

## **ІНСТРУКЦІЯ** **для медичного застосування лікарського засобу**

### **Епобіокрин** **Eprobicrinum**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* Eроetin alfa;

1 мл розчину містить рекомбінантного еритропоетину людини 1000 МО або 2000 МО, або 4000 МО, або 10 000 МО;

*допоміжні речовини:* альбумін людини, натрію цитрат, натрію хлорид, кислота лимонна, моногідрат; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Антианемічні лікарські засоби. Еритропоетин.

Код АТХ В03Х А01.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Рекомбінантний еритропоетин людини за біологічною та імунологічною активністю відповідає еритропоетину людини – природному глікопротеїновому гормону, який відіграє роль чинника, стимулюючого мітоз, та є гормоном що стимулює еритропоез, процес формування еритроцитів від попередників стовбурової клітини. У нормі у здорової людини еритропоетин синтезується нирками (90 %) і купферовськими клітинами печінки (10 %). Рівень його синтезу визначається рівнем насиченості крові киснем. Еритропоетин стимулює проліферацію і диференціацію еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Його дія здійснюється на ранніх стадіях еритропоезу на рівні кластероутворювальних одиниць-еритроцитів і колоніеутворювальних одиниць-еритроцитів, далі - на рівні проеритробласта, еритробласта і ретикулоцита (чутливість цих клітин до еритропоетину пропорційна ступеню їх зрілості). Еритропоетин нормалізує рівень гемоглобіну і гематокриту і усуває симптоми, пов'язані з анемією.

Молекулярна маса епоетину альфа – приблизно 30 600 дальтонів. Білкова частина становить приблизно 60 % молекулярної маси та містить 165 амінокислот. Чотири вуглеводні ланцюги приєднані до білка трьома N-глікозидними зв'язками та одним O-глікозидним зв'язком.

##### *Фармакокінетика.*

*Внутрішньовенне введення.* При внутрішньовенному введенні лікарського засобу період напіввиведення в осіб з нормальною функцією нирок становить близько 4 годин; у пацієнтів з порушенням функції нирок – близько 5 годин. Період напіввиведення у дітей становить близько 6 годин.

*Підшкірне введення.* Концентрації у плазмі при підшкірному введенні значно нижчі, ніж при внутрішньовенному введенні. При підшкірному введенні концентрація лікарського засобу в крові наростає повільно і досягає максимуму через 12 – 18 годин після введення. Максимальна концентрація у плазмі крові при підшкірному введенні нижча за таку при внутрішньовенному введенні (приблизно на 1/20 величини).

Кумулятивного ефекту немає, тобто вимірювані концентрації еритропоетину в сироватці залишаються на однаковому рівні незалежно від того, проводиться визначення концентрації лікарського засобу через 24 години після першої ін'єкції, чи через 24 годин після останньої.

Відсутні дані про те, чи може рекомбінантний людський еритропоетин проникати через плацентарний бар'єр або в грудне молоко, однак через гематоенцефалічний бар'єр ця речовина не проникає

Період напіввиведення при підшкірному введенні становить близько 24 годин.

Біодоступність лікарського засобу при підшкірному введенні значно нижча, ніж при внутрішньовенному, і становить приблизно 20 %.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю:

- лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю, у дітей та дорослих на гемодіалізі та дорослих пацієнтів на перитонеальному діалізі;
- лікування тяжкої анемії ниркового походження, що супроводжується клінічними симптомами, у дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю, які ще не проходили гемодіаліз.

Лікування анемії та зниження об'єму необхідних гемотрансфузій у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з причини немієломої пухлини, злоякісної лімфоми або множинної мієломи, та у яких підвищений ризик трансфузії, оцінений за загальним станом пацієнта (у т.ч. серцево-судинний стан, існуюча анемія до початку хіміотерапії).

Епобіокрин можна застосовувати у межах передепозитної програми перед значними хірургічними втручаннями пацієнтам із помірними проявами анемії (рівень гемоглобіну 10 – 13 г/дл (6,2 – 8,1 ммоль/л), відсутність залізодефіциту) для полегшення відбору аутологічної крові та зменшення ризику, пов'язаного з використанням алогенних гемотрансфузій, якщо очікувана потреба у крові для переливання перевищує кількість, яку можна одержати методом аутологічного відбору без застосування епоетину альфа.

Епобіокрин застосовують дорослим пацієнтам із легким та середнім ступенем анемії (гемоглобін у межах 10 – 13 г/дл при відсутності залізодефіциту) перед проведенням обширних ортопедичних операцій з очікуваним середнім ступенем втрати крові (900–1800 мл крові) для зменшення потреби в алогенних гемотрансфузіях та полегшення відновлення системи еритропоезу.

#### **Противоказання.**

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Розвиток істинної еритроцитарної аплазії внаслідок лікування епоетином альфа (див. розділ «Особливості застосування»).

Неконтрольована гіпертензія.

Противоказання, пов'язані з програмою відбору аутологічної крові у пацієнтів, які отримують епоетин альфа.

Тяжкі коронарні, периферійно-артеріальні, каротидні або церебрально-судинні захворювання, а також нещодавно перенесений інфаркт міокарда або інсульт у пацієнтів, які підлягають елективній ортопедичній хірургії, але не брали участі у програмі відбору аутологічної крові. Неможливість застосування адекватної антитромботичної профілактики хірургічним пацієнтам.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Немає жодних даних, які б вказували на те, що лікування епоетином альфа впливає на метаболізм інших препаратів.

Лікарські засоби, що уповільнюють еритропоез, можуть знижувати відповідь на лікування епоетином альфа.

Оскільки циклоспорин зв'язується з еритроцитами, існує можливість медикаментозної взаємодії. При одночасному застосуванні Епобіокрину та циклоспорину слід контролювати рівень останнього у крові та, у разі необхідності, коригувати дозу.

Не існує підтверджень взаємодії між епоетином альфа та Г-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор) або ГМКСФ (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор) по відношенню до гематологічної диференціації або проліферації клітин пухлини у зразку біопсії *in vitro*.

У пацієток з метастатичним раком молочної залози підшкірне застосування епоетину альфа у дозі 40000 ОД/мл одночасно з трастузумабом у дозі 6 мг/кг не впливало на фармакокінетику трастузумабу.

