрекс

Международное непатентованное название

Эпоэтин альфа

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного и подкожного введения 2000 МЕ/0,5 мл,
40000 МЕ/1 мл

Состав

Один шприц содержит

активное вещество - эпоэтина альфа 2000 МЕ (16.8 мкг) или
40000 МЕ (336 мкг)

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата дигидрат, глицин, полисорбат 80, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор, практически свободный от посторонних частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты влияющие на кроветворение и кровь. Стимуляторы гемопоэза.

Прочие стимуляторы гемопоэза. Эритропоэтин.

Код АТХ В03ХА01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После подкожного введения концентрация препарата в плазме крови достигает пика в промежутке от 12 до 18 часов после применения дозы.

После многократного еженедельного введения 600 МЕ / кг подкожно, накопления препарата не наблюдалось.

Абсолютная биодоступность подкожной инъекции эпоэтина альфа составила приблизительно 20% у здоровых добровольцев.

Распределение

Средний объем распределения составляет 49.3 мл / кг после внутривенного введения 50 и 100 МЕ/кг у здоровых субъектов. После внутривенного введения эпоэтина альфа пациентам с хронической почечной недостаточностью, объем распределения колеблется между 57-107 мл/кг после однократной дозы (12 МЕ/кг) до 42-64 мл/кг после многократного дозирования (48-192 МЕ/кг), соответственно. Таким образом, объем распределения несколько выше, чем пространство плазмы.

Выведение

Период полувыведения после многократного внутривенного введения составляет около 4 часов у здоровых добровольцев.

Период полувыведения после подкожного введения составляет примерно 24 часов у здоровых добровольцев.

Средний CL/F при введении 150 МЕ/кг 3 раза в неделю и 40000 МЕ один раз в две недели здоровым добровольцам составляет 31.2 и 12.6 мл/ч/кг, соответственно. Средний CL/F при введении 150 МЕ/кг 3 раза в неделю и 40000 МЕ один раз в две недели онкологических пациентов с анемией составляет 45.8 и 11.3 мл/ч/кг, соответственно. У большинства субъектов с анемией и онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, циклический CL/F был ниже после подкожного введения в дозах 40000 МЕ один раз в неделю и 150 МЕ/кг 3 раза в неделю по сравнению со здоровыми добровольцами.

Линейность / нелинейность

У здоровых добровольцев, увеличение дозы пропорционально концентрации эпоэтина альфа в сыворотке наблюдалось после внутривенного введения 150 и 300 МЕ/кг, 3 раза в неделю. Введение доз от 300 до 2400 МЕ/кг подкожно привело к линейной зависимости между средней C_{max} и дозой и между средней AUC и дозой. Обратная связь между кажущимся клиренсом и дозой наблюдалась у здоровых добровольцев.

В исследованиях, изучающих увеличение интервала дозирования (40000 МЕ один раз в неделю и 80000, 100000 и 120000 МЕ два раза в неделю), наблюдалось линейная, но не зависящая от дозы пропорциональная зависимость между средним C_{max} и дозой, и между средней AUC и дозой в равновесном состоянии.

Соотношение ФК/ФД

Эпоэтин альфа оказывает дозозависимый эффект на гематологические показатели, который зависит от способа введения.

Дети

Период полувыведения составляет примерно 6.2 до 8.7 часов у педиатрических пациентов с хронической почечной недостаточностью после многократного внутривенного введения эпоэтин альфа.

Фармакокинетический профиль эпоэтина альфа у детей и подростков схож с таковым у взрослых.

Фармакокинетические данные у новорожденных ограничены. Исследование 7 недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении и 10 здоровых взрослых, при внутривенном введении эритропоэтина свидетельствует, о том, что объем распределения был повышен приблизительно на 1.5 до 2 раз у недоношенных новорожденных, чем у здоровых взрослых, а также клиренс был выше приблизительно в 3 раза у недоношенных новорожденных, по сравнению со здоровыми взрослыми.

Почечная недостаточность

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, период полувыведения внутривенно вводимого эпоэтина альфа увеличивается до 5 часов, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Фармакодинамика

Эпрекс - это оригинальный иммунобиологический препарат.

Механизм действия

Эритропоэтин представляет собой гормон гликопротеин, вырабатываемый в первую очередь почками в ответ на гипоксию и является ключевым регулятором образования эритроцитов. Эритропоэтин участвует во всех этапах развития эритроидов, и оказывает основное действие на уровне эритроидных предшественников. Эритропоэтин связывается с рецепторами клеточной поверхности, активирует пути передачи сигналов, которые мешают апоптозу и стимулирует пролиферацию эритроидных клеток. Рекомбинантный эритропоэтин человека (эпоэтин альфа), вырабатываемый в клетках яичника китайского хомячка, имеет последовательность в 165 аминокислот, идентичную человеческому эритропоэтину в моче; 2 из которых неразличимы в ходе функциональных анализов. Кажущаяся молекулярная масса эритропоэтина составляет от 32000 до 40000 дальтон.

Эритропоэтин является фактором роста, который в первую очередь стимулирует выработку эритроцитов. Рецепторы эритропоэтина могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток.

Фармакодинамические эффекты

Здоровые добровольцы

После однократной дозы (20000 - 160000 МЕ подкожно) эпоэтина альфа, дозозависимый ответ наблюдался среди исследуемых фармакодинамических маркеров: ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Определяемый профиль концентрация - время с пиком и возвратом к исходному уровню отмечался при изменении процента ретикулоцитов. Менее определяемый профиль наблюдался у эритроцитов и гемоглобина. Все фармакодинамические маркеры повысились в линейном порядке и достигли максимального отклика на уровне самой высокой дозы.

Дальнейшие фармакодинамические исследования изучали введение 40000 МЕ один раз в неделю по сравнению с 150 МЕ / кг 3 раза в неделю. Несмотря на различия в профиле концентрации - время фармакодинамический ответ (измеряется как изменение процента ретикулоцитов, гемоглобина, эритроцитов и общего количества эритроцитов) между этими режимами являлся схожим. Дополнительные исследования сравнивали 40000 МЕ эпоэтин альфа один раз в неделю с дозами от 80000 до 120000 МЕ подкожно раз в 2 недели. По результатам фармакодинамических исследований у здоровых добровольцев, режим дозирования 40000 МЕ один раз в неделю представляется более эффективным для выработки эритроцитов, чем введение раз в две недели, несмотря на сходство в выработке ретикулоцитов при введении один раз в неделю и раз в две недели.

Хроническая почечная недостаточность

Эпоэтин альфа стимулирует эритропоэз у пациентов с анемией с ХПН, в том числе находящихся на диализе и до диализа. Первым признаком ответа на эпоэтина альфа является увеличение ретикулоцитов в течение 10 дней с последующим увеличением эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, как правило, в пределах от 2 до 6 недель. Ответ гемоглобина зависит от пациента и может зависеть от запасов железа и наличия сопутствующих медицинских состояний.

Анемия, вызванная химиотерапией

Эпоэтин альфа, вводимый 3 раза в неделю или один раз в неделю, повышает гемоглобин и уменьшает необходимость переливания после первого месяца терапии у онкологических пациентов с анемией, получающих химиотерапию.

В сравнительном исследовании режимов лечения: 150 МЕ/кг 3 раза в неделю и 40000 МЕ один раз в неделю у здоровых субъектов и онкологических пациентов с анемией временные профили изменений процента ретикулоцитов, гемоглобина и общего количества эритроцитов были похожи между двумя режимами дозирования у здоровых субъектов и онкологических пациентов с анемией. AUC соответствующих фармакодинамических параметров были похожи между режимами дозирования 150 МЕ/ кг 3 раза в неделю и 40000 МЕ один раз в неделю у здоровых добровольцев и онкологических пациентов с анемией.

Взрослые пациенты, участвующие в программе предоперационной заготовки аутологичной крови

Эпоэтин альфа стимулирует выработку эритроцитов с целью увеличения количества аутологичной крови, а также ограничения снижения гемоглобина у взрослых пациентов, которым назначена плановая операция, и не ожидается полная послеоперационная потребность в крови. Наибольшие эффекты наблюдаются у пациентов с низким гемоглобином (≤ 13 г/дл).

Лечение взрослых пациентов, которым назначена плановая обширная ортопедическая операция

У пациентов, которым назначена плановая обширная ортопедическая операция, с исходным уровнем гемоглобина > 10 до ≤ 13 г/дл, эпоэтин альфа уменьшает риск получения аллогенных переливаний и ускоряет восстановление эритроцитов (повышенные уровни гемоглобина, гематокрита и ретикулоцитов).

Клиническая эффективность и безопасность

Хроническая почечная недостаточность

Эпоэтин альфа был изучен в клинических испытаниях у взрослых пациентов с анемией и ХПН, в том числе находящихся на гемодиализе и пациентов до диализа, для лечения анемии и поддержания гематокрита в пределах целевой концентрации в диапазоне от 30 до 36%.

