МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭРИТРОСТИМ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Эритростим®

Международное непатентованное наименование: Эпоэтин бета

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав.

1 мл содержит активное вещество – Эпоэтин бета (Эритропоэтин человека рекомбинатный) 500 МЕ или 2000 МЕ, или 3000 МЕ, или 4000 МЕ.

Вспомогательные вещества:

Альбумина раствор 10 % в пересчете на сухой альбумин – 2,5 мг

Натрия цитрата дигидрат – 5,8 мг

Натрия хлорид – 5,84 мг

Лимонная кислота – 0,057 мг

Вода для инъекций – до 1 мл

Описание. Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Стимулятор гемопоэза.

Код АТХ: [B03XA01]

Фармакологическое действие

Эпоэтин бета – гликопротеид, состоящий из 165 аминокислот, который, являясь митогенным фактором и гормоном дифференцировки, способствует образованию эритроцитов из частично детерминированных клеток-предшественников эритропоэза.

По своему составу, биологическим и иммунологическим свойствам эпоэтин бета идентичен природному эритропоэтину человека.

Введение эпоэтина бета внутривенно или подкожно приводит к повышению числа эритроцитов, ретикулоцитов и уровня гемоглобина, а также увеличивает скорость включения железа (^{59}Fe) в клетки и специфически стимулирует эритропоэз, не влияя на лейкопоэз.

При хроническом лейкоцитарном лейкозе реакция на терапию эпоэтином бета наступает на 2 недели позже, чем у больных с миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами и солидными опухолями.

Фармакокинетика

При подкожном введении TCmax – 12-28 ч, при внутривенном введении – 15 мин.

T1/2 при подкожном введении – 13-28 ч, при внутривенном введении – 4-12 ч.

Показания к применению

Профилактика и лечение анемий различного генеза:

- анемия при хронической почечной недостаточности (в т.ч. у больных, находящихся на гемодиализе);
- анемия у больных с солидными опухолями, получающими химиотерапию;
- анемия у взрослых пациентов с миеломной болезнью и неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности и хроническим лимфоцитарным лейкозом, получающих противоопухолевую терапию;
- при относительной недостаточности эндогенного эритропоэтина (определяется как непропорционально низкие относительно степени анемии концентрации эритропоэтина в сыворотке крови);
- профилактика анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 0.750-1.5 кг до 34 недель беременности.
- увеличение объема донорской крови для последующей аутотрансфузии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к альбуминам сыворотки крови, тяжелая артериальная гипертензия. При использовании с целью увеличения объема донорской крови для аутогемотрансфузии (дополнительно): перенесенный инфаркт миокарда или инсульт с давностью менее 1 мес, нестабильная стенокардия, риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболий.

С осторожностью

Беременность, период грудного вскармливания, рефрактерная анемия при наличии бласттрансформированных клеток, тромбоцитоз, эпилепсия, печеночная недостаточность, умеренная выраженная анемия (Hb 100-130 г/л или гематокрит 30-39 %, без дефицита Fe), масса тела менее 50 кг (для увеличения объема донорской крови для последующей аутотрансфузии).

Беременность и период грудного вскармливания

Достаточного опыта применения при беременности и в период грудного вскармливания нет. Во время беременности и в период грудного вскармливания Эритростим следует

назначать только в том случае, когда возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск.

Способ применения и дозы

Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью: вводят подкожно или внутривенно в течение 2 минут (при подкожном введении требуется применение меньших доз препарата). Больным, находящимся на гемодиализе - через артериовенозный шунт в конце сеанса диализа. Больным, не получающим гемодиализ, предпочтительно препарат вводить подкожно во избежание случайного попадания в периферические вены. Цель лечения - достижение гематокрита 30-35 % или устранение необходимости переливания крови. Еженедельное возрастание гематокрита не должно превышать 0.5 %. У больных с артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями недельное возрастание гематокрита и его недельные показатели следует определять индивидуально в зависимости от клинической картины. Для некоторых больных оптимальный показатель находится ниже 30 %. Лечение проводят в 2 этапа.