### **Особливості застосування.**

Артеріальний тиск слід постійно контролювати у всіх пацієнтів під час лікування Епобіокрином. Препарат з обережністю застосовують пацієнтам з нелікованою гіпертензією або незадовільним контролем гіпертензії. При лікуванні Епобіокрином може виникнути необхідність розпочати або посилити антигіпертензивну терапію. Якщо тиск не вдається контролювати, застосування епоетину альфа слід припинити.

Випадки гіпертонічного кризу з енцефалопатією та судомами, що вимагали негайного огляду лікаря та призначення інтенсивної терапії, також спостерігалися і у пацієнтів з нормальним або низьким артеріальним тиском на початку лікування. Слід звертати особливу увагу на появу раптового мігреноподібного стріляючого головного болю, що може бути сигналом тривоги (див. розділ «Побічні реакції»).

Епоетин альфа слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією, випадками судом в анамнезі або медичними станами, що є факторами ризику розвитку судом, такими як інфекції ЦНС або метастази у мозку.

Епоетин альфа слід з обережністю застосовувати пацієнтам з хронічною печінковою недостатністю. Безпека застосування епоетину альфа цієї категорії пацієнтів не встановлена.

У пацієнтів, які отримують еритропоезостимулюючі препарати, спостерігається підвищений ризик судинних захворювань з тромботичними ускладненнями (див. розділ «Побічні реакції»), включно з венозним та артеріальним тромбозом та емболією (у т.ч. з летальними наслідками), а саме тромбозу глибоких вен, легеневої емболії, тромбозу ретинальних вен та інфаркту міокарда. Також повідомлялося про випадки інсультів (включно з ішемічним інсультом, геморагічним інсультом та транзиторними ішемічними атаками).

Перед початком лікування епоетином альфа слід ретельно зважити ризики судинних захворювань з тромботичними ускладненнями, особливо у пацієнтів з наявними факторами ризику, включаючи надмірну масу тіла та наявність судинних захворювань у анамнезі (наприклад, тромбозу глибоких вен, легеневої емболії та інсульту).

Слід ретельно контролювати рівень гемоглобіну у всіх пацієнтів через потенційний підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень та летального наслідку у випадку застосування препарату при рівні гемоглобіну, вищому від цільового у показаннях для застосування.

При лікуванні можливе помірне дозозалежне збільшення кількості тромбоцитів у межах норми. Цей показник зменшується протягом подальшого курсу лікування. Також були повідомлення про випадки тромбоцитозу. Рекомендовано регулярно контролювати кількість тромбоцитів протягом перших 8 тижнів лікування.

Усі інші причини анемії (дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub>, отруєння алюмінієм, інфекція або запалення, втрата крові, гемоліз або фіброз кісткового мозку будь-якого походження) необхідно встановити та вилікувати до початку терапії епоетином альфа та перед рішенням збільшити дозування. У більшості випадків значення феритину у сироватці крові знижувалось одночасно з підвищенням рівня гематокриту. Щоб гарантувати оптимальну відповідь на лікування епоетином альфа, необхідно забезпечити адекватне надходження заліза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»):

- пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю рекомендовано прийом заліза (200–300 мг/добу для дорослих та 100–200 мг/добу для дітей перорально у перерахунку на елементарне залізо), якщо рівень феритину у сироватці крові нижче 100 нг/мл;
- пацієнтам з онкологічними захворюваннями рекомендовано прийом заліза (200–300 мг/добу перорально у перерахунку на елементарне залізо), при насиченості трансферину нижче 20 %;
- пацієнтам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові, рекомендовано прийом заліза (200 мг/добу перорально у перерахунку на елементарне залізо) за кілька тижнів до початку відбору аутологічної крові з метою досягнення значних запасів заліза в організмі перед початком терапії та протягом курсу лікування епоетином альфа;
- пацієнтам перед проведенням обширних планових ортопедичних операцій рекомендовано прийом заліза (200 мг/добу перорально у перерахунку на елементарне залізо) протягом курсу лікування епоетином альфа. За можливості слід розпочинати прийом заліза до початку терапії епоетином альфа з метою досягнення значних запасів заліза в організмі.

Дуже рідко повідомлялося про розвиток або погіршення вже існуючої порфірії у пацієнтів, які отримували лікування епоетином альфа. Пацієнтам з порфірією епоетин альфа слід застосовувати з обережністю.

При довготривалому лікуванні епоетином альфа можливий розвиток тяжких побічних реакцій з боку шкіри, в тому числі синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, які можуть нести загрозу життю або мати летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти мають бути обізнані про можливі побічні реакції з боку шкіри. У разі появи ознак та симптомів розвитку шкірних побічних реакцій, слід негайно припинити лікування епоетином альфа та розглянути альтернативні методи лікування.

Інформацію про торгову назву еритропоезостимулюючих препаратів, які застосовувалися при лікуванні, необхідно чітко зазначати у медичній карті пацієнта. Переведення пацієнта з одного еритропоезостимулюючого засобу на інший можливе лише під наглядом лікаря.

*Істинна еритроцитарна аплазія (PRCA).*

Існують повідомлення про випадки розвитку антитілоопосередкованої істинної еритроцитарної аплазії (PRCA) після багатомісячного або багаторічного підшкірного застосування епоетину, переважно у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Також повідомлялося про випадки істинної еритроцитарної аплазії у пацієнтів з гепатитом С, які отримували інтерферон та рибавірин одночасно з еритропоезостимулюючими агентами. Епоетин альфа не призначений для лікування анемії, асоційованої з гепатитом С.

Пацієнтів, у яких спостерігається раптова втрата ефективності терапії (що проявляється зниженням рівня гемоглобіну на 1–2 г/дл на місяць) зі збільшенням необхідності у трансфузіях, слід направити на дослідження кількості ретикулоцитів крові та виявлення типових причин зниження клінічної відповіді (дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub>, отруєння алюмінієм, інфекція або запалення, втрата крові, гемоліз або фіброз кісткового мозку будь-якого походження). При парадоксальному зниженні гемоглобіну та розвитку тяжкої анемії, асоційованої з низькою кількістю ретикулоцитів, слід перервати лікування Епобіокрином та визначити наявність антитіл до еритропоетину, а також провести дослідження кісткового мозку для встановлення діагнозу істинної еритроцитарної аплазії.