В клинических испытаниях при начальной дозе от 50 до 150 МЕ/г три раза в неделю, около 95% всех пациентов отметили клинически значимое увеличение гематокрита. После примерно двух месяцев терапии, переливание не требовалось практически всем пациентам. После достижения целевого гематокрита, поддерживающая доза была подобрана индивидуально.

В трёх крупнейших клинических исследованиях, проведённых у взрослых пациентов на диализе, средняя доза, необходимая для поддержания гематокрита от 30 до 36% составляла примерно 75 МЕ/кг в 3 раза в неделю.

В двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании пациентов с ХПН на гемодиализе, качество жизни, клинически и статистически улучшилось у пациентов, получавших эпоэтин альфа по сравнению с группой плацебо при измерении усталости, физических симптомов, отношения и депрессии (Анкета по болезням почек) после шести месяцев лечения. Пациенты из группы, получавшие эпоэтина альфа, также были включены в открытое дополнительное исследование, которое показало улучшение качества жизни, выдерживаемое в течение дополнительных 12 месяцев.

Взрослые пациенты с почечной недостаточностью, не находящиеся на диализе

В клинических испытаниях, проведённых у пациентов с ХПН не находящихся на диализе, получавших эпоэтин альфа, средняя продолжительность терапии составила почти пять месяцев. Эти пациенты ответили на терапию эпоэтин альфа аналогично тому, что наблюдалось у пациентов на диализе. Пациенты с ХПН не на диализе, продемонстрировали дозозависимое и устойчивое повышение гематокрита, когда эпоэтин альфа вводили либо внутривенно или подкожно. Схожие темпы роста гематокрита были отмечены, когда эпоэтин альфа вводили обоими способами. Кроме того, дозы эпоэтин альфа от 75 до 150 МЕ/кг в неделю поддерживали гематокрит от 36 до 38% в течение шести месяцев.

В 2 исследованиях с удлинённым интервалом дозирования препарата Эпрекс (3 раза в неделю, один раз в неделю, один раз в 2 недели, и один

раз в 4 недели) у некоторых пациентов с увеличенным интервалом дозирования не поддерживались адекватные уровни гемоглобина и достигли критериев исключения из протокола на основании уровня гемоглобина (0% один раз в неделю, 3.7% один раз в 2 недели, 3.3% один раз в 4 недели).

Рандомизированное проспективное исследование (CHOIR) оценивало 1432 пациентов с хронической почечной недостаточностью и анемией, не проходящих диализ. Пациенты были распределены для лечения эпоэтин альфа до достижения целевого поддерживающего уровня гемоглобина 13.5 г/дл (выше рекомендуемого уровня концентрации гемоглобина) или 11.3 г/дл. Основные сердечно-сосудистые осложнения (смерть, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация вследствие сердечной недостаточности) зарегистрированы среди 125 (18%) из 715 пациентов из группы с более высоким уровнем гемоглобина по сравнению с 97 (14%) из 717 пациентов из группы с низким уровнем гемоглобина (относительный риск [ОР] 1.3, 95% ДИ: 1.0, 1.7, $p = 0.03$).

Обобщённые ретроспективные анализы клинических исследований лекарственных средств, стимулирующих эритропоз были проведены у пациентов с хронической почечной недостаточностью (находящихся на диализе, не находящихся на диализе, у пациентов с сахарным диабетом и не страдающих сахарным диабетом). Наблюдается тенденция к увеличению предполагаемого риска для всех причин смертности, сердечно-сосудистой и цереброваскулярных нарушений, связанных с более высокими кумулятивными дозами лекарственных средств, стимулирующих эритропоз, независимо от наличия-отсутствия диабета или статуса диализа.

Лечение пациентов с анемией, вызванной химиотерапией

Эпоэтин альфа был изучен в клинических испытаниях у взрослых пациентов с анемией с лимфоидными и солидными опухолями и пациентов, получающих различные режимы химиотерапии, в том числе с или без платины-содержащих препаратов. В этих испытаниях, эпоэтин альфа, вводимый 3 раза в неделю и один раз в неделю, показал повышение гемоглобина и уменьшение необходимости переливания после первого месяца терапии у онкологических пациентов с анемией. В некоторых исследованиях, после двойной слепой фазы проводилась открытая фаза, во время которой все пациенты получали эпоэтин альфа и наблюдалось сохранение эффекта.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями и солидными опухолями отвечают на лечение эпоэтин альфа эквивалентно пациентам с или без инфильтрации опухоли костного мозга. Сопоставимая интенсивность химиотерапии в группах, получавших эпоэтин альфа и плацебо в исследовании химиотерапии была продемонстрирована одинаковой площадью под кривой времени нейтрофилов у пациентов, получавших эпоэтин альфа и плацебо, а также аналогичной долей

пациентов в группах, получавших эпоэтина альфа и плацебо, у которых абсолютное количество нейтрофилов снизилось до 1000 и 500 клеток/мкл. В проспективном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном у 375 пациентов с анемией и различными не-миелоидными опухолями, получающими химиотерапию без платины, наблюдалось значительное сокращение последствий, связанных с анемией (например, усталость, снижение энергии и уменьшение активности), измеренное с помощью следующих инструментов и шкал: общая шкала функциональной оценки анемии, вызванной лечением рака (FACT-An), шкала усталости FACT-An, линейная аналоговая шкала оценки рака (CLAS). Два других меньших, рандомизированных, плацебо контролируемых исследования не смогли показать значительное улучшение в параметрах качества жизни по шкале EORTC- QLQ-C30 или CLAS, соответственно.

Выживание и прогрессия опухоли были рассмотрены в пяти крупных контролируемых исследованиях с участием в общей сложности 2833 пациентов, из которых четыре являлись двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями, одно являлось открытым исследованием. Исследования включали пациентов, которые получали химиотерапию (два исследования) или популяции пациентов, которым не назначались лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз: онкопациенты с анемией, не получающие химиотерапию, и пациенты с раком головы и шеи, получающие лучевую терапию. Желаемый уровень гемоглобина в двух исследованиях составил > 13 г/дл; в остальных трех исследованиях от 12 до 14 г/дл. В открытом исследовании не выявлено разницы в общей выживаемости между пациентами, получавшими рекомбинантный человеческий эритропоэтин и контрольными пациентами. В четырех плацебо контролируемых исследованиях отношение рисков для общей выживаемости варьировалось между 1.25 и 2.47 в пользу контрольных пациентов. Эти исследования показали последовательное необъяснимое статистически значимое повышение смертности у пациентов с анемией, связанной с различными распространенными видами рака, которые получали рекомбинантный человеческий эритропоэтин по сравнению с контрольной группой. В целом результаты выживаемости в исследованиях не смогли удовлетворительно объяснить различия в частоте развития тромбозов и соответствующих осложнений между группой, получавшей рекомбинантный человеческий эритропоэтин и контрольной группой.

Анализ данных на уровне пациента был проведен с участием более чем 13 900 больных раком (химио-, лучевая-, химио/лучевая- или отсутствие терапии), участвующих в 53 контролируемых клинических исследованиях с участием нескольких эпоэтинов. Мета - анализ данных общей выживаемости показал точечную оценку отношения рисков равную 1.06 в пользу контрольной группы (95% ДИ: 1.00, 1.12; 53 исследования и 13 933 пациентов), для больных раком, получающих химиотерапию, отношение

рисков выживаемости в целом составили 1,04 (95% ДИ: 0.97, 1.11; 38 исследований и 10441 пациентов). Мета - анализы также равным образом указывают на значительно повышенный относительный риск тромбозомболических осложнений у больных раком, получающих рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

Многоцентровое открытое рандомизированное исследование было проведено с участием 2098 женщин с анемией и с метастатическим раком молочной железы, которые получали первую или вторую линию химиотерапии. Это было исследование, призванное исключить, 15% риск повышения прогрессирования опухоли или смерти при получении препарата эпоэтин альфа в сочетании со стандартным лечением по сравнению с только стандартным лечением. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) опухоли по оценке исследователя о прогрессировании заболевания составила 7.4 месяца в каждой группе (1.09 95% ДИ: 0.99, 1.20), что указывает, что исследование было не объективным. На время окончания регистрации показателей исследования было зарегистрировано 1 337 смертей. Медиана общей выживаемости в группе эпоэтин альфа в сочетании со стандартным лечением была 17.2 месяца, по сравнению с 17.4 месяца с группой только стандартного лечения (относительный риск [ОР] 1.06, 95% ДИ: 0.95, 1.18). Значительно меньшим пациентам потребовалось переливание эритроцитов в группе эпоэтин альфа в сочетании со стандартным лечением (5.8% по сравнению с 11.4%); однако значительно большее количество пациентов имели тромботические сосудистые осложнения в группе эпоэтин альфа в сочетании со стандартным лечением (2.8% по сравнению с 1.4%).