Стадия коррекции: подкожно, начальная доза - 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. В случае недостаточного повышения гематокрита (менее 0.5 % в неделю) каждые 4 недели доза может увеличиваться на 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. Суммарную недельную дозу можно делить на ежедневные введения в меньших дозах или вводить за 1 прием.

При внутривенном введении начальная доза - 40 МЕ/кг 3 раза в неделю. При недостаточном повышении гематокрита через 4 недели доза может быть увеличена до 80 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дальнейшего повышения дозы ее можно увеличивать на 20 МЕ/кг 3 раза в неделю с 4-недельным интервалом. Независимо от способа введения, максимальная доза не должна превышать 720 МЕ/кг/нед.

При скорости прироста гематокрита более 1% в неделю разовую дозу необходимо снизить.

Поддерживающая терапия: для поддержания гематокрита на уровне от 30-35 % дозу первоначально уменьшают в 2 раза от дозы предыдущей инъекции. В дальнейшем поддерживающую дозу подбирают для каждого пациента индивидуально, с интервалом в 1-2 недели, чтобы гематокрит поддерживался на уровне 30-35 %. При подкожном введении недельную дозу можно вводить за 1 прием или делить на 3 или 7 введений в неделю. При стабилизации состояния можно перейти на однократное введение с интервалом 2 недели, в таком случае может понадобиться увеличение дозы. Лечение пожизненное, при необходимости можно прервать.

Профилактика и лечение анемии у онкологических больных:

Больным с солидными опухолями, получающим химиотерапию, лечение показано при Hb до начала химиотерапии не выше 130 г/л. Подкожно, начальная доза - 450 МЕ/кг/нед, разделенная на 3 или 7 введений. При недостаточном повышении Hb через 4 недели дозу удваивают. Лечение продолжают до 3 недель после окончания химиотерапии. Если во время первого цикла химиотерапии Hb, несмотря на лечение препаратом, снижается более чем на 10 г/л, дальнейшее применение препарата может быть неэффективным. Следует избегать повышения Hb более чем на 20 г/л в месяц или выше 140 г/л. При возрастании Hb более чем на 20 г/л в месяц дозу снижают на 50 %. Если Hb превышает 140 г/л, препарат отменяют до тех пор, пока Hb не снизится до 120 г/л или менее, а затем возобновляют лечение в дозе, составляющей 50 % от предшествующей недельной дозы.

У больных миеломной болезнью и неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности или хроническим лимфоцитарным лейкозом начальная доза - 450 МЕ/кг/нед. Препарат вводят подкожно. Недельную дозу можно разделить на 3 или 7 введений. При недостаточном повышении Hb через 4 недели (менее чем на 10 г/л) дозу удваивают. Если через 8 недель лечения Hb не повышается хотя бы на 10 г/л, препарат следует отменить. Максимальная доза не должна превышать 900 МЕ/кг в неделю.

При хроническом лимфоцитарном лейкозе лечение следует продолжать до 4 недель после окончания химиотерапии. Высшая доза не должна превышать 900 МЕ/кг. Если за 4 недели лечения Hb возрастает более чем на 20 г/л, дозу уменьшают в 2 раза. Если Hb превышает 140 г/л, лечение необходимо прервать до тех пор, пока Hb не достигнет 130 г/л и менее, после чего терапию возобновляют в дозе, равной 50 % от предшествующей начальной дозы. Лечение следует возобновлять только в том случае, если наиболее вероятной причиной анемии является недостаточность эритропоэтина.

Профилактика анемии у недоношенных новорожденных: подкожно, в дозе 250 МЕ/кг 3 раза в неделю. Курс лечения - 6 недель. Лечение должно начинаться как можно раньше, предпочтительнее с 3 дня жизни.

Дети и подростки. У детей и подростков доза препарата зависит от возраста: чем меньше возраст ребенка, тем более высокие дозы эпоэтина бета ему требуются. Поскольку индивидуальный ответ на препарат предсказать не представляется возможным. целесообразно начинать с рекомендованного режима дозирования (см. «Лечение анемии у больных с хронической почечной недостаточностью» и «Профилактика анемии у недоношенных новорожденных»).