Пацієнтам не призначають лікування іншими еритропоезостимулюючими агентами, оскільки існує можливість перехресної реакції.

*Лікування симптоматичної анемії у дорослих пацієнтів та дітей з хронічною нирковою недостатністю.*

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які отримують епоетин альфа, слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну до досягнення стабільного рівня, потім – на періодичній основі. Темп збільшення рівня гемоглобіну має становити близько 1 г/дл (0,62 ммоль/л) на місяць та не повинен перевищувати 2 г/дл (1,25 ммоль/л) на місяць для мінімізації ризику розвитку артеріальної гіпертензії.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю досягнутий рівень гемоглобіну не має перевищувати верхньої межі бажаної концентрації гемоглобіну крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Під час клінічних досліджень спостерігався підвищений ризик летальних наслідків та серйозних небажаних реакцій з боку серцево-судинної системи при застосуванні еритропоезостимулюючих засобів для досягнення концентрації гемоглобіну понад 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

Контрольовані клінічні дослідження не показали значних переваг застосування епоетинів при концентрації гемоглобіну вище рівня, необхідного для забезпечення контролю симптомів анемії та попередження переливання крові.

Слід з обережністю підвищувати дозу Епобіокрину пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю, оскільки високі накопичені дози еритропоетину можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком смертності, серйозних серцево-судинних та цереброваскулярних порушень. У пацієнтів з недостатньою відповіддю на лікування епоетинами доцільно розглянути інші варіанти подолання недостатньої відповіді (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Стан пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, яким застосовують Епобіокрин підшкірно, слід регулярно контролювати щодо втрати ефективності лікування, що визначається як зниження або втрата відповіді на лікування епоетином альфа у пацієнтів, у яких раніше спостерігалася відповідь на терапію. Втрата ефективності характеризується стійким зниженням рівня гемоглобіну незалежно від підвищення дози епоетину альфа (див. розділ «Побічні реакції»).

При режимі лікування з подовженими інтервалами дозування (введенням епоетину альфа рідше ніж 1 раз на тиждень), у деяких пацієнтів рівень гемоглобіну може знижуватися, таким пацієнтам може бути необхідне збільшення дози. Слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну.

У пацієнтів на гемодіалізі спостерігалися тромбози шунта, особливо у тих, хто мав схильність до гіпотензії або ускладнення артеріовенозних фістул (наприклад стеноз, аневризми тощо). Таким пацієнтам рекомендована перевірка шунта та профілактика тромбозу шляхом застосування, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти.

У поодиноких випадках спостерігалася гіперкаліємія, хоча причинного зв'язку встановлено не було. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю необхідно контролювати рівень електролітів у сироватці крові. У разі збільшення рівня калію у крові на додачу до відповідного лікування гіперкаліємії слід розглянути можливість тимчасової відміни Епобіокрину до повної корекції стану гіперкаліємії.

Внаслідок підвищення рівня гематокриту пацієнти, які перебувають на гемодіалізі та отримують Епобіокрин, часто потребують збільшення дози гепарину під час діалізу. У разі недостатньої гепаринізації можливий розвиток оклюзії діалізної системи.

Відповідно до наявної на сьогодні інформації, застосування Епобіокрину переддіалізним пацієнтам не прискорює прогресування ниркової недостатності.

*Лікування пацієнтів з анемією, викликаною хіміотерапією.*

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які лікуються епоетином альфа, слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну до досягнення стабільного рівня, потім – на періодичній основі.

Епоетини є факторами росту, що головним чином стимулюють продукцію еритроцитів. Рецептори еритропоетину були виявлені також і на поверхні різноманітних пухлинних клітин. Як і при застосуванні інших факторів росту, не можна виключити можливість стимуляції епоетинами росту деяких типів пухлин.

Не можна виключити впливу еритропоезостимулюючих засобів на прогресування пухлини або зменшення виживаності без прогресування захворювання. У контрольованих клінічних дослідженнях застосування Епобіокрину та інших еритропоезостимулюючих засобів було асоційоване зі зниженням локорегіонального контролю пухлини або загальної виживаності:

- зниження локорегіонального контролю у пацієнтів з прогресуючим раком голови і шиї, які отримували променеви терапію, при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну понад 14 г/дл (8,7 ммоль/л);
- скорочення загальної виживаності та збільшення кількості летальних випадків внаслідок прогресування захворювання протягом 4 місяців у пацієток з раком молочної залози з метастазами, які отримували хіміотерапію, при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну до 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л);
- підвищення ризику летального випадку при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) у пацієнтів з активною злоякісною хворобою, які не отримують ні хіміотерапії, ні променевої терапії. Лікарські засоби, що стимулюють еритропоез, протипоказані цій групі пацієнтів;
- підвищення на 9 % ризику прогресування захворювання або смерті у групі пацієнтів, які отримували епоетин альфа та стандартне лікування, та 15 % підвищення ризику, що статистично не може бути виключений, у пацієток з метастатичним раком молочної залози, які отримували хіміотерапію, при застосуванні з метою підвищення рівня гемоглобіну до 10-12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л).

З огляду на вищенаведене, у деяких клінічних ситуаціях варто надати перевагу переливанню крові для лікування анемії у пацієнтів, хворих на рак. Рішення про застосування рекомбінантних еритропоетинів повинно ґрунтуватися на оцінці користі-ризiku для конкретного пацієнта, з урахування специфічного клінічного контексту. Фактори, які необхідно врахувати при такій оцінці, повинні включати тип пухлини і її стадію; ступінь анемії; очікувану тривалість життя; умови, в яких лікують пацієнта, та бажання самого пацієнта.

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримують хіміотерапію, як правило, проявляється 2–3 тижнева затримка відповіді ( від призначення еритропоетину до появи індукованих еритропоетином кров'яних тілець. Цю особливість слід враховувати при оцінці ефективності терапії (особливо щодо пацієнтів із потребою у трансфузіях).