Программа предварительного забора аутологичной крови

Эффект эпоэтина альфа для облегчения забора аутологичной крови у пациентов с низким гематокритом ($\leq 39\%$ и при отсутствии анемии вследствие дефицита железа), которым назначена обширная плановая ортопедическая операция был оценён в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведённом среди 204 пациентов, и одном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведённом среди 55 пациентов.

В двойном слепом исследовании, пациенты получали эпоэтин альфа в дозе 600 МЕ/кг или плацебо внутривенно один раз в день каждые 3 до 4 дней в течение 3 недель (всего 6 доз). В среднем, у пациентов, получавших эпоэтин альфа забрано значительно больше единиц крови (4.5 единицы), чем у пациентов, получавших плацебо (3.0 единицы).

В одном слепом исследовании пациенты получали эпоэтин альфа в дозе 300 МЕ/кг или 600 МЕ/кг или плацебо внутривенно один раз в день каждые 3 до 4 дней в течение 3 недель (всего 6 доз). У пациентов, получавших эпоэтин альфа забрано значительно больше единиц крови (эпоэтин альфа 300 МЕ/кг = 4.4 единицы; эпоэтин альфа 600 МЕ/кг = 4.7 единицы), чем у пациентов, получавших плацебо (2.9 единицы).

Терапия с эпоэтин альфа снижает риск воздействия аллогенной крови на 50% по сравнению с пациентами, не получавшими эпоэтин альфа.

Обширная плановая ортопедическая операция

Эффект эпоэтина альфа (300 МЕ/кг или 100 МЕ/кг) на устойчивость к переливанию аллогенной крови оценен в плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом исследовании у взрослых пациентов без дефицита железа, которым назначена ортопедическая операция на бедре или колене. Эпоэтин альфа вводили подкожно в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение четырёх дней после операции. Пациенты были разделены в соответствии с исходным уровнем гемоглобина (≤ 10 г/дл, $> 10 \leq 13$ г/дл и > 13 г/дл).

Эпоэтин альфа 300 МЕ/кг значительно снижает необходимость трансфузии аллогенной крови у пациентов с исходным уровнем гемоглобина от > 10 до ≤ 13 г/дл. Шестнадцати процентам пациентов, получавших эпоэтин альфа в дозе 300 МЕ/кг, 23% пациентов, получавших эпоэтин альфа в дозе 100 МЕ/кг и 45% пациентов, получавших плацебо, потребовалось переливание.

Открытое исследование с параллельными группами взрослых субъектов без дефицита железа с исходным уровнем гемоглобина от $\geq 10 \leq 13$ г/дл, которым назначена обширная ортопедическая операция на бедре или колене было проведено для сравнения эпоэтин альфа в дозе 300 МЕ/кг, вводимом подкожно ежедневно в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение четырёх дней после операции с эпоэтином альфа в дозе 600 МЕ/кг, вводимом подкожно один раз в неделю в течение 3 недель до операции и в день операции.

Среди пациентов, получавших препарат до операции, среднее увеличение гемоглобина в группе 600 МЕ/кг в неделю (1.44 г/л) в два раза превысило значение в группе 300 МЕ/кг в день (0.73 г/дл). Средние уровни гемоглобина в двух группах лечения являлись схожими на протяжении всего послеоперационного периода.

Эритропоэтический ответ в обеих группах лечения показал схожую частоту переливания (16% в группе 600 МЕ/кг еженедельно и 20% в группе 300 МЕ/кг ежедневно).

Лечение взрослых пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС) с низким или промежуточным-1 уровнем риска

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и безопасность эпоэтина альфа у взрослых субъектов с анемией с МДС с низким или промежуточным-1 уровнем риска.

Эритроидный ответ был определен в соответствии с критериями Международной рабочей группы (МРГ) от 2006 года как повышение гемоглобина ≥ 1.5 г / дл от исходного уровня или сокращения эритроцитов после переливания по абсолютному количеству не менее чем на 4 единицы каждые 8 недель по сравнению с 8 неделями до начала исследования и длительностью ответа не менее 8 недель. Во время скрининга уровень

эритропоэтина в сыворотке крови всех респондентов составлял менее 200 мЕд/мл.

Эритроидный ответ в течение первых 24 недель исследования продемонстрировали 27/85 (31.8%) субъектов в группе эпоэтина альфа по сравнению с 2/45 (4.4%) испытуемыми из группы плацебо ($p < 0.001$).

Среднее время от исходного уровня до первого переливания статистически значимо превышало в группе эпоэтина альфа по сравнению с группой плацебо (49 против 37 дней, $p = 0.046$). После 4 недель лечения время до первого переливания в группе эпоэтина альфа еще увеличилось (142 против 50 дней, $p = 0.007$). Процент субъектов, которым потребовалось переливание в группе эпоэтина альфа снизился с 51.8% за 8 недель до исходного уровня до 24.7% между неделями 16 и 24, по сравнению с группой плацебо, где процент переливания увеличился с 48.9% до 54.1 за одинаковые периоды времени.

У 4 (4.7%) субъектов развились тромботические сосудистые явления (ТСЯ) (внезапная смерть, ишемический инсульт, эмболия и флебит). Все ТСЯ произошли в группе эпоэтина альфа в первые 24 недели исследования.

Три случая ТСЯ были подтверждены, в одном случае (внезапная смерть) тромбоэмболическое нарушение не подтверждено. У двух субъектов имелись значимые факторы риска (фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и тромбофлебит).

Дети

Хроническая почечная недостаточность

Эпоэтин альфа оценивали в открытом, не рандомизированном 52-недельном клиническом исследовании с открытым диапазоном доз у педиатрических пациентов с ХПН, проходящих гемодиализ. Средний возраст пациентов, включенных в исследование составил 11.6 лет (диапазон от 0.5 до 20.1 лет).

Эпоэтин альфа вводили в дозе 75 МЕ/кг/неделю внутривенно в 2 или 3 приема после диализа, с повышением на 75 МЕ/кг/неделю с интервалом в 4 недели (до максимум 300 МЕ/кг/неделю), для достижения 1 г/дл/мес повышения гемоглобина. Требуемый диапазон концентрации гемоглобина составлял 9.6 до 11.2 г/дл. 81% пациентов достигли целевого уровня гемоглобина. Медиана времени до достижения целевого уровня составила 11 недель, средняя доза 150 МЕ/кг/нед. Из пациентов, которые достигли целевого уровня, 90% получали препарат 3 раза в неделю. Через 52 недели, 57% пациентов остались в исследовании, получая среднюю дозу 200 МЕ/кг/нед.

Клинические данные по подкожному введению препарата у детей ограничены. В 5 небольших открытых, неконтролируемых исследованиях (количество пациентов, варьировались от 9 до 22, общее $n=72$), эпоэтин альфа вводили детям подкожно в начальных дозах от 100 МЕ/кг/нед до 150 МЕ/кг/нед с возможностью увеличения дозы до 300 МЕ/кг/нед. В этих исследованиях, большинство пациентов были преддиализные ($n=44$), 27

пациентов находились на перитонеальном диализе и 2 были на гемодиализе в возрасте от 4 месяцев до 17 лет. В целом, эти исследования имеют методологические ограничения, но лечение было отмечено положительными тенденциями к повышению уровня гемоглобина. О неожиданных побочных реакциях не сообщалось.

Анемия, вызванная химиотерапией

Эпоэтин альфа 600 МЕ/кг (вводят внутривенно или подкожно один раз в неделю) был исследован в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 16-недельном исследовании и в рандомизированном, контролируемом, открытом, 20-недельном исследовании у детей с анемией, получающих миелосупрессивную химиотерапию для лечения различных детских немиелоидных злокачественных новообразований. В 16-недельном исследовании (n=222) у пациентов получающих терапию эпоэтином альфа при оценке качества жизни у пациентов педиатрического возраста или шкале опухоли не было статистически значимого влияния на пациентов, как при ответе пациентов, так и при ответе родителей пациентов по сравнению с плацебо (основной показатель эффективности). К тому же, не было никакой статистической разницы между долей пациентов, нуждающихся в эритроцитарной массе между группой эпоэтин альфа и плацебо.

В 20-недельном исследовании (n=225), никаких существенных различий не наблюдалось в основном показателе эффективности, т.е. в доле пациентов, которым требовалось переливание эритроцитов после 28-го дня (62% пациентов группы эпоэтин альфа в сравнении с 69% пациентов стандартной терапии).

