МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013583/01-260219
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Эпрекс® (Eprex®)

Регистрационный номер: П N 013583/01

Торговое наименование – Эпрекс®

Международное непатентованное наименование – эпоэтин альфа

Лекарственная форма – раствор для внутривенного и подкожного введения

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Состав

Для дозировки 1 000 МЕ / 0,5 мл

Активное вещество: эпоэтин альфа (рекомбинантный) – 8,4 мкг.

Вспомогательные вещества: полисорбат 80–0,15 мг, натрия хлорид – 2,19 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0,58 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 1,12 мг, глицин – 2,50 мг, вода для инъекций – до 0,5 мл.

Для дозировки 2 000 МЕ / 0,5 мл

Активное вещество: эпоэтин альфа (рекомбинантный) – 16,8 мкг.

Вспомогательные вещества: полисорбат 80–0,15 мг, натрия хлорид – 2,19 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0,58 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 1,12 мг, глицин – 2,50 мг, вода для инъекций – до 0,5 мл.

Для дозировки 4 000 МЕ / 0,4 мл

Активное вещество: эпоэтин альфа (рекомбинантный) – 33,6 мкг.

Вспомогательные вещества: полисорбат 80–0,12 мг, натрия хлорид – 1,752 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0,464 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 0,896 мг, глицин – 2,00 мг, вода для инъекций – до 0,4 мл.

Для дозировки 10 000 МЕ / 1,0 мл

Активное вещество: эпоэтин альфа (рекомбинантный) – 84,0 мкг.

Вспомогательные вещества: полисорбат 80–0,30 мг, натрия хлорид – 4,38 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 1,16 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 2,24 мг, глицин – 5,00 мг, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Фармакотерапевтическая группа – гемопоэза стимулятор.

Код АТХ – B03XA01

Фармакологические свойства

Эпоэтин альфа представляет собой очищенный гликопротеин, стимулирующий эритропоэз; влияет на деление и дифференциацию клеток-предшественников. Он продуцируется клетками млекопитающих со встроенным геном, кодирующим синтез эритропоэтина человека. По биологическим свойствам эпоэтин альфа не отличается от человеческого эритропоэтина.

Белковая фракция составляет около 58 % от молекулярной массы и состоит из 165 аминокислот. Четыре углеводородных цепи присоединены к белку тремя N-гликозидными связями и одной O-гликозидной связью. Молекулярный вес эритропоэтина составляет приблизительно 32 000 – 40 000 дальтон.

Фармакодинамика

После введения препарата количество эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобин и скорость поглощения ^{59}Fe увеличиваются. На культуре клеток костного мозга показано, что эпоэтин альфа избирательно стимулирует эритропоэз, не оказывая влияния на лейкопоэз.

Здоровые добровольцы

После введения единичной дозы эритропоэтина альфа (от 20 000 до 160 000 МЕ подкожно) наблюдался дозозависимый ответ, оцененный по следующим фармакодинамическим маркерам: содержание ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Профиль «концентрация – время» с пиком и возвратом к базовой линии наблюдался для изменения числа ретикулоцитов. Менее четкий профиль наблюдался для эритроцитов и гемоглобина. Все фармакодинамические маркеры возрастали в линейной зависимости с максимальным значением ответа при наиболее высоких дозах.

При сравнении введения 1 дозы 40 000 МЕ и 3 доз 150 МЕ/кг в неделю, несмотря на различие профилей «концентрация – время», фармакодинамический ответ был одинаковым для обоих режимов дозирования. Дополнительно проводили сравнение режимов при введении 1 раз в неделю и 1 раз в 2 недели. В итоге, по результатам фармакодинамических исследований, режим 40 000 МЕ 1 раз в неделю показал себя более эффективным, чем однократное введение в 2 недели, несмотря на подобие показателей для ретикулоцитов.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН)

Эритропоэтин альфа способен стимулировать эритропоэз у пациентов с анемией и ХПН, включая находящихся на гемодиализе. 1-й очевидный ответ на введение эритропоэтина альфа с повышением числа ретикулоцитов наблюдался через 10 дней с последующим повышением

показателей гематокрита, эритроцитов и гемоглобина, обычно в период от 2 до 6 недель. Ответ для гемоглобина различается для отдельных пациентов и может зависеть от запасов железа и сопутствующих проблем со здоровьем.

Дети с ХПН

В клинических исследованиях с участием пациентов от 0,5 до 18 лет эритропоэтин альфа вводился в режиме 75 МЕ/кг/неделя внутривенно в 2 или 3 дозы после диализа, титрование дозы производилось на 75 МЕ/кг/неделя с интервалом в 4 недели (до максимальных 300 МЕ/кг/неделя) для достижения роста концентрации гемоглобина 10 г/л/месяц. 81 % пациентов достиг желаемого значения концентрации гемоглобина: от 96 до 112 г/л. При среднем времени лечения 11 недель и средней дозе 150 МЕ/кг/неделя из пациентов, достигших целевых результатов терапии, 90 % находились на режиме введения 3 раза в неделю.

Пациенты с анемией, вызванной проведением химиотерапии

Эритропоэтин альфа при введении 3 раза в неделю или 1 раз в неделю показал способность повышать гемоглобин и уменьшать потребность в переливании крови через месяц после начала химиотерапии у онкологических пациентов с анемией. Профили AUC фармакодинамических параметров (содержание эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина) были одинаковы для здоровых добровольцев и для пациентов после химиотерапии.

Взрослые участники программы сбора аутологичной крови перед обширным хирургическим вмешательством

Эритропоэтин альфа доказанно стимулирует выработку эритроцитов с целью увеличить объем сбора аутологичной крови и останавливает снижение содержания гемоглобина у взрослых пациентов, направленных на обширные хирургические операции, которые не собираются создавать запас собственной крови.

Взрослые пациенты перед ортопедическими операциями

Для пациентов перед обширным хирургическим вмешательством со значением показателя гемоглобина до лечения от > 100 до ≤ 130 г/л эритропоэтин альфа снижает риск получения трансфузии чужой крови и ускоряет восстановление числа эритроцитов (повышает гемоглобин, значение гематокрита и число ретикулоцитов).