*Пацієнти, які підлягають хірургічному втручанню та беруть участь у програмі відбору аутологічної крові.*

Слід дотримуватися усіх особливих застережень, пов'язаних з програмою відбору аутологічної крові, особливо процедури відновлення об'єму циркулюючої крові.

*Пацієнти перед обширним плановим ортопедичним хірургічним втручанням.*

Слід завжди дотримуватися належних практик гемотрансфузіології у до- та післяопераційному періоді.

Пацієнти перед обширним плановим ортопедичним хірургічним втручанням повинні отримувати засоби з метою відповідної антитромботичної профілактики, оскільки після хірургічних втручань у таких пацієнтів можуть виникати тромботичні та судинні ускладнення, особливо на фоні супутніх серцево-судинних захворювань. Особливу обережність слід проявляти при терапії

пацієнтів, схильних до розвитку тромбозу глибоких вен. Більш того, у пацієнтів із початковим рівнем гемоглобіну > 13 г/дл можливість розвитку постоперативних тромботичних або судинних ускладнень, асоційованих із терапією епоетином альфа, значно вища. Таким чином, застосування епоетину альфа пацієнтам із початковим рівнем гемоглобіну > 13 г/дл не рекомендується.

#### *Пацієнти літнього віку*

Безпека застосування епоетину альфа в даній категорії пацієнтів не встановлена.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### *Вагітність.*

На даний момент немає результатів контрольованих досліджень застосування препарату Епобіокрин вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Тому вагітним жінкам препарат Епобіокрин слід застосовувати тільки у разі, коли потенційна користь від терапії перевищує можливий ризик для плода. Застосування епоетину альфа вагітним жінкам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові, не рекомендується.

#### *Годування груддю.*

Невідомо, чи виділяється екзогенний епоетин альфа в грудне молоко. Слід із обережністю застосовувати епоетин альфа жінкам, які годують груддю. Рішення про продовження або припинення годування груддю чи продовження або припинення застосування епоетину альфа слід приймати, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування епоетином альфа для жінки.

Застосування епоетину альфа пацієнткам, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові, у період годування груддю не рекомендується.

#### *Фертильність.*

Досліджень впливу епоетину альфа на фертильність чоловіків або жінок не проводилося.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Досліджень впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилося.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Епоетин альфа можна застосовувати шляхом підшкірних та внутрішньовенних ін'єкцій.

Як і при застосуванні будь-яких парентеральних лікарських засобів, препарат епоетин альфа перед застосуванням перевіряють на відсутність видимих сторонніх часточок та зміни кольору розчину. Усі інші причини анемії (дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub>, отруєння алюмінієм, інфекція або запалення, втрата крові, гемоліз або фіброз кісткового мозку будь-якої етіології) необхідно визначити та вилікувати до початку терапії епоетином альфа та перед рішенням збільшити дозування. Для досягнення оптимальної відповіді на лікування епоетином альфа слід забезпечити достатній рівень надходження заліза в організм та, за необхідності, додатково призначити прийом препаратів заліза (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Внутрішньовенне введення.*

Епоетин альфа застосовують шляхом ін'єкції тривалістю від 1 до 5 хвилин, залежно від дози препарату. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, болюсну ін'єкцію можна ввести прямо під час процедури через придатний для цього венозний порт у лінії діалізу. Також препарат можна ввести після закінчення процедури гемодіалізу через фістулу катетера з подальшим введенням 10

мл ізотонічного натрію хлориду для промивання системи та належного розподілу препарату у кровообігу.

Повільне введення застосовують переважно для пацієнтів із проявами симптомів застуди.

Епоетин альфа **не можна** застосовувати у вигляді внутрішньовенних інфузій або змішувати з іншими препаратами.

*Підшкірне введення.*

Максимальний об'єм підшкірного введення препарату в одну ділянку становить 1 мл. За необхідності застосування більших об'ємів підшкірне введення проводять у кілька ділянок.

Підшкірно препарат слід вводити у кінцівки або у передню стінку живота.

Якщо, на думку лікаря, пацієнт або доглядач може безпечно та ефективно вводити Епобіокрин підшкірно, слід проінструктувати їх щодо належного дозування та застосування.

*Лікування симптоматичної анемії у дорослих пацієнтів та дітей з хронічною нирковою недостатністю.*

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю при можливості застосування внутрішньовенного шляху введення (пацієнти на гемодіалізі) даний шлях вважається кращим. У разі складнощів із застосуванням препарату внутрішньовенним шляхом (пацієнти, яким гемодіаліз поки що не показаний або пацієнти на перитонеальному діалізі), епоетин альфа можна застосовувати підшкірно.

Симптоми анемії та ускладнення можуть змінюватися залежно від віку, статі та станів, викликаних хворобою; оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану є необхідною.

Епобіокрин необхідно застосовувати з метою підвищення рівня гемоглобіну не більше ніж до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Слід уникати підвищення рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 4-тижневий період. У такому разі слід знизити дозу, як зазначено нижче.

Внаслідок індивідуальної мінливості періодичні значення рівня гемоглобіну у кожного пацієнта можуть бути вищими або нижчими за бажаний рівень.

Рівень гемоглобіну слід контролювати шляхом підбору дози, беручи до уваги, що його рівень має перебувати в межах від 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). У дітей рекомендований оптимальний рівень гемоглобіну становить 9,5 – 11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л).

Слід уникати постійного рівня гемоглобіну з показником понад 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Якщо концентрація гемоглобіну підвищилась хоча б на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) на місяць або постійний рівень гемоглобіну перевищує 12 г/дл (7,5 ммоль/л), дозу епоетину знижують на 25 %. Якщо рівень гемоглобіну перевищує 13 г/дл (8,1 ммоль/л), лікування припиняють до зниження рівня гемоглобіну до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) і потім поновлюють лікування епоетином альфа дозою, на 25 % нижчою від попередньої.

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати для гарантування, що найнижча затверджена доза лікарських засобів, які стимулюють еритропоез, забезпечує адекватний контроль ознак анемії.