Показания к применению

- симптоматическая анемия, связанная с хронической почечной недостаточностью (ХПН) у детей в возрасте от 1 до 18 лет и взрослых на гемодиализе, и у взрослых, на перитонеальном диализе
- симптоматическая анемия тяжелой степени сопровождающаяся клиническими симптомами у взрослых пациентов с почечной недостаточностью без диализа
- для лечения анемии и уменьшения потребности в гемотрансфузиях у взрослых пациентов с солидными опухолями, злокачественной лимфомой или множественной миеломой, которые получают химиотерапию или находятся в группе риска трансфузии согласно оценке общего статуса пациента (например, сердечно-сосудистый статус, сопутствующая анемия в начале химиотерапии)
- в рамках программы предоперационной заготовки аутологичной крови перед обширным плановым хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с анемией умеренной степени тяжести (Hb 10-13 г/дл [6,2 – 8,1 ммоль/л] без дефицита железа) в случае недоступности или недостатка процедур сохранения крови перед обширным хирургическим вмешательством, требующим переливания большого объема крови (4 или

более единиц крови для женщин либо 5 или более единиц для мужчин).

- перед проведением обширной плановой ортопедической операции у взрослых пациентов без железодефицитной анемии, для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза. Применение ограничено пациентами с анемией средней тяжести (уровень гемоглобина 10-13 г/дл), которые не участвуют в программе предоперационной заготовки аутологичной крови и у которых ожидается умеренная кровопотеря (900–1800 мл).

- симптоматическая анемия (уровень гемоглобина ≤ 10 г/дл) у взрослых пациентов с первичными миелодиспластическими синдромами (МДС) с низким или промежуточным-1 уровнем риска, у которых наблюдается низкий уровень эритропоэтина в сыворотке (< 200 мЕд/мл).

Способ применения и дозы

Перед началом терапии эпоэтином альфа, а также при принятии решения о повышении его дозы следует провести оценку и лечение других причин анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂, интоксикация алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз и фиброз костного мозга любого генеза). Для достижения оптимального ответа на эпоэтин альфа следует обеспечить адекватные запасы железа, с введением, при необходимости, дополнительного приёма железосодержащих препаратов.

Лечение симптоматической анемии у взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью

Симптомы анемии и последствия могут варьироваться в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний; необходима оценка врачом клинического течения заболевания и состояние пациента.

Концентрация гемоглобина, которой следует добиваться, должна составлять от 10 до 12 г/дл (6.2-7.5 ммоль/л). Эпрекс вводится в целях повышения гемоглобина не более 12 г/дл (7.5 ммоль / л). Следует избегать повышение уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл (1.25 ммоль/л) в течение четырех недель. В подобном случае необходима корректировка дозы, как это предусмотрено.

Вследствие вариабельности между пациентами, время от времени могут наблюдаться индивидуальные колебания значений гемоглобина для пациента выше или ниже требуемого уровня гемоглобина. Колебания уровней гемоглобина следует регулировать путем корректировки дозы, с учетом целевого диапазона гемоглобина от 10 г/дл (6.2 ммоль/л) до 12 г/дл (7.5 ммоль/л).

Следует избегать устойчивого уровня гемоглобина, превышающего 12 г/дл (7.5 ммоль/л).

Если уровень гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл (1.25 ммоль/л) в месяц, или если уровень гемоглобина составляет более 12 г/дл (7.5 ммоль /л), доза препарата Эпрекс должна быть снижена на 25%. Если уровень гемоглобина превышает 13 г/дл (8.1 ммоль/л), следует прекратить лечение,

пока он не опустится ниже 12 г/дл (7.5 ммоль /л), после чего возобновить терапию препаратом Эпрекс в дозе на 25% ниже предыдущей.

Необходим тщательный контроль пациентов для гарантии того, что применяется самая низкая утвержденная эффективная доза препарата Эпрекс, позволяющая обеспечить адекватный контроль анемии и ее симптомов, при сохранении концентрации гемоглобина на уровне 12 г / дл (7.5 ммоль / л).

Следует проявлять осторожность при эскалации доз лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз (erythropoiesis stimulating agents, ESA) у пациентов с хронической почечной недостаточностью. У пациентов с недостаточным ответом гемоглобина на терапию лекарственными средствами, стимулирующими эритропоэз, следует рассмотреть возможность и провести обследование в отношении других возможных причин.

Лечение препаратом Эпрекс делится на две фазы – фаза коррекции и поддерживающая фаза.

Взрослые пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе, у которых постоянно открыт венозный доступ предпочтительно внутривенное введение препарата Эпрекс.

В фазе коррекции анемии Эпрекс вводится из расчета 50 МЕ/кг массы тела три раза в неделю. При необходимости дозу можно увеличивать или уменьшать (не чаще, чем один раз в 4 недели) на 25 МЕ/кг массы тела три раза в неделю до достижения оптимального уровня гемоглобина от 10 г/дл до 12 г/дл (6.2 ммоль/л - 7.5 ммоль/л).

В поддерживающей фазе рекомендуемая общая недельная доза составляет от 75 до 300 МЕ/кг. Следует проводить необходимую корректировку дозы для того, чтобы поддерживать гемоглобин на требуемом уровне от 10 до 12 г/дл (6.2-7.5 ммоль /л).

Пациентам, у которых начальный уровень гемоглобина был очень низким (<6 г/дл или <3.75 ммоль /л), могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы, чем тем пациентам, которые имели менее тяжелую степень начальной анемии (> 8 г/дл или > 5 ммоль /л).

Взрослые пациенты с хронической почечной недостаточностью, не получающие диализ

Когда венозный доступ затруднен, Эпрекс можно вводить подкожно.

Фаза коррекции анемии Эпрекс вводится из расчета 50 МЕ/кг массы тела три раза в неделю. При необходимости дозу можно увеличивать (не чаще, чем один раз в 4 недели) на 25 МЕ/кг массы тела три раза в неделю до достижения оптимального уровня гемоглобина.

В поддерживающей фазе Эпрекс вводится 3 раза в неделю. В случае подкожного введения Эпрекс вводится 1 раз в неделю или 1 раз в две недели.

Концентрация гемоглобина, которой следует добиваться, должна составлять от 10 до 12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л). Расширение интервалов может потребовать увеличения дозы.

Максимальная доза не должна превышать 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 240 МЕ/кг (максимум в 20000 МЕ) 1 раз в неделю, 480 МЕ/кг (максимум в 40000 МЕ) 1 раз каждые 2 недели.

Взрослые пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе

Когда венозный доступ затруднен, Эпрекс можно вводить подкожно.

В фазе коррекции анемии препарат вводится из расчета 50 МЕ/кг массы тела два раза в неделю.

Поддерживающая фаза обычная доза для поддержания оптимального уровня гемоглобина составляет от 25-50 МЕ/кг массы тела два раза в неделю путем введения дозы в виде 2 равных инъекций.

При необходимости следует провести коррекцию дозы препарата для поддержания гемоглобина на требуемом уровне от 10 до 12 г/дл (6.2-7.5 ммоль /л).

Лечение анемии, вызванной химиотерапией у взрослых пациентов

Симптомы и осложнения анемии могут варьировать в зависимости от возраста, пола и общей тяжести заболевания; необходимо проведение врачом оценки индивидуального клинического течения заболевания и состояния пациента.

Эпрекс следует вводить пациентам с анемией (концентрация гемоглобина ≤ 10 г/дл (6.2 ммоль /л)).

Начальная доза должна составлять 150 МЕ/кг массы тела три раза в неделю подкожно. В качестве альтернативы начальная доза может составлять 450 МЕ/кг один раз в неделю подкожно.

При необходимости следует провести коррекцию дозы дозы для поддержания гемоглобина на требуемом уровне от 10 до 12 г/дл (6.2 - 7.5 ммоль /л).

Вследствие вариабельности между пациентами, время от времени могут наблюдаться индивидуальные колебания значений гемоглобина для пациента выше или ниже требуемого уровня гемоглобина. Колебания уровней гемоглобина следует регулировать путем корректировки дозы, с учетом целевого диапазона гемоглобина от 10 г/дл до 12 г/дл (6.2 ммоль/л-7.5 ммоль/л). Следует избегать устойчивого уровня гемоглобина, превышающего 12 г/дл (7.5 ммоль/л); руководство по соответствующей коррекции дозы при уровнях гемоглобина, превышающих 12 г/дл (7.5 ммоль /л), представлено ниже.

Если уровень гемоглобина увеличился, по крайней мере, на 1 г/дл (0.62 ммоль/л) или число ретикулоцитов увеличилось на $\geq 40\ 000$ клеток / мкл выше исходного уровня через 4 недели лечения, доза должна оставаться на уровне 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг один раз в неделю.