Фармакокинетика

Внутривенное введение

При измерении концентрации эпоэтина альфа после внутривенного многократного введения по 50-100 МЕ/кг период полувыведения ($t_{1/2}$) составил приблизительно 4 часа у здоровых добровольцев и был более длительным у пациентов с почечной недостаточностью, составляя около 5 часов для доз по 50, 100 и 150 МЕ/кг. У детей период полувыведения составил примерно 6 часов. При взятии крови для анализа фармакокинетики в течение по крайней мере 4

дней у онкологических пациентов, получавших эпоэтин альфа по 667 и 1500 МЕ/кг внутривенно, периоды полувыведения составляли от 20,1 до 33,0 часов.

Подкожное введение

Концентрация в плазме после подкожных инъекций ниже, чем после внутривенных инъекций. Концентрация в плазме возрастает медленно и достигает пика через 12-18 часов после подкожного введения. Пиковые концентрации в плазме при подкожном введении ниже пиковых концентраций в плазме при внутривенном введении (примерно в 20 раз).

Накопления не наблюдалось: концентрация в плазме оставалась одинаковой через 24 часа после первой инъекции и через 24 часа после последней инъекции. Профили концентрация-время эритропоэтина на неделях 1 и 4 были одинаковыми при многократном введении по 600 МЕ/кг 1 раз в неделю у здоровых добровольцев.

Данные фармакокинетики не указывают на явные различия периода полувыведения среди взрослых пациентов старше или младше 65 лет.

В исследовании 7 недоношенных новорождённых с очень низкой массой тела при рождении и 10 взрослых здоровых добровольцев, получавших эритропоэтин внутривенно, были получены данные о том, что объём распределения был в 1,5-2 раза выше у недоношенных новорождённых, чем у здоровых взрослых, а клиренс был примерно в 3 раза выше у недоношенных новорождённых, чем у здоровых взрослых.

Период полувыведения после подкожного введения составляет около 24 часов. Средние значения периода полувыведения у здоровых добровольцев составляли 19,4 ± 8,1 и 15,0 ± 6,1 после многократного введения по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю и 40000 МЕ/мл 1 раз в неделю, соответственно.

В исследовании, где сравнивалось введение эпоэтина альфа, содержащего человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), по 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно и 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно у здоровых добровольцев, на основе данных, скорректированных по исходной концентрации эндогенного эритропоэтина, на неделе 4 были рассчитаны следующие параметры:

Таблица 1. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев.

	Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) (мМЕ/мл)	Минимальная концентрация в плазме (C_{min}) (мМЕ/мл)	$t_{1/2}$ (ч)
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n=24)	191 (100,1)	39 (17,9)	31,8
40000 МЕ еженедельно (n=22)	785 (427,3)	13 (9,5)	39,3

На основании сравнения площадей под кривой «концентрация-время» (AUC), относительная

биодоступность эпоэтина альфа при применении по 40000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с 150 МЕ/кг 3 раза в неделю составляла 176%.

В исследовании, где сравнивалось введение не содержащего ЧСА эпоэтина альфа по 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно и 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно у здоровых добровольцев, на основе данных, скорректированных по исходной концентрации эндогенного эритропоэтина, на неделе 4 были рассчитаны следующие параметры:

Таблица 2. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев.

	C_{max} (мМЕ/мл)	C_{min} (мМЕ/мл)	$t_{1/2}$ (ч)
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n=17)	143 (54,2)	18 (9,3)	19,4
40000 МЕ еженедельно (n=17)	861 (445,1)	3,8 (4,27)	15,0

На основании сравнения AUC, относительная биодоступность эпоэтина альфа при применении по 40000 МЕ 1 раз в неделю по сравнению с 150 МЕ/кг 3 раза в неделю составляла 239%.

Биодоступность эпоэтина альфа при применении в дозе 120 МЕ/кг подкожно намного ниже, чем при внутривенном введении: примерно 20%.

Параметры фармакокинетики были рассчитаны у здоровых добровольцев и у онкологических пациентов с анемией, получающих циклическую химиотерапию и содержащий ЧСА эпоэтин альфа либо по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, либо по 40000 МЕ/мл 1 раз в неделю. Параметры фармакокинетики у онкологических пациентов с анемией отличались от таковых у здоровых добровольцев во время недели 1 (когда онкологические пациенты с анемией получали химиотерапию), но были одинаковыми во время недели 3 (когда онкологические пациенты с анемией не получали химиотерапию).

Таблица 3. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев и онкологических пациентов с анемией.

	C_{max} (мМЕ/мл)	C_{min}[b] (мМЕ/мл)	Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) (ч)	$t_{1/2}$ (ч)	Плазменный клиренс (CL/F) (мл/ч/кг)
Здоровые добровольцы					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n=6)[a]	163 (53,6)	28,6 (10,4)	9,00 (3,29)	25,0 (7,13) [n=4]	31,2 (11,5)
40000 МЕ еженедельно (n=6)	1036 (238)	9,25 (5,74)	21,0 (7,10)	28,8 (8,10)	12,6 (3,05)
Онкологические пациенты с анемией: неделя 1, когда пациенты получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n=14)[a]	414 (312)	90,4 (41,4)	13,3 (12,4)	43,7 (3,94) [n=3]	20,2 (15,9)
40000 МЕ еженедельно (n=18)[a]	1077 (510)	116 (230)	38,5 (17,8)	35,3 (16,8) [n=11]	9,16 (4,69)
Онкологические пациенты с анемией: неделя 3, когда пациенты не получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n=4)[a]	178 (57,5)	---	14,2 (6,67)	41,9 (14,8) [n=2]	23,6 (9,51)
40000 МЕ еженедельно (n=7)	897 (322)	---	22,3 (4,54)	38,8 (11,0)	13,9 (7,55)

a. «n» как указано, если далее не сказано иное.
b. C_{min} была рассчитана на основе средних еженедельных концентраций в плазме до введения дозы в ходе исследования.

Фармакокинетика не содержащего ЧСА эпоэтина альфа изучалась у онкологических пациентов с анемией, получающих циклическую химиотерапию, после введения по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю и по 40000 МЕ/мл 1 раз в неделю. В целом, у онкологических пациентов с анемией наблюдалась высокая степень вариативности параметров фармакокинетики. Первое наблюдение за фармакокинетическим профилем эпоэтина альфа в ходе недели 1 (когда пациенты получали химиотерапию) показало более высокую C_{max}, более длительный период полувыведения и более низкий клиренс, чем при втором наблюдении за фармакокинетическим профилем на неделях 3 или 4 (когда онкологические пациенты с анемией не получали химиотерапию).