Рівень феритину (або концентрацію заліза у сироватці крові) слід визначати у всіх пацієнтів до початку та протягом лікування Епобіокрином. За необхідності слід додатково застосовувати препарати заліза. Інші види анемії (такі як вітамін В<sub>12</sub>-дефіцитна або фолієводефіцитна) необхідно виключити до початку терапії Епобіокрином. Відсутність клінічної відповіді на лікування Епобіокрином вимагає пошуку чинних факторів, таких як: залізо-, фолієво- або вітамін В<sub>12</sub>-дефіцит, інтоксикація алюмінієм, інтеркурентні інфекції, запальні процеси або травматичні випадки, гемоліз, фіброз кісткового мозку будь-якої етіології.

*Дорослі пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.*

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, препарат вводять внутрішньовенно.

Лікування розподіляють на два етапи.

*Фаза корекції.*

По 50 МО/кг 3 рази на тиждень.

За необхідності збільшують дозу поетапно (не частіше 1 разу протягом 4 тижнів) на 25 МО/кг 3 рази на тиждень до досягнення оптимальної концентрації гемоглобіну (10–12 г/дл 6,2– 7,5 ммоль/л).



### *Підтримуюча фаза.*

Регулювання дози для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Hb) – від 10 до 12 г/дл (6,2– 7,5 ммоль/л).

Рекомендована загальнотижнева доза становить від 75 до 300 МО/кг.

Пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну досить низький (< 6 г/дл, або < 3,75 ммоль/л), можуть потребувати більших доз для підтримання концентрації, ніж пацієнти з менш тяжкою анемією (гемоглобін > 8 г/дл, або > 5 ммоль/л).

### *Діти, які перебувають на гемодіалізі.*

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, препарат вводять внутрішньовенно.

Лікування розподіляють на два етапи.

#### *Фаза корекції.*

По 50 МО/кг 3 рази на тиждень.

За необхідності підвищення дози можна здійснити поетапне збільшення (не частіше одного разу протягом 4 тижнів) на 25 МО/кг 3 рази на тиждень до досягнення оптимальної концентрації гемоглобіну 9,5–11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л).

### *Підтримуюча фаза.*

Регулювання дози для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Hb) від 9,5–11 г/дл (5,9– 6,8 ммоль/л).

Дітям із масою тіла до 30 кг необхідна більша підтримуюча доза, ніж дорослим та дітям з масою тіла понад 30 кг.

Підтримуючі дози епоетину альфа:

Маса (кг)	Доза (МО/кг протягом 3-х тижнів)	
	Середня доза	Звичайна підтримуюча доза
< 10	100	75–150
10–30	75	60–150
> 30	33	30–100

Пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну дуже низький (< 6,8 г/дл, або < 4,25 ммоль/л), можуть потребувати більших доз для підтримання концентрації порівняно з пацієнтами з менш обтяжливою анемією (гемоглобін > 6,8 г/дл, або > 4,25 ммоль/л).

### *Дорослі пацієнти з нирковою недостатністю у додіалізний період.*

Пацієнтам із нирковою недостатністю, які знаходяться у додіалізному періоді, при відсутності доступу до внутрішньовенного шляху введення препарат можна застосувати підшкірно.

Лікування розподіляється на два етапи.

#### *Фаза корекції.*

По 50 МО/ кг 3 рази на тиждень.

При необхідності корекцію дози можна проводити, додаючи по 25 МО/кг 3 рази на тиждень, з інтервалом між нарощуваннями не менше 4 тижнів до досягнення рівня гемоглобіну в межах 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л).

### *Підтримуюча фаза.*

Протягом підтримуючої фази Епобіокрин можна застосовувати або 3 рази на тиждень, або, у разі підшкірного введення, 1 раз на тиждень або 1 раз на 2 тижні. Слід коригувати дози та інтервали між введеннями з метою підтримання бажаного рівня гемоглобіну: (Hb) від 10 до 12 г/дл (6,2– 7,5 ммоль/л). Подовження проміжків часу між введеннями може вимагати збільшення дози. Максимальна доза не повинна перевищувати 150 МО/кг 3 рази на тиждень, 240 МО/кг (максимум до 20000 МО) один раз на тиждень або 480 МО/кг (максимум до 40000 МО) один раз на 2 тижні.

### *Дорослі пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі.*

Пацієнтам, які знаходяться на перитонеальному діалізі, при відсутності доступу до внутрішньовенного шляху введення препарат можна застосувати підшкірно.

Лікування розподіляється на два етапи.

*Фаза корекції.*

По 50 МО/кг 2 рази на тиждень.

*Підтримуюча фаза.*

Як правило, доза для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Hb) від 10 до 12 г/дл (6,2– 7,5 ммоль/л) становить від 25 до 50 МО/кг 2 рази на тиждень шляхом введення двох рівнозначних ін'єкцій.

*Лікування пацієнтів з анемією, викликаною хіміотерапією.*

Пацієнтам з анемією (наприклад, концентрація гемоглобіну  $\leq 10$  г/дл (6,2 ммоль/л)) Епобіокрин слід застосовувати підшкірно. Симптоми анемії та ускладнення залежать від віку, статі та станів пацієнта, викликаних хворобою; є необхідною оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану.

Внаслідок індивідуальної мінливості періодичні значення рівня гемоглобіну у кожного пацієнта можуть бути вищими або нижчими від бажаного рівня. Рівень гемоглобіну слід контролювати шляхом підбору дози, беручи до уваги, що його рівень має перебувати в межах від 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Постійного рівня гемоглобіну вище 12 г/дл (7,5 ммоль/л) слід уникати. Вказівки щодо корекції дози при рівнях гемоглобіну, що перевищують 12 г/дл (7,5 ммоль/л), описані нижче.