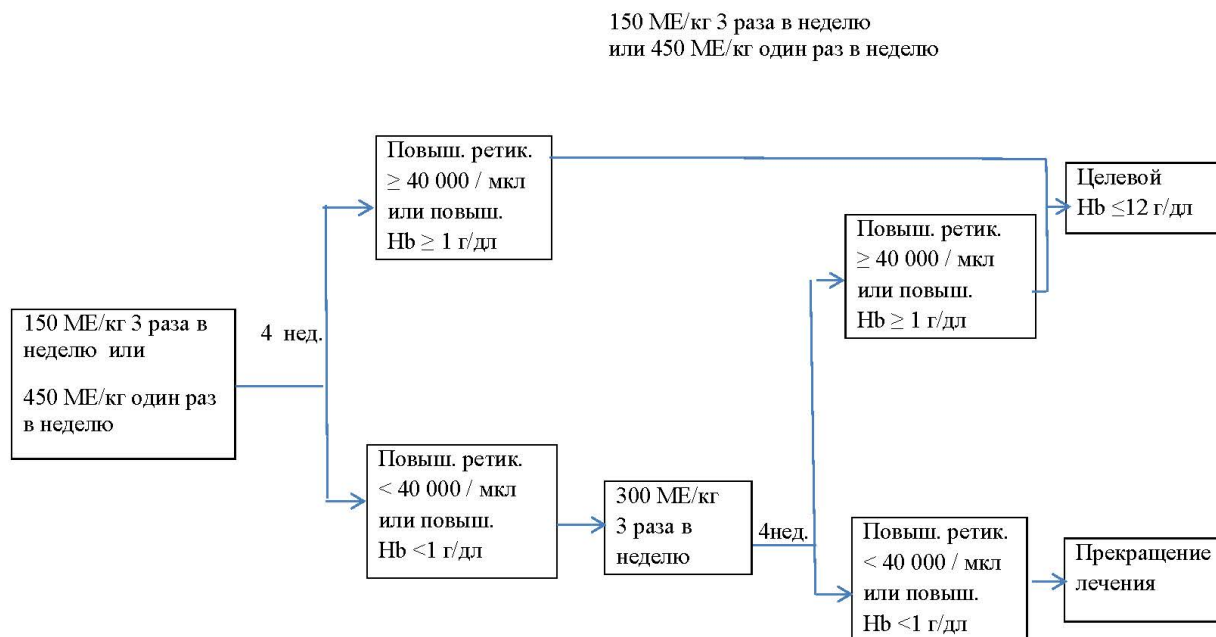
Если повышение уровня гемоглобина составляет <1 г/дл (<0.62 ммоль /л) и число ретикулоцитов увеличивается на <40000 клеток/мкл по сравнению с

исходным уровнем, дозу следует увеличить до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. Если после дополнительных 4 недель лечения при введении 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, гемоглобин повышается на ≥ 1 г/дл (≥ 0.62 ммоль/л) или число ретикулоцитов увеличивается на ≥ 40000 клеток/мкл, доза должна оставаться на уровне 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. Однако, если уровень гемоглобина повышается на <1 г/дл (<0.62 ммоль/л) и число ретикулоцитов увеличивается на $<40\ 000$ клеток/мкл по сравнению с исходным уровнем, терапевтический эффект на введение препарата Эпрекс у таких пациентов маловероятен и лечение должно быть прекращено.

Коррекция дозы для поддержания концентрации гемоглобина между 10 г/дл-12 г/дл

Если уровень гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл (1.25 ммоль/л) в месяц, или если уровень гемоглобина составляет более 12 г/дл (7.5 ммоль/л), доза препарата Эпрекс должна быть снижена примерно на 25 - 50%. Если уровень гемоглобина превышает 13 г/дл (8.1 ммоль/л), следует прекратить лечение до тех пор, пока он не опустится ниже 12 г/дл (7.5 ммоль/л), после чего возобновить терапию препаратом Эпрекс в дозе на 25% ниже предыдущей.

Рекомендуемый режим дозирования представлен в следующей диаграмме:



Необходим тщательный контроль пациентов для гарантии того, что применяется самая низкая доза лекарственного средства, стимулирующего эритропоэз, позволяющая обеспечить адекватный контроль анемии и ее симптомов. Терапия препаратом Эпрекс должна продолжаться в течение одного месяца после окончания курса химиотерапии.

Лечение взрослых пациентов, участвующих в программе заготовки аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами

Пациенты с легкой анемией (гематокрит 33 до 39%) нуждающиеся в предварительной сдаче крови ≥ 4 единиц должны получать лечение препаратом Эпрекс в дозе 600 МЕ/кг внутривенно 2 раза в неделю в течение 3 недель до операции. Эпрекс следует вводить после завершения каждой процедуры сдачи крови.

Лечение взрослых пациентов, которым назначена обширная ортопедическая операция

Рекомендуется использовать подкожное введение препарата в дозе 600 МЕ/кг массы тела еженедельно в течение 3 недель, предшествующих операции (21-й, 14-й и 7-й дни перед операцией), и в день операции. При необходимости, когда по медицинским показаниям необходимо сократить предоперационный период, Эпрекс можно назначать ежедневно в дозе 300 МЕ/кг массы тела в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. Если уровень гемоглобина в предоперационном периоде достигает 15 г/дл и выше, применение препарата Эпрекс следует прекратить.

Лечение взрослых пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС) с низким или промежуточным-1 уровнем риска

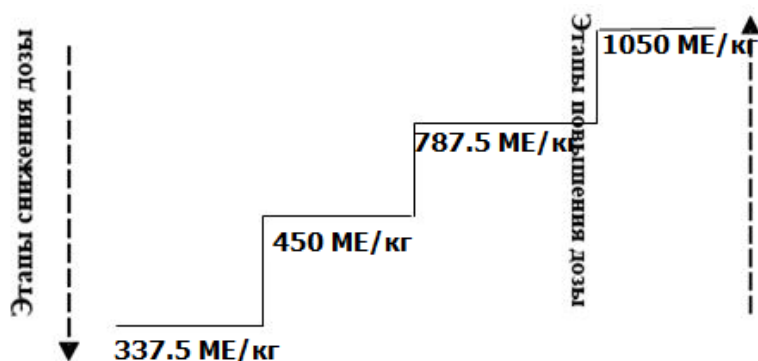
Эпрекс следует вводить пациентам с симптоматической анемией (например, уровень гемоглобина ≤ 10 г / дл (6.2 ммоль / л)).

Рекомендуемая начальная доза Эпрекс составляет 450 МЕ /кг (максимальная суммарная доза составляет 40 000 МЕ) подкожно один раз в неделю с интервалом между дозами не менее 5 дней.

При необходимости следует провести коррекцию дозы для поддержания гемоглобина на требуемом уровне от 10 до 12 г/дл (6.2 - 7.5 ммоль /л). Рекомендуется оценить исходный эритроидный ответ через 8-12 недель после начала лечения. Повышение и снижение дозы следует проводить поэтапно по схеме дозирования (см. диаграмму ниже). Следует избегать устойчивого уровня гемоглобина, превышающего 12 г/дл (7.5 ммоль/л).

Повышение дозы: не следует превышать максимальную дозу до 1050 МЕ/кг (суммарная доза 80000 МЕ) в неделю. Если пациент теряет ответ или уровень гемоглобина снижается на 1 г/дл при уменьшении дозы, то дозу следует увеличить на один шаг по схеме дозирования. Интервал между повышением доз - не менее 4 недель.

Поддержание и снижение дозы: эпоэтин альфа следует отменить, когда уровень гемоглобина превысит 12 г / дл (7.5 ммоль / л). Препарат можно возобновить, как только уровень гемоглобина достигнет значения < 11 г / дл, на том же уровне или снизить на один шаг по схеме дозирования, по решению врача. При быстром повышении уровня гемоглобина (> 2 г / дл в течение 4 недель), дозу следует снизить на один шаг.



Применение у детей

Лечение симптоматической анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Симптомы анемии и последствия могут варьироваться в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний; необходима оценка врачом клинического течения заболевания и состояние пациента.

Концентрация гемоглобина, которой следует добиваться у детской популяции, должна составлять от 9.5 до 11 г/дл (5.9 -6.8 ммоль/л).

Следует избегать устойчивого уровня гемоглобина, превышающего 11 г/дл (6.8 ммоль/л).

Следует избегать повышение уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл (1.25 ммоль/л) в течение четырех недель. Если это происходит, следует провести коррекцию дозы препарата, как предусмотрено.

Необходим тщательный контроль пациентов для гарантии того, что применяется самая низкая утвержденная эффективная доза препарата Эпрекс, позволяющая обеспечить адекватный контроль анемии и ее симптомов.

Лечение препаратом Эпрекс делится на две фазы – фаза коррекции анемии и поддерживающая фаза.

У пациентов детского возраста, находящихся на гемодиализе, у которых постоянно открыт венозный доступ предпочтительно внутривенное введение препарата Эпрекс.

В фазе коррекции анемии Эпрекс вводится из расчета 50 МЕ/кг массы тела три раза в неделю. При необходимости дозу можно увеличить или уменьшить (не чаще, чем один раз в 4 недели) на 25 МЕ/кг массы тела три раза в неделю до достижения оптимального уровня гемоглобина от 9.5 г/дл до 11 г/дл (5.9 ммоль/л - 6.8 ммоль/л).