Таблица 4. Информация о данных фармакокинетики у здоровых добровольцев и онкологических пациентов с анемией.

	C_{max} (мМЕ/мл)	C_{min}[b] (мМЕ/мл)	t_{max} (ч)	$t_{1/2}$ (ч)	CL/F (мл/ч/кг)
Неделя 1, когда пациенты получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n=16)[a]	642 (402,7)	207 (301,4)	14,98 (8,8)	28,3 (19,2) [n=7]	12,1 (11,2)
40000 МЕ еженедельно (n=19)[a]	1289 (431,0)	148 (144,2)	48,74 (283)	76,2 (45,8) [n=9]	5,6 (1,8)
Неделя 3 или 4, когда пациенты не получали химиотерапию					
150 МЕ/кг 3 раза в неделю (n=9)[a]	357 (246,2)	---	20,67 (20,1)	30,0 (10,0) [n=6]	17,2 (7,8)
40000 МЕ еженедельно (n=11)	941 (372,7)	---	24,54 (10,8)	46,7 (22,3)	12,7 (7,5)

a. «n» как указано, если далее не сказано иное.
b. Расчёт Cmin на основе средних еженедельных концентраций в сыворотке до введения дозы в ходе исследования.

Показания к применению

Анемия, связанная с хронической почечной недостаточностью у взрослых, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, а также тяжелая анемия почечного происхождения, сопровождающаяся клиническими симптомами у взрослых пациентов с почечной недостаточностью, еще не проходящих диализ.

Анемия, связанная с хронической почечной недостаточностью у детей, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.

Анемия у взрослых онкологических пациентов при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающих химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях).

Анемия у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию зидовудином, при концентрации эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл.

В рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа.

Перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы) взрослым пациентам, не имеющим анемии или с легкой и средней степенью анемии

(гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза.

Противопоказания

Препарат Эпрекс® противопоказан:

- при неконтролируемой артериальной гипертензии;
- при повышенной чувствительности к компонентам препарата;
- пациентам с тяжелой патологией коронарных, сонных, мозговых и периферических сосудов, включая недавно перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (в рамках предепозитной программы сбора крови перед обширной хирургической операцией);
- при беременности и в период грудного вскармливания;
- пациентам, по каким-либо причинам не имеющим возможности получать адекватную профилактическую антитромботическую терапию;
- пациентам с парциальной красноклеточной аплазией, получавшим терапию каким-либо эритропоэтином.

С осторожностью

Препарат Эпрекс® следует применять с большой осторожностью у пациентов с эпилепсией, эпилептическим синдромом (в т. ч. в анамнезе) или с заболеваниями, которые могут спровоцировать эпилептическую активность (например, инфекции ЦНС или метастазы мозга), тромбоцитозом, тромбозом (в анамнезе), облитерирующими заболеваниями периферических сосудов и другими сосудистыми осложнениями, подагрой, при серповидно-клеточной анемии, железо-, B12- или фолиево-дефицитных состояниях, ишемической болезни сердца, парциальной красноклеточной аплазии, злокачественных новообразованиях костного мозга, у пациентов с порфирией.

Применение при беременности в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении эритропоэтина альфа у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали наличие у эритропоэтина альфа репродуктивной токсичности. Применение препарата при беременности не рекомендовано.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли эритропоэтин альфа в грудное молоко. Применение препарата в

период грудного вскармливания не рекомендовано.

Способ применения и дозы

Перед применением следует внимательно осмотреть раствор на предмет видимых частиц или изменения цвета. Препарат не следует встряхивать, т. к. это может привести к денатурации гликопротеина и потере активности препарата. Препарат Эпрекс® не содержит консервантов, поэтому индивидуальная упаковка предназначена для однократного применения.

Внутривенное введение. Продолжительность инъекции составляет не менее 1–5 мин. Более медленное введение предпочтительнее для пациентов, у которых отмечается гриппоподобный синдром на введение препарата. Пациентам, находящимся на гемодиализе, инъекция препарата производится через иглу в фистулу по завершении процедуры диализа. Для промывания соединительных трубок, а также для обеспечения удовлетворительного введения препарата в систему циркуляции после инъекции препарата Эпрекс® вводят 10 мл изотонического раствора хлорида натрия.

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

Подкожные инъекции. Максимальный объем одной подкожной инъекции не должен превышать 1 мл, при необходимости введения больших объемов следует использовать несколько точек введения. Препарат вводят под кожу плеча, бедра, передней брюшной стенки.

При изменении способа введения препарат вводят в прежней дозе, затем дозу при необходимости корректируют (для достижения одинакового терапевтического эффекта при подкожном введении требуется доза на 20–30 % меньше, чем при внутривенном введении).

Анемия, связанная с хронической почечной недостаточностью у взрослых, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, а также тяжелая анемия почечного происхождения, сопровождающаяся клиническими симптомами у взрослых пациентов с почечной недостаточностью, еще не проходящих диализ.

Анемия, связанная с хронической почечной недостаточностью у детей, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью препарат Эпрекс® может применяться внутривенно и подкожно. Внутривенное введение препарата предпочтительно для пациентов, находящихся на гемодиализе. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получающих диализ, и у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, препарат может вводиться подкожно.

Оптимальное содержание гемоглобина для взрослых пациентов составляет 100–120 г/л, для детей – 95–110 г/л.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью поддерживаемый гемоглобин не должен превышать верхний предел оптимального значения.

В начале лечения рекомендуемая доза препарата составляет 50 МЕ / кг 3 раза в неделю. В процессе подбора доза препарата Эпрекс® увеличивается, если гемоглобин повышается менее чем на 10 г/л в месяц.

Клинически значимое увеличение гемоглобина обычно не наблюдается в срок менее 2 недель, а некоторым пациентам может потребоваться 6–10 недель.

При достижении нормального значения гемоглобина доза препарата должна быть уменьшена до 25 МЕ/кг 3 раза в неделю для того, чтобы не допустить превышения нормы гемоглобина. Доза должна быть уменьшена при достижении гемоглобина в 120 г/л. Уменьшение дозы может быть достигнуто путем отмены 1 введения в неделю или уменьшением вводимой дозы.

Взрослые пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе, препарат Эпрекс® предпочтительно применять внутривенно.

Лечение делится на 2 фазы: фаза коррекции анемии и поддерживающая фаза.

Фаза коррекции анемии

Эпрекс® вводится из расчета 50 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю. При необходимости дозу можно увеличивать (не чаще, чем 1 раз в 4 недели) на 25 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю до достижения оптимального содержания гемоглобина.