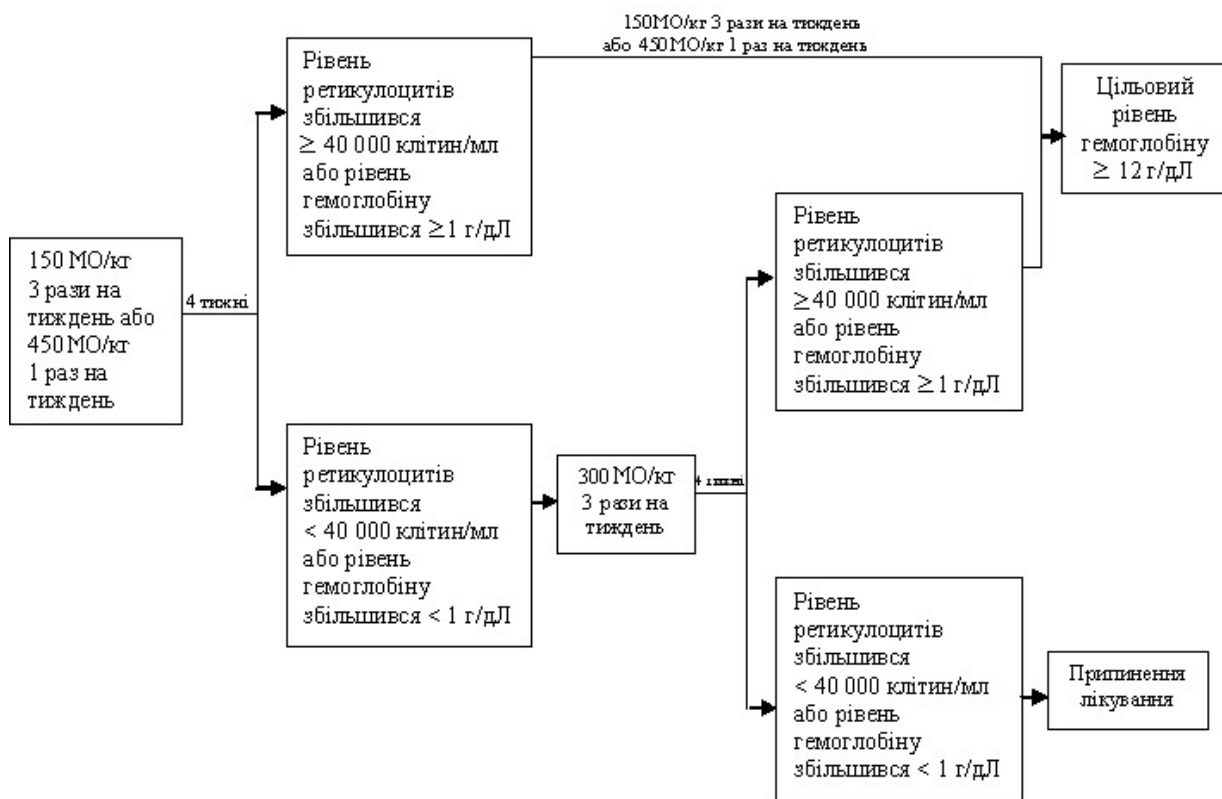
Терапію епоетином альфа слід продовжувати протягом одного місяця після припинення хіміотерапії.

Початкова доза для лікування анемії у даної групи пацієнтів становить 150 МО/кг 3 рази на тиждень. Епоетин альфа, як альтернативу, можна призначати у початковій дозі 450 МО/кг підшкірно 1 раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів застосування початкової дози рівень гемоглобіну збільшився як мінімум на 1 г/дл (0,6 ммоль/л) (або рівень ретикулоцитів збільшився до  $\geq 40000$  клітин/мл), доза має залишатися 150 МО/кг 3 рази на тиждень або 450 МО/кг підшкірно 1 раз на тиждень. Якщо після 4 тижнів застосування початкової дози рівень гемоглобіну збільшився на 1 г/дл (0,62 ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився до  $< 40000$  клітин/мл, дозу необхідно збільшити до 300 МО/кг три рази на тиждень або 40000 МО 1 раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів лікування додатковою дозою 300 МО/кг 3 рази на тиждень рівень гемоглобіну збільшився на  $\geq 1$  г/дл ( $\geq 0,62$  ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився до  $\geq 40000$  клітин/мл, дозу не змінюють. Однак якщо рівень гемоглобіну збільшився на  $< 1$  г/дл ( $\geq 0,62$  ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився на  $< 40000$  клітин/мл, клінічна відповідь вважається негативною та лікування слід припинити.

Схема рекомендованого режиму дозування:



Стан пацієнтів слід ретельно контролювати для гарантування того, що найнижча затверджена доза лікарських засобів, що стимулюють еритропоез, забезпечує адекватний контроль ознак анемії.

*Підбір дози для підтримання цільового рівня гемоглобіну 10 – 12 г/дл.*

Якщо темп зростання рівня гемоглобіну становить понад 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 1 місяць та загальний рівень гемоглобіну наближається до 12 г/дл (7,5 ммоль/л), слід зменшити дозу Епоетин альфа на 25–50 % залежно від темпу зростання рівня гемоглобіну. Якщо рівень гемоглобіну перевищить 13 г/дл (8,1 ммоль/л), терапію слід тимчасово припинити до зниження рівня до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) та відновити терапію дозою, на 25 % нижчою за попередню.

*Дорослі пацієнти, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові перед хірургічними операціями.*

Слід застосовувати внутрішньовенний спосіб введення.

Епоетин альфа призначають після закінчення кожної процедури відбору крові.

Пацієнтам із середнім ступенем анемії (рівень гематокриту 33–39 %), які потребують  $\geq 4$  одиниць крові, необхідно проводити лікування епоетином альфа у дозі 600 МО/кг 2 рази на тиждень протягом 3 тижнів до хірургічного втручання.

Усі пацієнти, які лікуються епоетином альфа, повинні отримувати адекватне забезпечення залізом (200 мг на добу перорально) протягом усього курсу терапії. Для забезпечення достатнього рівня заліза в організмі призначення препаратів заліза слід розпочинати якомога раніше, навіть за кілька тижнів до початку програми відбору аутологічної крові.

*Дорослі пацієнти, які підлягають елективній ортопедичній хірургії.*

Слід застосовувати підшкірний спосіб введення.

Рекомендований режим дозування препарату становить 600 МО/кг на тиждень протягом 3 тижнів, які передують операції (21-й, 14-й та 7-й день перед операцією), та у день операції.

Якщо за медичними показаннями необхідно скоротити передопераційний період менше ніж до 3-х тижнів, Епобіокрин слід призначати щоденно у дозі 300 МО/кг протягом 10 послідовних днів до операції, у день операції та протягом 4 днів після операції. Якщо при проведенні гематологічних аналізів передопераційного періоду рівень гемоглобіну досягає 15 г/дл або вище, застосування епоетину альфа необхідно повністю припинити.