В поддерживающей фазе требуется коррекция дозы для поддержания гемоглобина на требуемом уровне от 9.5 до 11 г/дл (5.9-6.8 ммоль /л).

Как правило, детям с весом менее 30 кг требуются более высокие поддерживающие дозы, чем детям с весом более 30 кг и взрослым. Детям с очень низким исходным уровнем гемоглобина (<6.8 г / дл или <4.25 ммоль/л) могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы, чем пациентам с более высоким исходным уровнем гемоглобина (> 6.8 г / дл или > 4.25 ммоль / л).

Лечение анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, до назначения диализа или находящихся на перитонеальном диализе

Безопасность и эффективность препарата Эпрекс, у пациентов с хронической почечной недостаточностью с анемией, до начала диализа или находящихся на перитонеальном диализе, не установлена. На данный момент доступные данные для подкожного применения препарата Эпрекс в этих популяциях описаны в разделе «Фармакодинамика», но рекомендации относительно дозирования препарата отсутствуют.

Лечение детей с анемией, вызванной химиотерапией

Безопасность и эффективность препарата Эпрекс у пациентов детского возраста, получающих химиотерапию не установлены.

Лечение детей в рамках программы предоперационной заготовки аутологичной крови

Безопасность и эффективность препарата Эпрекс у пациентов детского возраста не установлены. Данные не доступны.

Лечение детей, которым назначена обширная ортопедическая операция

Безопасность и эффективность препарата Эпрекс у пациентов детского возраста не установлены. Данные не доступны.

Способ применения

При работе или введении лекарственного средства соблюдать меры предосторожности.

Перед применением оставьте шприц Эпрекс до достижения комнатной температуры. Обычно это занимает от 15 до 30 минут.

Лечение симптоматической анемии у взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью

У пациентов с ХПН, у которых постоянно открыт венозный доступ (пациенты на гемодиализе) предпочтительно внутривенное введение.

Когда венозный доступ затруднен (пациенты, которые еще не получают гемодиализ, а также пациенты на перитонеальном диализе), Эпрекс можно вводить подкожно.

Лечение взрослых пациентов с анемией, вызванной химиотерапией

Эпрекс следует вводить в виде подкожной инъекции.

Лечение взрослых пациентов в рамках программы предоперационной заготовки аутологичной крови

Эпрекс следует вводить внутривенно.

Лечение взрослых пациентов, которым назначена обширная ортопедическая операция

Эпрекс следует вводить в виде подкожной инъекции.

Лечение взрослых пациентов с миелодиспластическими синдромами (МДС) с низким или промежуточным-1 уровнем риска

Эпрекс следует вводить в виде подкожной инъекции.

Лечение симптоматической анемии у пациентов детского возраста с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе

У пациентов детского возраста, находящихся на гемодиализе, у которых постоянно открыт венозный доступ предпочтительно внутривенное введение препарата Эпрекс.

Внутривенное введение

Продолжительность внутривенной инъекции составляет не менее 1-5 минут, в зависимости от общей дозы. Пациентам, находящимся на гемодиализе, болюсная инъекция препарата производится во время процедуры диализа через удобный венозный порт в диализной линии. Альтернативной может быть инъекция, сделанная в конце процедуры диализа через фистульную иглу, затем вводят 10 мл изотонического солевого раствора для прочистки иглы и обеспечения удовлетворительного введения препарата в кровоток. Более медленное введение предпочтительнее для пациентов, у которых отмечается гриппоподобный синдром на введение препарата.

Запрещается вводить препарат в виде внутривенной инфузии или смешивать его с другими лекарственными средствами.

Подкожное введение

При подкожном введении препарата Эпрекс количество вводимого препарата не должна превышать 1 мл на однократную инъекцию. В случае введения больших объемов следует производить инъекции в несколько мест. Инъекции следует производить в конечности или в переднюю брюшную стенку.

Если врач решит, что пациент или опекун могут безопасно и эффективно самостоятельно вводить препарат Эпрекс подкожно, то он должен предоставить все инструкции, назначить правильную дозировку и обучить введению.

Как и при применении прочих инъекционных препаратов, перед использованием следует внимательно осмотреть раствор на предмет наличия видимых частиц или изменения цвета.

Как самостоятельно сделать инъекцию препарата с помощью предварительно заполненного шприца.

1. Достаньте шприц из холодильника. Раствор необходимо довести до комнатной температуры. Обычно это занимает от 15 до 30 минут. Не снимайте защитный колпачок иглы, пока он не достигнет комнатной температуры.
2. Проверьте шприц на правильность дозировки, срок хранения, отсутствие повреждений, а также прозрачность раствора и отсутствие его замораживания
3. Выберите место инъекции. Подходящими местами для инъекции является верхняя область бедра и передняя брюшная стенка, кроме околопупочной области. Ежедневно чередуйте места инъекций.

4. Вымойте руки. Очистите место инъекции тампоном с антисептиком для его дезинфекции.
5. Держите предварительно заполненный шприц за корпус шприца закрытой иглой вверх. Не держите шприц за наконечник поршня, поршень, защитные «крылья» иглы или защитный колпачок иглы. Не тяните за поршень. Не снимайте защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца до момента введения препарата. Удалите упаковку со шприца, держа за корпус шприца и стягивая упаковку без ее перекручивания. Запрещается нажимать на поршень, дотрагиваться до иглы или встряхивать шприц. Не трогайте защитные зажимы иглы для предотвращения снятия защитного устройства иглы.
6. Сформируйте кожную складку между большим и указательным пальцами руки. Не стягивайте ее.
7. Введите иглу на всю длину.
8. Нажимайте на поршень до конца, для инъекции всего раствора. Нажимайте на него без усилия и равномерно, продолжая зажимать кожную складку. Устройство защиты иглы не активируется до введения полной дозы.
9. При максимально возможном продвижении поршня, извлеките иглу и расправьте кожную складку.
10. Медленно отнимите большой палец с поршня. Позвольте игле переместиться до полного ее покрытия защитной насадкой.
11. Прижмите тампон с антисептиком к месту инъекции на несколько секунд после ее завершения.
12. Поместите использованный Вами шприц в безопасный контейнер. Используйте только по одной дозе из каждого шприца. Если после инъекции в шприце остается раствор, все равно необходимо выбросить шприц, а не использовать его повторно.

Побочные действия

Сводные данные о профиле безопасности

Во время терапии препаратом Эпрекс наиболее часто наблюдается дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии. Необходимо контролировать артериальное давление, особенно в начале терапии препаратом Эпрекс.

Наиболее часто встречающимися побочными действиями, наблюдавшимися во время клинических исследований были диарея, тошнота, рвота, повышение температуры и головная боль. Гриппоподобный синдром чаще всего наблюдался в начале терапии.

Заложенность дыхательных путей, которая включает в себя заложенность верхних дыхательных путей, заложенность носа и назофарингит, сообщалась в исследованиях с удлинённым интервалом дозирования у

взрослых пациентов с почечной недостаточностью, еще не находящихся на диализе.

У пациентов, получающих лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, наблюдалась повышенная частота тромботических сосудистых явлений.

Табличный перечень побочных действий

Из 3262 участников 23 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых или стандартных исследований, общий профиль безопасности препарата Эпрекс был оценен у 1992 пациентов с анемией. Сюда относятся 228 пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые получали эпоэтин альфа в рамках 4 исследований (два исследования с участием пациентов, еще не получающих гемодиализ (n=131), и два исследования с участием пациентов на гемодиализе (n=97); 1404 онкологических пациента, получавших эпоэтин альфа в рамках 16 исследований лечения анемии на фоне химиотерапии; 147 пациентов, получавших эпоэтин альфа в двух исследованиях заготовки аутологичной крови в предоперационном периоде, и 213 пациентов, получавших препарат в периоперационном периоде.

Ниже указаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестной частоты (нельзя определить на основании доступных данных).

Очень часто

- диарея, тошнота, рвота
- лихорадка

Часто

- головная боль
- венозные и артериальные тромбозы³, гипертензия
- кашель
- кожная сыпь
- артралгия, боль в костях, миалгия, боль в конечностях
- озноб, гриппоподобные синдром, реакции в месте инъекции, периферический отек

Нечасто

- гиперкалиемия²
- судороги
- заложенность дыхательных путей

Очень редко

- эритропоэтиновая антитело-опосредованная парциальная
красноклеточная аплазия^{1,4}, тромбоцитемия¹

Неизвестной частоты

- анафилактическая реакция⁴, гиперчувствительность⁴
- гипертонический криз⁴
- ангионевротический отек⁴, крапивница⁴

- порфирия⁴
- неэффективность терапии

¹выявлены в ходе пострегистрационного опыта применения, категория частоты оценена на основе частоты спонтанных сообщений

²часто встречается при диализе

³включая артериальные и венозные, смертельные и не смертельные реакции, такие как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, тромбоз сетчатки, артериальный тромбоз (в том числе инфаркт миокарда), инсульты (в том числе инфаркт головного мозга и кровоизлияние в мозг), транзиторная ишемическая атака, тромбоз шунта (в т.ч. компонент диализа) и тромбоз артериовенозного шунта аневризмы

⁴описаны в разделе «Особые указания»

Описание отдельных побочных реакций

Отмечались реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, анафилактические реакции и ангионевротический отёк.