Поддерживающая терапия

Обычная доза для поддержания оптимального содержания гемоглобина составляет 30–100 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю. Имеющиеся данные позволяют предположить, что пациентам с тяжелой анемией (содержание гемоглобина менее 60 г/л) требуется большая поддерживающая доза.

Взрослые пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе

У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, возможен как внутривенный, так и подкожный способ введения препарата Эпрекс®.

Фаза коррекции анемии

Препарат вводится из расчета 50 МЕ / кг массы тела 2 раза в неделю. При необходимости дозу можно поэтапно увеличивать на 25 МЕ / кг массы тела (не чаще, чем 1 раз в 4 недели) 2 раза в неделю до достижения оптимального содержания гемоглобина.

Поддерживающая фаза

Обычная доза для поддержания оптимального гемоглобина составляет от 25 до 50 МЕ / кг массы тела 2 раза в неделю.

Взрослые пациенты с хронической почечной недостаточностью, не получающие диализ

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получающих диализ, возможен как внутривенный, так и подкожный способ введения препарата Эпрекс®.

Фаза коррекции анемии

Препарат Эпрекс® вводится из расчета 50 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю. При необходимости дозу можно увеличивать (не чаще, чем 1 раз в 4 недели) на 25 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю до достижения оптимального содержания гемоглобина.

Поддерживающая фаза

Обычная доза для поддержания оптимального содержания гемоглобина составляет от 17 до 33 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю.

Максимальная доза не должна превышать 200 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Дети, находящиеся на гемодиализе, вне зависимости от возраста

Фаза коррекции анемии

Препарат Эпрекс® вводится из расчета 50 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю внутривенно. При необходимости дозу можно увеличивать (не чаще чем 1 раз в 4 недели) на 25 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю до достижения оптимального содержания гемоглобина.

Поддерживающая фаза

Обычно детям с массой тела до 30 кг требуется большая поддерживающая доза, чем взрослым и детям с массой тела более 30 кг. В ходе клинических исследований после 6-месячной терапии препаратом Эпрекс® были установлены следующие поддерживающие дозы эпоэтина альфа:

Масса тела, кг	Доза препарата МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю	
	Обычная поддерживающая доза	Медиана
< 10	75–150	100
10–30	60–150	75
> 30	30–100	33

Имеющиеся данные позволяют предположить, что пациентам с тяжелой анемией (гемоглобин менее 68 г/л) требуется большая поддерживающая доза, чем пациентам с менее тяжелой анемией.

Дети, находящиеся на перитонеальном диализе, вне зависимости от возраста

Фаза коррекции анемии

Препарат Эпрекс® вводится из расчета 50 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю внутривенно или подкожно. При необходимости дозу можно корректировать (не чаще чем 1 раз в 4 недели) на 25

МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю до достижения оптимального содержания гемоглобина.

Поддерживающая фаза

Обычно детям с массой тела до 30 кг требуется большая поддерживающая доза, чем взрослым и детям с массой тела более 30 кг. В ходе клинических исследований после 6-месячной терапии препаратом Эпрекс® были установлены следующие поддерживающие дозы эпоэтина альфа:

Масса тела, кг	Доза препарата МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю	
	Обычная поддерживающая доза	Медиана
< 10	75–150	100
10–30	60–150	75
> 30	30–100	33

Имеющиеся данные позволяют предположить, что пациентам с тяжелой анемией (гемоглобин менее 68 г/л) требуется большая поддерживающая доза, чем пациентам с менее тяжелой анемией (гемоглобин более 68 г/л).

Анемия у взрослых онкологических пациентов при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающих химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях).

Для лечения анемии у взрослых онкологических пациентов препарат Эпрекс® вводится подкожно.

Оптимальное содержание гемоглобина должно составлять 100–120 г/л у мужчин и женщин и не должно быть превышено.

Начальная доза для профилактики или лечения анемии должна составлять 150 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю подкожно. В качестве альтернативы начальная доза может составлять 40 000 МЕ 1 раз в неделю подкожно.

Если после 4 недель лечения содержание гемоглобина повысилось не менее чем на 10 г/л или количество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40 000 клеток/мкл выше исходного количества, доза препарата Эпрекс® остается прежней.

Если после 4 недель лечения повышение содержания гемоглобина составляет менее 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40 000 клеток/мкл по сравнению с исходным количеством, в течение следующих 4 недель дозу увеличивают до 300 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю или до 60 000 МЕ 1 раз в неделю.

Если после дополнительных 4 недель лечения при дозе препарата Эпрекс® 300 МЕ/кг 3 раза в неделю или 60 000 МЕ 1 раз в неделю содержание гемоглобина повысилось не менее чем на 10 г/л или количество ретикулоцитов увеличилось более чем на 40 000 клеток/мкл, то сохраняют существующую дозу препарата Эпрекс®.

Если после 4 недель лечения в дозе 300 МЕ / кг массы тела или 60 000 МЕ 1 раз неделю содержание гемоглобина повышается менее чем на 10 г/л и повышение количества ретикулоцитов составляет менее 40 000 клеток/мкл по сравнению с исходным количеством, лечение следует прекратить.

Следует избегать повышения гемоглобина более чем на 10 г/л за 2 недели или на 20 г/л в месяц, а также концентрации гемоглобина >120 г/л. Если повышение гемоглобина составляет более 10 г/л за 2 недели или 20 г/л за месяц, или гемоглобин приближается к 120 г/л, то дозу препарата Эпрекс® следует снизить на 25-50%, в зависимости от скорости повышения гемоглобина. Если гемоглобин превышает 120 г/л, то терапию следует приостановить до его снижения ниже 120 г/л, а затем возобновить терапию препаратом Эпрекс® в дозе, на 25% ниже предыдущей.

Терапия препаратом Эпрекс® должна продолжаться в течение 1 месяца после окончания курса химиотерапии.

Анемия у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию зидовудином, при концентрации эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл.

Рекомендуется до начала лечения препаратом Эпрекс® определить исходную концентрацию эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови. Проведенные исследования показывают, что при концентрации эритропоэтина более 500 МЕ/мл эффект от терапии препаратом Эпрекс® маловероятен.

