*ИНСТРУКЦИЯ*

*по медицинскому применению препарата*

**ВЕРО-ЭПОЭТИН**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Веро-эпоэтин

**Международное непатентованное название (МНН):** Эпоэтин бета

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения.

**Состав:** Рекомбинантный Эритропоэтин Человека 1000 МЕ 2000 МЕ 4000 МЕ 10000 МЕ, Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский (повидон), цитратно-фосфатный буфер до получения раствора с pH 6,9.

**Описание:** Пористая аморфная масса белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Гемопоэза стимулятор.

**КодАТХ:** B03XA01

**Фармакологическое действие:**

Эпоэтин бета – гликопротеид, специфически стимулирующий эритропоэз, активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Рекомбинантный эпоэтин бета синтезируется в клетках млекопитающих, в которые встроен ген, кодирующий человеческий эритропоэтин. По своему составу, биологическим и иммунологическим свойствам эпоэтин бета идентичен природному эритропоэтину человека. Введение эпоэтина бета приводит к повышению гемоглобина и гематокрита, улучшению кровоснабжения тканей и работы

сердца. Наиболее выраженный эффект от применения эпоэтина бета наблюдается при анемиях, обусловленных хронической почечной недостаточностью. В очень редких случаях, при длительном применении эритропоэтина для терапии анемических состояний может наблюдаться образование нейтрализующих антител к эритропоэтину с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без неё.

**Фармакокинетика:**

При внутривенном введении Веро-эпоэтина у здоровых лиц и больных с уремией период полувыведения составляет 5-6 ч. При подкожном введении эпоэтина бета его концентрация в крови нарастает медленно и достигает максимума в период от 12 до 28 ч после введения, период полувыведения составляет 13-28 часа. При внутривенном введении период полувыведения составляет 4-12 часов. Биодоступность Веро-эпоэтина при подкожном введении составляет 25-40%.

**Показания:**

Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью, в том числе, находящихся на гемодиализе.

Профилактика и лечение анемий у больных с солидными опухолями, анемия у которых стала следствием проведения противоопухолевой терапии. Профилактика и лечение анемий у ВИЧ-инфицированных больных (СПИД), вызванных применением Зидовудина.

Профилактика и лечение анемий у больных с миеломной болезнью, неходжскинскими лимфомами низкой степени злокачественности, хроническим лимфолейкозом, ревматоидным артритом.

Лечение и профилактика анемии у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела до 1,5 кг.

Для уменьшения объемов переливаемой крови при обширных хирургических вмешательствах и острых кровопотерях.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ДЭНС-Фарм"

**Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином, некотролируемая артериальная гипертензия, невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии, инфаркт миокарда в течение месяца после события, нестабильная стенокардия или повышенный риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии в рамках преддепозитной программы сбора крови перед хирургическими операциями, порфирия.

**С осторожностью:**

У больных с тромбозом (в анамнезе), со злокачественными новообразованиями, с серповидноклеточной анемией, у больных с умеренной анемией без дефицита железа, у больных с рефрактерной анемией, эпилепсией и хронической печеночной недостаточностью.

Так как достаточного опыта применения эритропоэтина при беременности и лактации у человека нет, Веро-эпоэтина следует назначать только в том случае, если ожидаемые прсимущсства от его применения превышают возможный риск для плода и матери.

**Способ применения и дозы:**

Внутривенно и подкожно.

Раствор Веро-эпоэтина готовят путем добавления к лиофилизату 1 мл физиологического раствора.

***Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью***: Веро-эпоэтин вводят подкожно. Фарм

внутривенно, пациентам находящимся на гемодиализе - через артериовенозный шунт в конце сеанса диализа. При изменении способа введения препарат вводят в прежней дозе, затем, дозу при необходимости корректируют (при подкожном способе введения Веро-эпоэтина, для достижения одинакового терапевтического эффекта требуется доза на 20-30% меньше, чем при внутривенном введении). Лечение Веро-эпоэтином включает два этапа:

***1. Этап коррекции:*** При подкожном введении Веро-эпоэтина, начальная разовая доза составляет 30 МЕ/кг 3 раза в неделю. При внутривенном введении Веро-эпоэтина начальная разовая доза составляет 50 МЕ/кг. Период коррекции длится до момента достижения оптимального уровня гемоглобина (100-120 г/л у взрослых и 95-110 г/л у детей) и гематокрита (30-35 %). Эти показатели необходимо контролировать еженедельно. Возможны следующие ситуации:

1) Гематокрит повышается от 0,5 до 1,0 % в неделю. В этом случае дозу

не изменяют до достижения оптимальных показателей.

2) Скорость прироста гематокрита менее 0,5% в неделю. В этом случае

необходимо повышение разовой дозы в 1,5 раза.

3) Скорость прироста более 1,0 % в неделю. В этом случае необходимо

снизить разовую дозу препарата в 1,5 раза.

4) Гематокрит остается низким или снижается. Необходимо проанализировать причины резистентности.

Эффективность терапии зависит от правильно подобранной индивидуальной схемы лечения.