Гипертонический криз с энцефалопатией и судорогами, требующий интенсивной терапии, наблюдался во время терапии препаратом Эпрекс у пациентов, ранее имевших нормальное или пониженное артериальное давление. Особое внимание следует уделять возникновению внезапных мигренеподобных головных болей, как возможному предупреждающему сигналу.

Антитело-опосредованная парциальная красноклеточная аплазия сообщалась в очень редких случаях (<1/10000 случаев в год) у пациентов после нескольких месяцев до нескольких лет лечения с препаратом Эпрекс.

Взрослые пациенты с миелодиспластическими синдромами (МДС) с низким или промежуточным-1 уровнем риска

Профиль безопасности у пациентов с МДС с низким или промежуточным-1 уровнем риска, которые получали Эпрекс, соответствовал известному профилю безопасности Эпрекс. В исследованиях у пациентов с МДС не зарегистрировано новых побочных реакций.

Дети с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе

Опыт применения препарата у педиатрических пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе в клинических испытаниях и пострегистрационный период, ограничен. В данной популяции не отмечалось специфических побочных реакций, не упомянутых в таблице выше, или любых реакций, которые не связаны с основным заболеванием.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- парциальная красноклеточная аплазия, возникшая после терапии каким-либо эритропоэтином
- неконтролируемая артериальная гипертензия

- пациентам с тяжелой патологией коронарных, сонных, мозговых и периферических сосудов, включая недавно перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (перед обширной ортопедической операцией и не участвующих в программе заготовки аутологичной крови)
 - хирургические пациенты, которые по каким-либо причинам не могут получать адекватную антитромботическую профилактическую терапию
- Противопоказания, связанные с программой предоперационной заготовки аутологической крови, также должны учитываться при назначении Эпрекс.

Лекарственные взаимодействия

Данных о взаимодействии препарата Эпрекс с другими лекарственными средствами нет. Препараты, угнетающие эритропоэз, могут понижать эффективность препарата Эпрекс. Однако, поскольку циклоспорин связывается с эритроцитами, существует возможность лекарственного взаимодействия.

При одновременном применении препарата Эпрекс и циклоспорина следует контролировать уровень циклоспорина в крови и корректировать дозу циклоспорина в зависимости от степени повышения гематокрита.

Нет данных о взаимодействии между препаратом Эпрекс и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) или гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) в отношении гематологической дифференциации или пролиферации образцов биопсии опухоли в условиях *in vitro*.

У пациентов с метастазирующим раком груди, которым назначен одновременный прием эпоэтина альфа подкожно, в дозировке 40000 МЕ/мл и трастузумаба в дозировке 6 мг/кг, введение эпоэтина альфа не влияет на фармакокинетику трастузумаба.

Особые указания

У всех пациентов, получающих Эпрекс, следует производить тщательный мониторинг и, при необходимости, контроль артериального давления. Эпрекс следует с осторожностью использовать при наличии нелеченной, неадекватно леченной или плохо контролируемой гипертензии. Во время лечения препаратом Эпрекс может потребоваться начать или усилить антигипертензивную терапию. Если артериальное давление контролировать не удастся, лечение препаратом Эпрекс следует прекратить.

Гипертонический криз с энцефалопатией и судорогами, требующий интенсивной терапии, наблюдался во время терапии препаратом Эпрекс у пациентов, ранее имевших нормальное или пониженное артериальное давление. Особое внимание следует уделять возникновению необычных головных болей или нарастанию головных болей, как возможному предупреждающему сигналу.

Эпрекс следует с осторожностью применять у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или заболеваниями, имеющими предрасположенность к судорожной активности (инфекции ЦНС и метастазы в головной мозг). Эпрекс следует с осторожностью применять у пациентов с хронической печеночной недостаточностью.

Безопасность препарата Эпрекс у пациентов с нарушением функции печени не установлена. У пациентов, получавших лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, наблюдалось повышение частоты тромботических сосудистых явлений (ТСЯ). Сюда относились венозные и артериальные тромбозы и эмболии (включая несколько случаев со смертельным исходом), такие как тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, тромбоз сетчатки и инфаркт миокарда. Отмечались нарушения мозгового кровообращения (включая инфаркт головного мозга, кровоизлияние в головной мозг и транзиторные ишемические атаки).

Следует тщательно сопоставлять отмеченный риск ТСЯ и пользу от лечения препаратом Эпрекс, в особенности у пациентов с наличием факторов риска, таких как пациенты с ожирением или наличием в анамнезе тромботических сосудистых явлений (например, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии и нарушения мозгового кровообращения).

У всех пациентов следует производить тщательный мониторинг концентрации гемоглобина из-за потенциального повышения риска тромбоэмболических явлений и смертельных исходов, если концентрации гемоглобина выше диапазона, являющегося показанием к применению.

При лечении препаратом Эпрекс может происходить умеренное дозозависимое повышение количества тромбоцитов в пределах нормы. Оно уменьшается по мере продолжения терапии. Отмечалась и тромбоцитемия, выходящая за пределы нормы. Рекомендуется регулярный мониторинг количества тромбоцитов в течение первых 8 недель терапии.

Перед началом терапии препаратом Эпрекс, а также при принятии решения о повышении его дозы, следует произвести оценку и лечение других причин анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂, интоксикация алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз и фиброз костного мозга любого генеза).

В большинстве случаев значения уровня ферритина снижаются одновременно с увеличением гематокрита.

Чтобы гарантировать оптимальный ответ на эпоэтин альфа следует обеспечить адекватные запасы железа, с введением, при необходимости, препаратов, содержащих железо:

- У пациентов с ХПН рекомендуется применение препаратов, содержащих железо (элементарного железа 200-300 мг/сутки перорально у взрослых и 100-200 мг/сутки перорально у детей) в случае уровня ферритина сыворотки ниже 100 нг/мл.

- Для всех пациентов с онкозаболеваниями рекомендуется применение препаратов, содержащих железо (элементарного железа 200-300 мг/сутки перорально) с показателем насыщения трансферрина ниже 20%.
- У пациентов программы заготовки аутологичной крови следует использовать препараты, содержащие железо (элементарного железа 200 мг/сутки перорально) в течение нескольких недель перед началом забора аутологичной крови, с целью достижения больших запасов железа перед началом терапии и в течение всего курса терапии препаратом Эпрекс.
- У пациентов, которым назначена большая плановая ортопедическая операция, следует использовать препараты, содержащие железо (элементарного железа 200 мг/сутки перорально) в течение всего курса терапии препаратом Эпрекс. При возможности, применение препаратов, содержащих железо, следует начать до начала терапии препаратом Эпрекс, чтобы создать достаточные запасы железа.

Очень редко у пациентов, получавших лечение препаратом Эпрекс, в начале лечения наблюдались развитие или обострение порфирии. У пациентов с порфирией Эпрекс следует использовать с осторожностью.

Для того чтобы лучше отслеживать лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, торговое название применяемого лекарственного средства - стимулятора эритропоэза - должно быть четко записано (или заявлено) в документах пациента. Пациенты должны переключаться с применения одного стимулятора эритропоэза на другой только под строгим контролем.

Истинная красноклеточная аплазия костного мозга

У пациентов с ХПН, получавших лечение с подкожным введением препарата Эпрекс, очень редко, спустя месяцы и годы лечения, отмечалась антитело-опосредованная истинная красноклеточная аплазия костного мозга (ИКА). Изредка отмечались случаи этого заболевания у пациентов с гепатитом С, получавших лечение интерфероном и рибавирином, когда одновременно проводилось лечение эритропоэтинами которые не предназначены для лечения анемии, связанной с гепатитом С.

У пациентов, у которых отмечается внезапное снижение эффективности, определяемое по снижению гемоглобина (1-2 г/дл в месяц), с повышением потребности в гемотрансфузиях необходимо провести подсчет количества ретикулоцитов и обследовать для выяснения причин отсутствия ответа (дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂, интоксикация алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз и фиброз костного мозга любого генеза).

Парадоксальное снижение уровня гемоглобина и развитие симптомов тяжелой анемии в связи с низким содержанием ретикулоцитов, указывает на необходимость прекращения лечения препаратом Эпрекс и проведения анализа на присутствие антител к антиэритропоэтину. Исследование

костного мозга также должно быть рассмотрено для диагностики истинной красноклеточной аплазии костного мозга.