Фаза коррекции анемии

Препарат назначается в дозе 100 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю **подкожно или внутривенно** в течение 8 недель. Если по истечении 8 недель терапии не удалось достичь удовлетворительного эффекта (например, снизить потребность в гемотрансфузиях или добиться повышения гемоглобина), доза может поэтапно увеличиваться (не чаще, чем 1 раз в 4 недели) на 50–100 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю. Если не удалось достигнуть удовлетворительного эффекта от терапии препаратом Эпрекс® в дозе 300 МЕ / кг массы тела 3 раза в неделю, то появление ответа на дальнейшую терапию в более высоких дозах маловероятно.

Поддерживающая фаза

После достижения удовлетворительного эффекта в фазе коррекции анемии поддерживающая доза должна обеспечить гематокрит в пределах 30–35 % в зависимости от изменения дозы зидовудина, наличия сопутствующих инфекционных или воспалительных заболеваний. При гематокрите более 40 % следует прекратить введение препарата Эпрекс® до снижения

гематокрита до 36 %. При возобновлении терапии доза эпоэтина альфа должна быть снижена на 25 % с последующей корректировкой для поддержания требуемого гематокрита.

Содержание гемоглобина у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию зидовудином, не должно превышать 120 г/л.

Концентрацию ферритина сыворотки (или концентрацию сывороточного железа) необходимо определять у всех пациентов до начала и в процессе лечения препаратом Эпрекс®. При необходимости назначается дополнительный прием препаратов железа.

В рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа.

Рекомендуется вводить препарат внутривенно. Эпоэтин альфа следует вводить по окончании процедуры сбора крови.

Перед назначением препарата Эпрекс® следует учесть все противопоказания к сбору аутологичной крови. При каждом посещении врача у пациента забирают порцию крови (если уровень гематокрита равен 33–39 % и/или гемоглобин равен 100–130 г/л) и сохраняют для аутологичной трансфузии. Рекомендуемая доза препарата Эпрекс® – 600 МЕ / кг массы тела внутривенно 2 раза в неделю в течение 3 недель до операции.

Концентрацию ферритина сыворотки (или концентрацию сывороточного железа) необходимо определять у всех пациентов до начала и в процессе лечения препаратом Эпрекс®. При необходимости назначается дополнительный прием препаратов железа.

При наличии анемии ее причина должна быть установлена до начала терапии препаратом Эпрекс®.

Перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы) взрослым пациентам, не имеющим анемии или с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза.

Рекомендуется вводить препарат подкожно в дозе 600 МЕ / кг массы тела в неделю на протяжении 3 недель, предшествующих операции (21-й, 14-й и 7-й дни перед операцией), и в день операции. Если по медицинским показаниям необходимо сократить предоперационный период, препарат 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. При содержании гемоглобина не более 130 г/л рекомендуется назначать препарат Эпрекс® в дозе 300 МЕ/кг в день. Если содержание гемоглобина достигает 150 г/л и выше, применение эпоэтина следует

прекратить.

Особые группы пациентов

Дети (в возрасте менее 18 лет)

Лечение анемии, вызванной проведением химиотерапии, у детей

Эффективность и безопасность препарата Эпрекс® у детей, получающих химиотерапию, не установлена.

Лечение анемии у ВИЧ-инфицированных детей, получающих терапию зидовудином

Эффективность и безопасность препарата Эпрекс® у ВИЧ-инфицированных детей, получающих терапию зидовудином, не установлена.

Применение у детей, участвующих в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами

Эффективность и безопасность препарата Эпрекс® у детей, участвующих в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами, не установлена.

Применение у детей перед проведением ортопедических операций

Эффективность и безопасность препарата Эпрекс® у детей перед проведением ортопедических операций не установлена.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Выбор и коррекция дозы для пациентов пожилого возраста должны быть индивидуальными, чтобы достичь и поддерживать концентрацию гемоглобина в необходимом диапазоне.

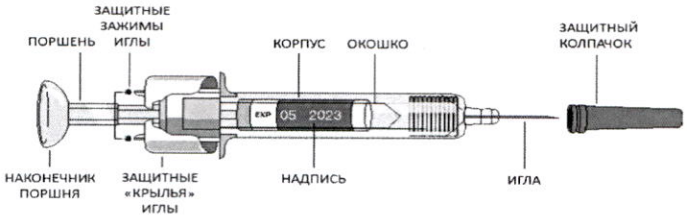
Указания по применению

При подкожном введении препарата Эпрекс® количество вводимого препарата обычно составляет не более 1 мл на однократную инъекцию. Препарат Эпрекс® назначается отдельно, не разрешается смешивать его с другими растворами для инъекций.

Не встряхивайте шприцы с препаратом Эпрекс®. Продолжительное интенсивное встряхивание может повредить продукт. Если продукт подвергался сильному встряхиванию, не применяйте его.

Как самостоятельно сделать инъекцию препарата с помощью предварительно заполненного шприца с устройством защиты. Шприцы снабжаются устройством защиты иглы *PROTECS™* для предотвращения ранения иглой после ее использования (это также указано на картонной пачке).

Рисунок 1. Предварительно заполненный шприц



1. Достаньте шприц из холодильника. Раствор необходимо довести до комнатной температуры. Обычно это занимает от 15 до 30 мин. Не снимайте защитный колпачок иглы, пока раствор 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 являются верхняя область бедра и передняя брюшная стенка, кроме околопупочной области. Ежедневно чередуйте места инъекций.

4. Вымойте руки. Очистите место инъекции тампоном с антисептиком для дезинфекции.

5. Держите предварительно заполненный шприц за корпус шприца закрытой иглой вверх.

6. Не держите шприц за наконечник поршня, поршень, защитные «крылья» иглы или защитный колпачок иглы.

7. Не тяните за поршень.

8. Не снимайте защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца до момента введения препарата.

9. Удалите упаковку со шприца, держа за корпус шприца и стягивая упаковку без ее перекручивания. Запрещается нажимать на поршень, дотрагиваться до иглы или встряхивать шприц.

10. Не трогайте защитные зажимы иглы (изображены в виде звездочек на рисунке 1) для предотвращения снятия защитного устройства иглы.

11. Сформируйте кожную складку между большим и указательным пальцами руки. Не стягивайте ее.

12. Введите иглу на всю длину.

13. Нажимайте на поршень до конца для введения всего раствора. Нажимайте на него без усилия и равномерно, продолжая зажимать кожную складку. **Устройство защиты иглы PROTECS™ не активируется до введения полной дозы. Вы услышите щелчок, когда устройство защиты иглы PROTECS™ будет активировано.**

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

15. Медленно снимите большой палец с поршня. Позвольте игле переместиться до ее полного покрытия защитной насадкой.