***2. Этап поддерживающей терапии:*** Для поддержания

гематокрита на уровне 30-35% дозу Веро-эпоэтина, применяемую на этапе коррекции следует уменьшить в 1,5 раза. Затем, поддерживающую дозу Веро-эпоэтина подбирают индивидуально, с учетом динамики гематокрита и гемоглобина. После стабилизации гемодинамических показателей возможен переход на введение Веро-эпоэтина один раз в 1-2 недели.

***Профилактика и лечение анемии у больных с солидными опухолями***: Перед началом лечения рекомендуется провести определение уровня эндогенного эритропоэтина. При концентрации сывороточного эритропоэтина менее 200 МЕ/мл, начальная доза Веро-эпоэтина составляет при внутривенном способе введения 150 МЕ/кг. При подкожном способе введения начальная доза Веро-эпоэтина может быть снижена до 100 МЕ/кг. При отсутствии ответа возможно увеличение дозы до 300 МЕ/кг. Дальнейшее увеличение дозы представляется нецелесообразным. Не рекомендуется назначать эритропоэтин пациентам с содержанием эндогенного эритропоэтина в сыворотке выше 200 МЕ/мл.

***Профилактика и лечение анемии у больных с ВИЧ инфекцией:*** *Внутривенное введение эпоэтина бета в дозе 100-150 МЕ/кг 3 раза в неделю является эффективным у ВИЧ-пациентов, получающих терапию Зидовудином, при условии, что уровень сывороточного эндогенного эритропоэтина пациента менее 500 МЕ/мл, а доза Зидовудина составляет менее 4200 мг/неделю. При подкожном введении доза Веро-эпоэтина может быть уменьшена в 1,5 раза.*

***Профилактика и лечение анемии у больных с миеломной болезнью, неходжскинскими лимфомами низкой степени злокачественности и с хроническим лимфолейкозом:*** У этих больных целесообразность лечения эпоэтином бета обусловливается



неадекватным синтезом эндогенного эритропоэтина на фоне развития анемии. При содержании гемоглобина ниже 100 г/л и сывороточного эритропоэтина ниже 100 МЕ/мл Веро-эпоэтин вводят подкожно в стартовой дозе 100 МЕ/кг три раза в неделю. Лабораторный контроль гемодинамических показателей проводят еженедельно. При необходимости дозу эпоэтина бета корректируют в сторону увеличения или уменьшения каждые 3-4 недели. Если при достижении недельной дозы 600 МЕ/кг увеличение содержания гемоглобина не наблюдается, дальнейшее применение эпоэтина бета следует отменить как неэффективное.

***Профилактика и лечение анемии у больных с ревматоидным артритом:*** У больных с ревматоидным артритом наблюдается подавление синтеза эндогенного эритропоэтина под влиянием повышенной концентрации провоспалительных цитокинов. Лечение анемии у этих больных проводят Веро-эпоэтином при подкожном введении в дозе 50-75 МЕ/кг 3 раза в неделю. При увеличении содержания гемоглобина менее чем на 10 г/л через 4 недели лечения, дозу Веро-эпоэтина увеличивают до 150-200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Дальнейшее повышение дозы представляется нецелесообразным.

***Лечение и профилактика анемии у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела:*** Веро-эпоэтин вводят подкожно в дозе 200 МЕ/кг три раза в неделю, начиная с 6-го дня жизни до достижения целевых показателей гемоглобина и гематокрита, но не более 6 недель.

***Профилактика анемии при обширных хирургических вмешательствах и острых кровопотерях:*** Веро-эпоэтин вводят внутривенно или подкожно три раза в неделю в дозе 100-150 МЕ/кг до нормализации гематокрита и содержания гемоглобина.

**Побочное действие:**

В некоторых случаях в начале лечения отмечаются гриппоподобные симптомы (головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, головная боль, миалгия, артралгия).

Возможны аллергические реакции, а именно, слабо или умеренно выраженная кожная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, экзема. Со стороны сердечно-сосудистой системы может наблюдаться дозозависимое увеличение артериального давления, ухудшение течения артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с уремией), в отдельных случаях гипертонический криз, резкое повышение артериального давления с симптомами энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Со стороны органов кроветворения может наблюдаться тромбоцитоз, в отдельных случаях - тромбозы шунта (у пациентов, находящихся на гемодиализе со склонностью к гипотензии или с аневризмой, стенозом и т.д.).

Местные реакции могут проявляться в виде гиперемии, жжения, слабой или умеренной болезненности в месте введения (чаще возникают при подкожном введении).

Со стороны лабораторных показателей наблюдается снижение содержания ферритина в сыворотке. У больных с уремией может наблюдаться гиперкалиемия и гиперфосфатемия.

Прочие побочные эффекты могут включать осложнения, связанные с нарушением дыхания или с изменением артериального давления, очень редко возможны иммунные реакции (индукция образования антител с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без неё), обострение порфирии.

**Передозировка:**

При передозировке Веро-эпоэтина может наблюдаться усиление побочных эффектов. Лечение: симптоматическое, при высоком уровне гемоглобина и гематокрита показано кровопускание.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:**

При одновременном применении циклоспорина может возникнуть необходимость коррекции дозы последнего из-за увеличения его связывания эритроцитами.