Подготовка больных к забору донорской крови для последующей аутогемотрансфузии: внутривенно или подкожно 2 раза в неделю на протяжении 4 недель. В случае, когда

показатель гематокрита (33 % и более) позволяет осуществить забор крови, препарат вводят в конце процедуры. Доза препарата определяется индивидуально в зависимости от эритроцитарного резерва больного и от объема крови, необходимого для аутогемотрансфузии. Высшая доза не должна превышать 1600 МЕ/кг в неделю при внутривенном введении и 1200 МЕ/кг/нед при подкожном введении. На протяжении всего курса лечения показатель гематокрита не должен превышать 48 %.

Побочное действие

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - повышение артериального давления или усиление уже имеющейся артериальной гипертензии, особенно в случае быстрого повышения гематокрита; гипертонический криз с явлениями энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания, чувствительные и двигательные нарушения - нарушения речи, походки, вплоть до тонико-клонических судорог), тромбоз шунтов (возможно при неадекватной гепаринизации), особенно у больных с тенденцией к гипотонии или с осложнениями артериовенозной фистулы (стеноз, аневризма), тромбоэмболия (четкая причинная связь с препаратом не установлена).

Со стороны органов кроветворения: редко - дозозависимый тромбоцитоз (не выходящий за пределы нормы и исчезающий при продолжении терапии), особенно после внутривенного введения; редко - образование нейтрализующих антител к эпоэтину бета с развитием парциальной красноклеточной аплазии или без нее.

Лабораторные показатели: у больных с уремией - гиперкалиемия, гиперфосфатемия. Снижение ферритина (одновременно с повышением гематокрита) - в основном у недоношенных детей, особенно с 12-го по 14-й день жизни; снижение сывороточных показателей обмена Fe.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница; редко - анафилактоидные реакции.

Прочие: головная боль (в т.ч. внезапно возникающая мигренеподобная), редко - гриппоподобная симптоматика (особенно в начале лечения): лихорадка, озноб, головная боль, боль в конечностях, оссалгия, недомогание; реакции в месте введения.

Передозировка

Терапевтический индекс Эритростима очень широкий, однако, следует принимать во внимание индивидуальный ответ на терапию в начале лечения. Возможен чрезмерный фармакодинамический ответ, т.е. чрезмерный эритропоэз с жизнеугрожающими сердечно-сосудистыми осложнениями. При высоком показателе Hb необходимо временно прервать терапию Эритростимом (см. «Способ применения и дозы»). При необходимости может быть проведена флеботомия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Опыт клинического применения Эритростима до настоящего времени не выявил фактов фармакологической несовместимости с другими лекарственными препаратами. Результаты экспериментальных исследований показали, что эритропоэтин не усиливает миелотоксическое действие таких цитостатиков, как циклофосфамид, фторурацил, этопозид и цисплатин. Во избежание возможной несовместимости или снижения активности Эритростим нельзя смешивать с растворами других лекарственных препаратов.

Особые указания

Неадекватное применение препарата здоровыми людьми (например, в качестве допинга) может вызывать резкое увеличение гематокрита, сопровождающееся угрожающими жизни осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Из-за возможного развития анафилактоидных реакций первая доза препарата должна вводиться под контролем врача.

Следует периодически контролировать гематокрит до достижения значения 30-35 % (Hb 100-120 г/л). В дальнейшем эти показатели нужно определять еженедельно.

Из-за повышения гематокрита часто требуется увеличить дозу гепарина во время гемодиализа. При неадекватной гепаринизации возможны закупорка диализной системы, тромбоз шунтов, особенно у больных с тенденцией к гипотензии или с осложнениями артериовенозной фистулы (стеноз, аневризма и др.). У таких больных рекомендуется ранняя ревизия шунта и своевременная профилактика тромбозов (например, АСК). До начала лечения эпоэтином бета необходимо исключить дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты, т.к. он снижает эффективность препарата.

Резкое увеличение концентрации Al^{3+}, обусловленное лечением почечной недостаточности, может ослабить эффективность эпоэтина бета. Решение о применении препарата у больных с нефросклерозом, не находящихся на диализе, необходимо принимать индивидуально, т.к. у таких больных не исключено более быстрое ухудшение функции почек. В ходе лечения рекомендуется периодически контролировать концентрацию K^+ и фосфатов в сыворотке крови. При возникновении гиперкалиемии необходимо временно отменить препарат до нормализации концентрации K^+.