16. После того как игла извлечена из кожи, может быть небольшое кровотечение на месте инъекции. Это нормально. Вы можете прижать тампон с антисептиком к месту инъекции на несколько секунд после ее завершения.

17. Поместите использованный вами шприц в безопасный контейнер.

Используйте только по 1 дозе из каждого шприца. **Если после инъекции в шприце остается раствор, все равно необходимо выбросить шприц, а не использовать его повторно.**

Побочное действие

Во время терапии препаратом Эпрекс® наиболее часто наблюдается дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии. Необходимо адекватно контролировать артериальное давление, особенно в начале терапии препаратом Эпрекс®. Также очень часто наблюдались диарея, тошнота, лихорадка (пирексия), рвота. Гриппоподобный синдром чаще всего наблюдался в начале терапии.

У пациентов, получающих эритропоэтинстимулирующие препараты, наблюдалась повышенная частота тромботических сосудистых осложнений.

Отмечались реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, крапивницу, анафилактические реакции и ангионевротический отек.

Гипертонический криз с энцефалопатией и судорогами, требующий интенсивной терапии, наблюдался во время терапии препаратом Эпрекс® у пациентов, ранее имевших нормальное или пониженное артериальное давление. Рекомендуется внимательно наблюдать за возникновением внезапных мигренеподобных головных болей.

Ниже указаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов. Частоты возникновения нежелательных реакций определяются следующим образом: *очень часто* (≥ 10 %), *часто* (≥ 1 % и < 10 %), *нечасто* (≥ 0,1 % и < 1 %), *редко* (≥ 0,01 % и < 0,1 %), *очень редко* (< 0,01 %) и *частота не установлена.*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – эритропоэтиновая антитело-опосредованная парциальная красноклеточная аплазия, тромбоцитемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – гиперкалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – головная боль, судороги, *частота не установлена* – цереброваскулярные осложнения (в т. ч. инсульт, включающий церебральный инфаркт и внутримозговое кровоизлияние), транзиторная ишемическая атака, гипертоническая энцефалопатия.

Нарушения со стороны органа зрения: частота не установлена – тромбоз сетчатки.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: *часто* – артериальная гипертензия (в т. ч. гипертонический криз), артериальные и венозные (в т. ч. летальные случаи) тромбозы и эмболии: тромбоз глубоких вен, артериальный тромбоз (в т. ч. инфаркт миокарда), тромбоз артериовенозного шунта аневризмы, эмболия легочной артерии.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, *частота не установлена* – заложенность дыхательных путей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* – тошнота, диарея, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, *частота не установлена* – крапивница, ангионевротический отек многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *часто* – миалгия, артралгия, боль в костях, боль в конечностях.

Другие: *очень часто* – повышение температуры, *часто* – гриппоподобный синдром, озноб, периферические отеки, реакции в месте введения препарата, тромбоз шунта (в т. ч. компонента диализа), *частота не установлена* – порфирия, неэффективность препарата.

Передозировка

Препарат Эпрекс® обладает широким терапевтическим интервалом. При передозировке эпоэтина альфа возникают эффекты, отражающие крайнюю степень выраженности его фармакологического действия. При очень высоком содержании гемоглобина возможно применение кровопусканий. При необходимости проводят поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данных о взаимодействии эпоэтина альфа с другими лекарственными средствами нет. Препараты, которые снижают эритропоэз, могут ослаблять действие эритропоэтина альфа.

Однако возможно влияние на концентрацию циклоспорина при одновременном применении, вследствие этого требуется дополнительный контроль концентрации циклоспорина в сыворотке крови с его последующей коррекцией.

Нельзя разводить и переливать препарат из оригинальной в какую-либо другую емкость, нельзя вводить Эпрекс® в смеси с другими лекарственными средствами.

У пациентов с метастазирующим раком груди, которым назначен одновременный прием эпоэтина альфа подкожно в дозировке 40 000 МЕ/мл и трастузумаба в дозировке 6 мг/кг, введение эпоэтина альфа не влияет на фармакокинетику трастузумаба.

Нет признаков, указывающих на лекарственные взаимодействия между препаратом Эпрекс® и

препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с точки зрения гематологической дифференциации или пролиферации опухолевых клеток, изученных в образцах биопсии *in vitro*.

Стимулирующее действие препарата Эпрекс® на эритропоэз может быть усилено при одновременном приеме препаратов железа в случае дефицита железа.

При совместном применении с гипотензивными препаратами возможно ослабление их действия.

Имеются данные о влиянии ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) на действие препарата Эпрекс® при совместном применении.

При одновременном проведении противосудорожной терапии может повыситься склонность к судорогам.

Особые указания

Артериальная гипертензия

До и после начала терапии препаратом Эпрекс® необходимо адекватно контролировать артериальное давление. Препарат Эпрекс® следует применять с осторожностью при наличии нелеченой или плохо контролируемой артериальной гипертензии. Во время терапии препаратом Эпрекс® может понадобиться назначение гипотензивной терапии. При невозможности снизить давление гипотензивными средствами терапию препаратом Эпрекс® необходимо прекратить.

Гипертонический криз, сопровождаемый энцефалопатией и судорогами, требующий немедленного медицинского вмешательства, также может произойти во время терапии препаратом Эпрекс® у пациентов, ранее имевших нормальное или пониженное артериальное давление. Особое внимание должно быть уделено внезапно возникшей стреляющей мигренеподобной головной боли как возможному сигналу наступления криза (см. «Побочное действие»).

Истинная эритроцитарная аплазия

У пациентов, получавших лечение эпоэтином, отмечалась антитело-опосредованная истинная эритроцитарная аплазия (ИЭА).

Изредка также отмечались случаи этого заболевания у пациентов с гепатитом С, получавших лечение интерфероном и рибавирином, когда одновременно проводилось лечение эритропоэтинстимулирующими препаратами, поэтому они не одобрены для лечения анемии, связанной с гепатитом С.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых возникает внезапное снижение эффективности, определяемое по снижению гемоглобина (10–20 г/л в месяц) с

повышением потребности в трансфузиях, необходимо провести подсчет количества ретикулоцитов и обследование на наличие типичных причин отсутствия ответа (например, дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина B_{12}, интоксикация алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз и фиброз костного мозга любого генеза). Если количество ретикулоцитов, скорректированное с учетом анемии (т. е. ретикулоцитарный индекс) низкое ($< 20\,000/мм^3$, или $< 20\,000/мкл$, или $< 0{,}5\,\%$), а количество тромбоцитов и лейкоцитов нормальны, и если не выявлены другие причины снижения эффекта, следует произвести определение концентрации антител к эритропоэтину, а также рассмотреть возможность исследования костного мозга с целью диагностики ИЭА.