Усі пацієнти, які лікуються епоетином альфа, повинні отримувати адекватне забезпечення залізом (200 мг на добу перорально) протягом усього курсу терапії. Призначення препаратів заліза слід розпочинати якомога раніше, навіть за кілька тижнів до початку програми відбору аутологічної крові.

#### *Діти.*

Епоетин альфа показаний для лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю, у дітей віком від 1 місяця до 18 років, які перебувають на діалізі. Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 1 місяця не встановлена.

#### ***Передозування.***

Препарат чинить широку терапевтичну дію. При передозуванні епоетину альфа виникають ефекти, що відображають найвищий ступінь прояву фармакологічної дії гормону. При виключно високих рівнях гемоглобіну можливе проведення флеботомії. У разі необхідності застосовують симптоматичну терапію.

#### ***Побічні реакції.***

Найчастішою небажаною побічною реакцією під час лікування епоетином альфа в онкологічних пацієнтів та пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю є дозозалежне підвищення артеріального тиску або погіршення існуючої гіпертензії. Контроль артеріального тиску необхідно проводити з початку лікування. Іншими частими побічними реакціями є тромбоз глибоких вен, легенева емболія, судоми, діарея, нудота, головний біль, грипоподібний стан, пірексія, висипи та блювання.

Переважаючі на початку лікування можуть виникати симптоми застуди, такі як головний біль, біль у м'язах та суглобах, пропасниця. Частота може змінюватись залежно від показань.

Також може спостерігатись погіршення прохідності дихальних шляхів, у т.ч. закладеність носа та назофарингіт.

Серйозні побічні реакції – венозний та артеріальний тромбоз, емболія (у т.ч. з летальним наслідком), глибокий венозний тромбоз, легенева емболія, артеріальний тромбоз (включаючи інфаркт міокарда та ішемію міокарда), тромбоз сітківки та шунтовий тромбоз (включаючи оклюзію діалізної системи). Також можуть спостерігатись цереброваскулярні ускладнення (включаючи інсульт та мозкові крововиливи) та транзиторні ішемічні атаки, аневризми та реакції гіперчутливості, включаючи висип, кропив'янку, анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк.

До того ж, під час лікування епоетином альфа у пацієнтів з попередньо нормальним або зниженим тиском може спостерігатись гіпертензивний криз із енцефалопатією та судомами, що вимагають негайного звернення до лікаря та інтенсивної медичної допомоги. Особливу увагу слід приділяти раптовому гострому мігреноподібному головному болю як можливому попереджувальному сигналу.

Дуже рідко може спостерігатись антитілоопосередкована істинна еритроцитарна аплазія після багатомісячного або багаторічного лікування.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома.

#### *З боку крові та лімфатичної системи.*

Нечасто – тромбоцитемія (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома – тромбоемія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Дуже рідко – антитілозалежна істинна еритроцитарна аплазія.

*З боку імунної системи.*

Частота невідома – анафілактичні реакції, реакції гіперчутливості.

Рідко виникають анафілактичні реакції: потенційно серйозні ускладнення, пов'язані з порушенням дихання або зі зниженням АТ, імунні реакції (має мінімальну здатність індукувати утворення антитіл).

*З боку нервової системи.*

Дуже часто – головний біль (пацієнти, хворі на рак).

Часто – судоми (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), головний біль (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), інсульт.

Нечасто – крововиливи у мозок, судоми (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома – цереброваскулярний інсульт, гіпертензивна енцефалопатія, транзиторна ішемічна атака, запаморочення, сонливість.

*З боку органів зору.*

Частота невідома – ретинальний тромбоз.

*З боку серця.*

Частота невідома – інфаркт міокарда.

*З боку судинної системи.*

Часто – глибокий тромбоз вен (пацієнти, хворі на рак), артеріальна гіпертензія.

Частота невідома – глибокий тромбоз вен (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), артеріальний тромбоз, гіпертензивний криз.

*З боку дихальної системи.*

Часто – емболія легень (пацієнти, хворі на рак), кашель.

Нечасто – погіршення прохідності дихальних шляхів.

Частота невідома – емболія легень (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю)

*З боку шлунково-кишкового тракту.*

Дуже часто – нудота.

Часто – діарея (пацієнти, хворі на рак), блювання.

Нечасто – діарея (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

*З боку шкіри.*

Часто – висип, екзема.

Частота невідома – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (які можуть нести загрозу життю або мати летальний наслідок).

*З боку м'язової, сполучної тканини та кісток.*

Дуже часто – артралгія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), біль у кістках, біль у кінцівках.

Часто – артралгія (пацієнти, хворі на рак).

Нечасто – міалгія (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома – міалгія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

*Вроджені та спадкові/генетичні розлади.*

Частота невідома – порфірія.

*Загальні розлади та розлади в місці введення.*

Дуже часто – пірексія (пацієнти, хворі на рак), грипоподібний стан (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), реакції у місці ін'єкції, периферичний набряк.

Часто – грипоподібний стан (пацієнти, хворі на рак).

Частота невідома – пропасниця, відсутність відповіді на лікування.

*Дослідження*

Частота невідома – наявність антитіл до еритропоєтину, гіперкаліємія, гіперфосфатемія, підвищення концентрації сечовини, креатиніну, сечової кислоти у плазмі крові (у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю).

*Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення.*

Часто – тромбоз шунта, включаючи обладнання для діалізу (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

*Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю.*

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю рівень гемоглобіну понад 12 г/дл може бути пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, включаючи летальний наслідок. У хворих, які перебували на гемодіалізі, особливо у разі схильності до гіпотензії або наявності ускладнень з боку артеріовенозної фістули (стенози, аневризми тощо), описано випадки тромбозу шунта.

*Пацієнти з онкологічними захворюваннями.*

Розвиток тромботичних ускладнень можливий у пацієнтів, які застосовували терапію препаратами, що стимулюють еритропоез, включаючи епоетин альфа (див. розділ «Особливості застосування»).