Опыт клинического применения Веро-эпоэтина до настоящего времени не выявил фактов его фармакологической несовместимости с другими лекарственными препаратами. Тем не менее, во избежание возможной несовместимости или снижения активности, Веро-эпоэтин нельзя смешивать с растворами других лекарственных препаратов.

**Особые указания:**

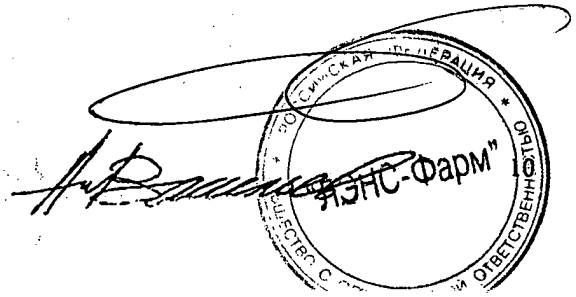
Во время лечения необходимо еженедельно контролировать артериальное давление и проводить общий анализ крови, включая определение гематокрита, тромбоцитов и ферритина. У больных с уремией, находящихся на гемодиализе из-за увеличения гематокрита часто требуется увеличить дозу гепарина, кроме того, необходима своевременная профилактика тромбозов и ранняя ревизия шунта. В пред- и послеоперационном периоде Hb следует контролировать чаще, если его исходный уровень составлял менее 140 г/л. Необходимо помнить, что Веро-эпоэтин не заменяет гемотрансфузию, но снижает объемы и частоту её применения. У больных с контролируемой артериальной гипертензией или с

тромботическими осложнениями может потребоваться увеличение дозы гипотензивных и/или антикоагулянтных лекарственных средств. При развитии гипертонического криза проводят неотложные мероприятия по оказанию врачебной помощи пациенту, лечение Веро-эпоэтином следует прервать. При назначении Веро-эпоэтина пациентам с печеночной недостаточностью возможно замедление его метаболизма и выраженное усиление эритропоэза. Безопасность применения Веро-эпоэтина у этой группы пациентов не установлена. Нельзя также исключить возможность взаимодействия Веро-эпоэтина на рост некоторых типов опухолей, в том числе опухолей костного мозга. Следует учитывать возможность того, что предоперационное повышение уровня Hb может служить предрасполагающим фактором к развитию тромботических осложнений. Перед началом лечения следует исключить возможные причины неадекватной реакции на препарат (дефицит железа, фолиевой кислоты, цианокобаломина, тяжелые отравления Al3+, сопутствующие инфекции, воспалительные процессы и травмы, скрытые кровопотери, гемолиз, фиброз костного мозга различной этиологии) и, при необходимости скорректировать лечение. У большинства больных с уремией, у онкологических и ВИЧ-инфицированных пациентов уровень ферритина в плазме уменьшается одновременно с увеличением гематокрита. Уровень ферритина необходимо определять в течение всего курса лечения. Если он составляет меньше 100 нг/мл, рекомендуется заместительная терапия препаратами железа для приема внутрь из расчета 200-300 мг/сутки (для детей 100-200 мг/сутки). Недоношенным детям пероральная терапия препаратами железа в дозе 2 мг/сутки должна назначаться как можно раньше. Пациенты, сдающие аутологичную кровь и находящиеся в пред- или в послеоперационном периоде, также должны получать

адекватную терапию препаратами железа в дозе до 200 мг/сутки. У пациентов с уремией коррекция анемии эпоэтином бета может вызвать улучшение аппетита и увеличение всасывания калия и белков. В этой связи может потребоваться периодическая коррекция параметров гемодиализа для поддержания уровня мочевины, креатинина и К+ в пределах нормы. У этих пациентов необходимо также контролировать уровень электролитов в сыворотке крови. При применении эпоэтина бета у женщин репродуктивного возраста возможно возобновление менструаций. Пациентку следует предупредить о возможности наступления беременности и необходимости применения надежных методов контрацепции до начала терапии. В период лечения до установления оптимальной поддерживающей дозы пациентам с уремией следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, из-за увеличения риска повышения артериального давления в начале терапии. Учитывая возможный более выраженный эффект эпоэтина бета, его доза не должна превышать дозу рекомбинантного эритропоэтина, использовавшегося в предыдущем курсе лечения. В течение первых двух недель дозу не изменяют, оценивают соотношение доза/ответ. После этого доза может быть уменьшена или увеличена по выше представленной схеме.

**Форма выпуска:**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения 1000 МЕ, 2000 МЕ, 4000 МЕ или 10000 МЕ во флаконах. По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.



**Срок годности.**

2 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия хранения:**

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек:**
По рецепту.

**Призводитель:** ООО «ЛЭНС-Фарм» дочерняя компания ОАО «Верофарм»

***Юридический адрес*** 143000, Московская область, г. Одинцово, Можайское шоссе д. 71

***Адрес производства и принятия претензий*** 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, корпус 95

Тел. (49243) 7-17-53

И.О. Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Начальник Медицинского управления Т.И. Скоблик