Если возникает подозрение на ИЭА, опосредованную антиэритропоэтиновыми антителами, терапию эпоэтином альфа следует немедленно прекратить. Не следует начинать лечение какими-либо иными эритропоэтинстимулирующими препаратами, поскольку существует риск перекрестной реакции. При наличии показаний пациентам может быть проведена соответствующая терапия, такая как переливание крови.

Другие рекомендации

Эпоэтин альфа необходимо применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией, эпилептическими припадками в анамнезе и заболеваниями, ассоциирующимися с эпилептическими припадками (например, инфекциями ЦНС и метастазами в головном мозге).

Эпоэтин альфа также следует с осторожностью применять у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. Безопасность эпоэтина альфа у пациентов с нарушением функции печени не установлена. Вследствие сниженного метаболизма у пациентов с нарушением функции печени при применении эпоэтина альфа может происходить усиление эритропоэза.

У пациентов, получавших эритропоэтинстимулирующие препараты, наблюдалось повышение частоты тромботических сосудистых осложнений, например, 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. Кроме того, отмечались нарушения мозгового кровообращения (включая инфаркт головного мозга, внутримозговое кровоизлияние и транзиторные ишемические атаки). Следует тщательно сопоставлять отмеченный риск тромботических сосудистых осложнений и пользу от лечения эпоэтином альфа, в особенности у пациентов с наличием факторов риска.

У всех пациентов следует проводить тщательный мониторинг гемоглобина из-за потенциально повышенного риска тромбоэмболических осложнений и смертельных исходов, наблюдаемого у

пациентов с повышенным гемоглобином в случае терапии препаратом Эпрекс®.

Безопасность и эффективность терапии эпоэтином альфа у пациентов с фоновыми гематологическими заболеваниями, например, такими, как гемолитическая анемия, серповидноклеточная анемия, талассемия, изучена не была.

При лечении препаратом Эпрекс® требуется регулярный контроль количества тромбоцитов, особенно в течение первых 8 недель, т. к. возможно развитие дозозависимого относительного повышения количества тромбоцитов, которое нормализуется в дальнейшем без отмены терапии; в редких случаях отмечается абсолютное повышение числа тромбоцитов.

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 B_{12}, интоксикация алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз и фиброз костного мозга любого генеза). В большинстве случаев значения концентрации ферритина в сыворотке крови снижаются одновременно с увеличением гематокрита. Для достижения оптимального ответа на эпоэтин альфа следует обеспечить адекватные запасы железа с введением при необходимости дополнительного приема препаратов железа:

- взрослым пациентам с анемией, связанной с хронической почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе, а также взрослым пациентам с почечной недостаточностью и тяжелой анемией почечного происхождения, сопровождающейся клиническими симптомами, еще не проходящим диализ, а также детям с анемией, связанной с хронической почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе или перитонеальном диализе рекомендуется дополнительный прием препаратов железа (элементарного железа 200–300 мг/сутки перорально у взрослых и 100–200 мг/сутки перорально у детей) в случае концентрации ферритина сыворотки ниже 100 нг/мл;
- взрослым онкологическим пациентам с анемией при солидных (немиелоидных) опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе, получающим химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях) рекомендуется дополнительный прием препаратов железа (элементарного железа 200–300 мг/сутки перорально) в случае насыщения трансферрина менее 20 %;
- взрослым пациентам в рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа рекомендуется дополнительный прием препаратов железа

(элементарного железа 200 мг/сутки перорально) в течение нескольких недель перед началом сбора аутологичной крови с целью достижения больших запасов железа перед началом терапии эпоэтином альфа, а также в течение всего курса терапии эпоэтином альфа;

- взрослым пациентам перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы), не имеющим анемии или с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза рекомендуется дополнительный прием препаратов железа (элементарного железа 200 мг/сутки перорально) в течение всего курса терапии эпоэтином альфа. По возможности применение препаратов, содержащих железо, следует начать до старта терапии эпоэтином альфа, чтобы создать достаточные запасы железа.

Очень редко у пациентов, получавших лечение эпоэтином альфа, в начале лечения наблюдались обострения порфирии. У пациентов с порфирией эпоэтин альфа следует применять с осторожностью.

Случаи возникновения тяжелых жизнеугрожающих осложнений со стороны кожи, включая многоформную эритему и синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз, отмечались у незначительного числа пациентов, получавших терапию препаратом Эпрекс®. В случае возникновения подозрений на тяжелые нежелательные явления со стороны кожи (синдром Стивенса – Джонсона / токсический эпидермальный некролиз) необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Эпрекс®.

Средства, стимулирующие эритропоэз, не обязательно эквивалентны. Поэтому следует уточнить, что пациентов следует переводить с одного препарата, стимулирующего эритропоэз (такого, как Эпрекс®), на другой только с одобрения лечащего врача.

Эпоэтин альфа обладает минимальной способностью индуцировать образование антител. Исследований канцерогенности не проводилось.

Эпоэтин альфа не вызывает мутаций бактериальных генов (тест Эймса), хромосомных аберраций в клетках млекопитающих, а также мутаций генов локуса HGPRT. В ходе одного исследования было выявлено отсутствие различий в частоте возникновения фиброза костного мозга у пациентов, находившихся на диализе и получавших эпоэтин альфа в течение 3 лет, и у аналогичных пациентов, не получавших эпоэтин альфа. Тератогенность препарата у человека не изучена, у крыс и кроликов тератогенное действие эпоэтина альфа не обнаружено.

Эпоэтин альфа, будучи ростовым фактором, может оказывать стимулирующее действие на некоторые типы опухолей, особенно на злокачественные новообразования костного мозга.

Взрослые пациенты с анемией, связанной с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе или перитонеальном диализе, а также взрослые пациенты с почечной недостаточностью и тяжелой анемией почечного происхождения, сопровождающейся клиническими симптомами, еще не проходящие диализ.