Не следует начинать лечение каким-либо иным эритропоэтином, поскольку существует риск перекрестной реакции.

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью

Пациентам с ХПН, получающим Эпрекс, следует регулярно измерять уровень гемоглобина до достижения стабильного уровня, с периодическим контролем в дальнейшем.

У пациентов с ХПН скорость повышения уровня гемоглобина должна составлять примерно 1 г/дл (0.62 ммоль/л)/месяц, и не должна превышать 2 г/дл (1.2 ммоль/л)/месяц, с целью минимизации рисков усиления гипертензии.

У пациентов с ХПН поддерживаемая концентрация гемоглобина не должна превышать верхней границы заданного диапазона концентрации гемоглобина, как это рекомендовано в разделе «Способ применения и дозы».

В клинических исследованиях наблюдался повышенный риск смертности и серьезных сердечно-сосудистых явлений при введении лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз пациентам до достижения целевого уровня гемоглобина выше 12 г/дл (7.5 ммоль/л).

Контролируемые клинические исследования не показали существенных преимуществ применения эпоэтинов в случаях, когда концентрация гемоглобина выходила за пределы уровня, необходимого для контроля симптомов анемии и устранения необходимости переливания крови.

Следует проявлять осторожность при эскалации доз препарата Эпрекс у пациентов с хронической почечной недостаточностью, поскольку высокие совокупные дозы эпоэтина могут быть связаны с повышенным риском смертности, серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений. У пациентов с недостаточным ответом гемоглобина на терапию лекарственными средствами, стимулирующими эритропоэз, следует провести обследование в отношении других возможных причин.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих Эпрекс в виде подкожных инъекций, необходимо регулярно контролировать эффективность терапии, определяемую как отсутствие или снижение ответа на введение эритропоэтина у пациентов, которые ранее были восприимчивы к данной терапии. Это характеризуется устойчивым снижением гемоглобина, несмотря на увеличение дозы эпоэтина-альфа.

У некоторых пациентов с более расширенным интервалом дозирования (более чем 1 раз в неделю) препарата Эпрекс могут не поддерживаться надлежащие уровни гемоглобина, и может потребоваться увеличение дозы

препарата Эпрекс, в связи, с чем следует регулярно контролировать уровень гемоглобина.

У пациентов на гемодиализе, в особенности у пациентов с тенденцией к гипотензии, или с осложнениями со стороны артериовенозных фистул (стенозы, аневризмы и т.д.) возникали тромбозы шунтов. Таким пациентам рекомендуется ранняя проверка шунта и профилактика тромбоза путем применения, например, ацетилсалициловой кислоты.

В отдельных случаях наблюдалась гиперкалиемия, хотя ее причинно-следственная связь с применением препарата не установлена.

У пациентов с ХПН следует производить мониторинг электролитов сыворотки. Если уровень калия сыворотки повышен или нарастает, тогда, в дополнение к надлежащему лечению гиперкалиемии, следует рассмотреть возможность прекращения введения препарата Эпрекс вплоть до корректировки уровня калия сыворотки.

В результате повышения гематокрита пациенты на гемодиализе, получающие Эпрекс, часто нуждаются в повышении дозы гепарина во время диализа. Если доза гепарина не адекватна, возможна окклюзия диализной системы.

Основываясь на имеющейся информации, коррекция анемии введением препарата Эпрекс у взрослых пациентов с почечной недостаточностью, не находящихся на диализе, не ускоряет скорость прогрессирования почечной недостаточности.

Лечение анемии, вызванной химиотерапией

Пациентам с онкологическим заболеванием, получающим лечение эпоэтином альфа, следует регулярно измерять уровень гемоглобина до достижения стабильного уровня, с периодическим контролем в дальнейшем.

Эритропоэтины являются факторами роста, которые стимулируют, в первую очередь, образование эритроцитов. Рецепторы эритропоэтина могут экспрессироваться на поверхности многих опухолевых клеток. Как и в случае всех факторов роста, существуют сомнения в отношении того, что эритропоэтины могут стимулировать рост опухолей.

Роль лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз на прогрессирование опухолей или снижение выживаемости без прогрессирования заболевания не может быть исключена. В контролируемых клинических исследованиях применение препарата Эпрекс и других лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз, было связано со снижением с местно-регионарным контролем опухоли или снижением общей выживаемости:

- снижение местно-регионарного контроля у пациентов с раком головы и шеи, получающих лучевую терапию при достижении уровня гемоглобина выше 14 г/дл (8.7 ммоль/л);

- сокращают общую выживаемость и увеличивают смертность, связанную с прогрессированием заболевания после 4 месяцев лечения у пациенток с метастазирующим раком молочной железы, получающих химиотерапию, при достижении уровня гемоглобина 12-14 г/дл (7.5-8.7 ммоль/л);
- повышенный риск смерти при достижении целевого гемоглобина 12 г/дл (7.5 ммоль/л) у пациентов с активным злокачественным заболеванием не получающих ни химиотерапию, ни лучевую терапию. Стимуляторы эритропоэза не рекомендуются для применения в данной популяции пациентов;
- наблюдаемое повышение риска на 9% фармакодинамики или смерти в группе эпоэтин альфа в сочетании со стандартным лечением от первичного анализа и повышение риска на 15% , не может быть статистически исключено у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получающих химиотерапию при достижении уровня гемоглобина от 10 до 12 г/дл (6.2 до 7.5 ммоль/л).

В свете вышеизложенного, в некоторых клинических ситуациях переливание крови должно быть предпочтительным методом лечения анемии у онкологических пациентов.

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

У пациентов с онкологическим заболеванием, получающих химиотерапию, при оценке эффективности терапии препаратом Эпрекс (в особенности у пациентов, подверженных риску трансфузии) следует учитывать задержку в 2-3 недели появления стимулированных эритропоэтином эритроцитов в крови.

Взрослые хирургические пациенты, участвующие в программе заготовки аутологичной крови

Должны соблюдаться все особые предупреждения и особые меры предосторожности, связанные с программой заготовки аутологичной крови, в особенности обязательное восполнение объема плазмы у пациента.

Пациенты, которым назначена обширная ортопедическая операция

В периоперационном периоде всегда следует соблюдать необходимые требования для регулярного контроля крови.

Пациентам, которым назначена обширная плановая ортопедическая операция, следует проводить антитромботическую профилактику, поскольку у хирургических пациентов могут возникать тромботические и сосудистые явления, особенно при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания.

Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с предрасположенностью к развитию тромбоза глубоких вен. Лечение препаратом Эпрекс пациентов с исходным уровнем гемоглобина >13 г/дл может быть связано с повышенным риском послеоперационных тромботических/сосудистых явлений, что нельзя исключить. Эпрекс не следует применять у пациентов с исходным уровнем гемоглобина >13 г/дл.

Беременность и период лактации

Адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин отсутствуют. Исследования *in vivo* свидетельствовали о репродуктивной токсичности.

Неизвестно, выводится ли Эпрекс в человеческое молоко. У женщин, кормящих грудью, Эпрекс следует применять с осторожностью.

Использование препарата Эпрекс во время беременности и лактации возможно только, если потенциальная польза от его применения превышает возможный риск для плода или новорожденного.

Применение эритропоэтина альфа не рекомендуется во время беременности и в период лактации, участвующим в программе предоперационной заготовки аутологической крови.

Фертильность

В настоящее время отсутствуют данные о потенциальных эффектах эпоэтина альфа на фертильность мужчин и женщин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Данные отсутствуют.

Передозировка

Терапевтический диапазон эпоэтина альфа является очень широким. Передозировка эпоэтином альфа может привести к таким эффектам, которые являются продолжениями фармакологических эффектов гормона. Лечение: при очень высоких уровнях гемоглобина возможно применение кровопусканий. При необходимости следует назначить дополнительное корректирующее лечение.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

Раствор препарата в шприцах по 2000 МЕ (0.5 мл) и 40000 МЕ (1.0 мл).

По 3 предварительно заполненных шприца вкладываются в контурную ячейковую упаковку из ПВХ. На шприц наклеивается этикетка с контрэтикеткой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в картонной пачке. Шприцы снабжаются устройством защиты иглы PROTECS™ для предотвращения ранения иглой после ее использования.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2°C до 8°C, в защищенном от света месте.

Не встряхивать и не замораживать.

Температурный режим хранения препарата должен строго соблюдаться до момента введения (хранить в холодильнике на расстоянии от морозильного отделения)! Используемая упаковка препарата может храниться в течение 30 дней при комнатной температуре (не выше 25°C).

Если препарат не было использован до конца этого периода, его необходимо утилизировать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

1 год 6 месяцев

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Силаг АГ, Хохштрассе 201, Шаффхаузен, Швейцария

Держатель регистрационного удостоверения

ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11 e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com