Рекомендуется контролировать артериальное давление, в т.ч. между сеансами диализа, при быстром повышении гематокрита, а у онкологических больных особенно в начале лечения. Повышение артериального давления может быть купировано лекарственными средствами, при отсутствии эффекта необходим временный перерыв в лечении эпоэтином бета. При развитии гипертонического криза проводят неотложные мероприятия.

У онкологических больных и у пациентов, готовящихся для последующей аутотрансфузии и получающих эпоэтин бета, отмечена более высокая частота тромбоэмболических осложнений, хотя четкая причинная связь с приемом препарата не установлена.

В первые 8 недель терапии необходим еженедельный подсчет форменных элементов крови (особенно тромбоцитов). При увеличении числа тромбоцитов более чем на 150 тыс./мкл от исходной величины лечение следует прервать.

Если эпоэтин бета назначают перед забором аутологичной донорской крови, следует придерживаться рекомендаций по процедуре донорства: кровь можно брать только у пациентов с гематокритом 33 % и более (или Hb не менее 110 г/л). Особую осторожность следует соблюдать у больных с массой тела менее 50 кг. Объем крови, забираемый одномоментно, не должен превышать 12 % от расчетного объема крови пациента. В большинстве случаев одновременно с повышением гематокрита снижается концентрация ферритина в сыворотке крови. Поэтому всем больным с анемией почечного генеза и с концентрацией ферритина сыворотки менее 100 мкг/л или насыщением трансферрина менее 20 % рекомендуется пероральный прием препаратов Fe в дозе 200-300 мг/сут. Больным с онкологическими и гематологическими заболеваниями терапию препаратами Fe проводят по тем же принципам; при этом пациентам с миеломной болезнью, неходжкинскими лимфомами или хроническим лимфоцитарным лейкозом с насыщением трансферрина менее 25 % можно вводить 100 мг Fe в неделю внутривенно. Недоношенным детям пероральная терапия препаратами Fe в дозе 2 мг/сут должна назначаться как можно раньше (самое позднее - на 14 сут жизни). Дозу Fe корригируют в зависимости от концентрации сывороточного ферритина. Если она стойко сохраняется ниже 100 мкг/мл или есть другие признаки дефицита Fe, дозу препаратов Fe следует увеличить до 5-10 мг/сут и проводить терапию до купирования признаков дефицита Fe.

У больных, готовящихся к сдаче крови для последующей аутотрансфузии, а также имеющих указания на временный дефицит Fe, пероральную терапию препаратами Fe в дозе 300 мг/сут следует начинать одновременно с терапией эпоэтином бета и продолжать до нормализации показателей ферритина. Если, несмотря на пероральную заместительную терапию препаратами Fe, развиваются признаки недостаточности Fe (концентрация ферритина 20 мкг/л и менее или насыщение трансферрина менее 20 %), необходимо рассмотреть вопрос о дополнительном внутривенном введении препаратов Fe.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения по 1 мл с активностью 500 МЕ или 2000 МЕ, или 3000 МЕ, или 4000 МЕ в ампулах или по 1 мл с активностью 2000 МЕ в шприцах.

По 5 или 10 ампул в контурной ячейковой упаковке. По одной контурной ячейковой упаковке с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 1 шприцу в контурной ячейковой упаковке. По 1, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению в пачке из картона.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии:

ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-ая Дубровская, д. 15,

тел. (495) 710-37-87.

Адрес производства:

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-ая Дубровская, д. 15,

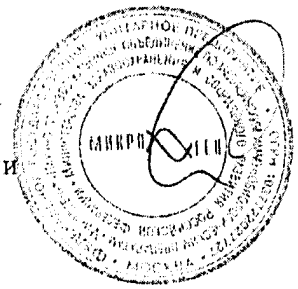
тел. (495) 674-55-80.

Россия, 450014, Республика Башкортостан,

г. Уфа, ул. Новороссийская, д. 105,

тел. (347) 229-92-01.

И.о. генерального директора
ФГУП «НПО «Микроген»
Минздравсоцразвития России



П.В. Смачков