Дети с анемией, связанной с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе или перитонеальном диализе.

Пациентам с хронической почечной недостаточностью на фоне лечения препаратом Эпрекс® необходимо регулярно измерять гемоглобин до тех пор, пока гемоглобин не достигнет стабильных значений, с периодическим контролем в дальнейшем.

Для уменьшения риска возникновения артериальной гипертензии скорость повышения гемоглобина должна составлять приблизительно 10 г/л (максимально 20 г/л) в месяц. Доза должна быть уменьшена, когда гемоглобин достигнет 120 г/л.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью поддерживаемый гемоглобин не должен превышать верхней границы указанного диапазона гемоглобина. Гемоглобин 130 г/л или выше может привести к повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений, включая смерть.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью и недостаточным ответом гемоглобина на терапию эритропоэтинстимулирующими препаратами могут подвергаться даже еще большему риску сердечно-сосудистых осложнений и смертности, чем другие пациенты.

Исходя из доступной на данный момент информации, применение эпоэтина альфа у пациентов до начала применения диализа (терминальная стадия почечной недостаточности) не повышает скорость прогрессирования почечной недостаточности.

У пациентов на гемодиализе возникали тромбозы шунтов, в особенности – у пациентов с тенденцией к гипотензии или с осложнениями со стороны артериовенозных фистул (например, стенозы, аневризмы и т. д.). У данных пациентов рекомендуются 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 хронической почечной недостаточностью следует производить мониторинг электролитов сыворотки. Если концентрация калия в сыворотке повышена или нарастает, в дополнение к надлежащему лечению гиперкалиемии следует рассмотреть возможность прекращения введения эпоэтина альфа вплоть до корректировки концентрации калия в сыворотке.

Вследствие повышения гематокрита на фоне терапии препаратом Эпрекс® пациентам на гемодиализе может потребоваться увеличение дозы гепарина, в противном случае возможна

окклюзия диализной системы.

У некоторых пациенток с хронической почечной недостаточностью на фоне лечения препаратом Эпрекс® отмечалось возобновление менструаций. Возможность наступления беременности и необходимость контрацептивных мер должны быть обсуждены с пациенткой до начала терапии.

Взрослые онкологические пациенты с солидными (немиелоидными) опухолями, злокачественной лимфомой или множественной миеломой, получающие химиотерапию (для лечения анемии и снижения потребности в трансфузиях)

Средства, стимулирующие эритропоэз, 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 средства, стимулирующие эритропоэз, могут стимулировать рост опухолей. Таким образом, решение о введении препарата рекомбинантного эритропоэтина должно приниматься на основании оценки отношения риска и пользы с участием конкретного пациента и 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; предпочтения пациента.

В клинических исследованиях при применении препарата Эпрекс® в комбинации с другими средствами, стимулирующими эритропоэз, было отмечено:

- ухудшение локорегионарного контроля у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями головы и шеи, получающих лучевую терапию, в случае применения данных препаратов для достижения концентрации гемоглобина более 140 г/л;

- снижение общей выживаемости и увеличение смертности, связанной с прогрессированием заболевания, через 4 месяца приема пациентами с метастатическим раком молочной железы, получающих химиотерапию, в случае применения данных препаратов для достижения концентрации гемоглобина от 120 до 140 г/л;

- увеличение смертности при приеме других средств, стимулирующих эритропоэз (дарбэпоэтин альфа), для достижения концентрации гемоглобина 120 г/л у пациентов с активными злокачественными новообразованиями, не получающими ни химиотерапию, ни лучевую терапию. Средства, стимулирующие эритропоэз, не показаны к применению у данной группы пациентов.

У пациентов с онкологическим заболеванием, получающих химиотерапию, при оценке

пригодности терапии эпоэтином альфа (в особенности у пациентов, подверженных риску трансфузии) следует учитывать задержку в 2–3 недели между введением средств, стимулирующих эритропоэз, и появлением стимулированных эритропоэтином эритроцитов.

Взрослые ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие терапию зидовудином, при концентрации эндогенного эритропоэтина менее 500 МЕ/мл

Если ВИЧ-инфицированный пациент не отвечает или ответ на терапию эпоэтином альфа недостаточный, следует рассмотреть другие возможные причины анемии, включая дефицит железа.

В рамках предепозитной программы перед обширным хирургическим вмешательством у взрослых пациентов с гематокритом, равным 33–39 %, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в переливаемой крови превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа.

У пациентов, связанных с программой сбора аутологичной крови и получающих дополнительное лечение эпоэтином альфа, следует учитывать все особые предупреждения и особые меры предосторожности, в особенности – обязательное восполнение объема.

Взрослые пациенты перед проведением обширной операции с ожидаемой кровопотерей 900–1800 мл (2–4 единицы), не имеющие анемии или с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин 100–130 г/л), для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза.

В до- и послеоперационном периоде всегда следует соблюдать надлежащие стандарты контроля показателей крови.

Пациентам, которым назначена большая плановая ортопедическая операция, следует проводить антитромботическую профилактику, поскольку у хирургических пациентов могут возникать тромботические и сосудистые явления, в особенности у пациентов с фоновым сердечно-сосудистым заболеванием. Кроме того, следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с предрасположенностью к развитию тромботических осложнений. Более того, у пациентов с исходным гемоглобином > 130 г/л нельзя исключить возможности того, что лечение эпоэтином альфа может быть связано с повышенным риском послеоперационных тромботических сосудистых осложнений. Следовательно, у пациентов с исходным гемоглобином > 130 г/л применение эпоэтина альфа не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние на способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами не изучено.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения 1 000 МЕ / 0,5 мл, 2 000 МЕ / 0,5 мл, 4 000 МЕ / 0,4 мл, 10 000 МЕ / 1 мл.

По 0,4, 0,5 или 1 мл в шприце из боросиликатного стекла (тип I) с серой пробкой из бромбутила с покрытием FluoroTec®.

Шприцы снабжаются устройством защиты иглы PROTECS™ для предотвращения ранения иглой после ее использования.

По 3 предварительно заполненных шприца вкладываются в контурную ячейковую упаковку из ПВХ.

По 2 контурно-ячейковых упаковки, содержащих 3 шприца, с инструкцией по применению помещают в картонную коробку.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Не встряхивать и не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

1,5 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производство, упаковка и выпускающий контроль качества:

Силаг АГ, Хохштрассе 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон & Джонсон» Лазарева А.С.