*Дорослі хірургічні пацієнти.*

Не можна виключати ймовірність того, що лікування епоетином альфа у пацієнтів зі сталим рівнем гемоглобіну >13 г/дл може асоціюватися з підвищеним ризиком післяопераційних тромботичних/судинних ускладнень

*Опис окремих побічних реакцій*

Повідомлялося про реакції гіперчутливості, включно з випадками висипань (в т.ч. кропив'янку), анафілактичні реакції та ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).

Випадки гіпертонічного кризу з енцефалопатією та судомами, що вимагали негайного огляду лікаря та призначення інтенсивної терапії, спостерігалися у пацієнтів з нормальним або низьким артеріальним тиском на початку лікування. Слід звертати особливу увагу на появу раптового мігреноподібного стріляючого головного болю, що може бути сигналом тривоги (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко (< 10000 випадків на пацієнто-рік) повідомлялося про випадки антитілоопосередкованої істинної еритроцитарної аплазії (PRCA) у пацієнтів, яким застосовували препарати еритропоетину впродовж місяців або років (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.*

Досвід застосування еритропоетину дітям з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, у ході клінічних досліджень та у постмаркетинговий період обмежений. Не було виявлено жодних побічних реакцій, специфічних для пацієнтів дитячого віку, яких не наведено у таблиці; також не було виявлено побічних реакцій, які б не відповідали існуючому захворюванню.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського препарату є важливими. Це дає змогу постійно вести моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичним працівникам рекомендовано повідомляти про будь-які можливі побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С. Не заморожувати. Не струшувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Оскільки відсутні дослідження несумісності, Епобіокрин не можна одночасно застосовувати з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.** По 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10 000 МО у попередньо наповнених шприцах або ампулах. По 5 попередньо наповнених шприців або по 5 ампул у блістері. По 1 блістеру у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

# ИНСТРУКЦИЯ

## для медицинского применения лекарственного средства

### Эпобиокрин Eprobioscrinum

#### **Состав:**

*действующее вещество:* Epoetin alfa;

1 мл раствора содержит рекомбинантного эритропоэтина человека 1000 МЕ или 2000 МЕ, или 4000 МЕ, или 10000 МЕ;

*вспомогательные вещества:* альбумин человека; натрия цитрат; натрия хлорид; кислота лимонная моногидрат; вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические лекарственные средства.

Эритропоэтин.

Код АТХ В03Х А01.

#### **Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Рекомбинантный эритропоэтин человека по биологической и иммунологической активности соответствует эритропоэтину человека – природному гликопротеиновому гормону, который играет роль фактора, стимулирующего митоз, и является гормоном, стимулирующим эритропоэз, процесс формирования эритроцитов от предшественников стволовой клетки. В норме у здорового человека эритропоэтин синтезируется почками (90%) и купферовскими клетками печени (10%). Уровень его синтеза определяется уровнем насыщенности крови кислородом. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию и дифференциацию эритроидных клеток в зрелые эритроциты. Его действие осуществляется на ранних стадиях эритропоэза на уровне кластерообразующих единиц-эритроцитов и колониеобразующих единиц-эритроцитов, далее – на уровне проэритробласта, эритробласта и ретикулоцита (чувствительность этих клеток к эритропоэтину пропорциональна степени их зрелости). Эритропоэтин нормализует уровень гемоглобина и гематокрита и устраняет симптомы, связанные с анемией.

Молекулярная масса эпоэтина альфа – примерно 30 600 дальтон. Белковая часть составляет примерно 60% молекулярной массы и содержит 165 аминокислот. Четыре углеводные цепи присоединены к белку тремя N-гликозидными связями и одной O-гликозидной связью.

*Фармакокинетика.*

*Внутривенное введение.* При внутривенном введении лекарственного средства период полувыведения у лиц с нормальной функцией почек составляет около 4 часов; у пациентов с нарушением функции почек – около 5 часов. Период полувыведения у детей составляет около 6 часов.

*Подкожное введение.* Концентрации в плазме при подкожном введении значительно ниже, чем при внутривенном введении. При подкожном введении концентрация лекарственного средства в крови нарастает медленно и достигает максимума через 12 – 18 часов после введения. Максимальна концентрация в плазме крови при подкожном введении ниже таковой при внутривенном введении (примерно на 1/20 величины).

Кумулятивного эффекта нет, то есть измеряемые концентрации эритропоэтина в сыворотке остаются на одинаковом уровне вне зависимости от того, проводится ли определение концентрации препарата через 24 часа после первой инъекции или через 24 часа после последней.



Отсутствуют данные о том, может ли рекомбинантный человеческий эритропоэтин проникать через плацентарный барьер или в грудное молоко, однако через гематоэнцефалический барьер это вещество не проникает.

Период полувыведения при подкожном введении составляет около 24 часов.

Биодоступность лекарственного средства при подкожном введении значительно ниже, чем при внутривенном, и составляет примерно 20%.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Лечение симптоматической анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью

- лечение анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью, у детей и взрослых на гемодиализе и взрослых пациентов на перитонеальном диализе;
- лечение тяжелой анемии почечного происхождения, сопровождающейся клиническими симптомами, у взрослых пациентов с почечной недостаточностью, которые еще не проходили гемодиализ.

Лечение анемии и снижение объема необходимых гемотрансфузий у взрослых пациентов, которые получают химиотерапию по причине немиеломной опухоли, злокачественной лимфомы или множественной миеломы и у которых повышен риск трансфузии, оцененный по общему состоянию пациента (в т.ч. состояние сердечно-сосудистой системы, существующая анемия до начала химиотерапии).

Эпобиокрин можно применять в пределах преддепозитной программы перед значительными хирургическими вмешательствами пациентам с умеренными проявлениями анемии (уровень гемоглобина 10–13 г/дл (6,2–8,1 ммоль/л), отсутствие железодефицита) для облегчения отбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий, если ожидаемая потребность в крови для переливания превышает количество, которое можно получить методом аутологичного сбора без применения эпоэтина альфа.

Эпобиокрин применяют взрослым пациентам с легкой и средней степенью анемии (гемоглобин в пределах 10–13 г/л, при отсутствии железодефицита) перед проведением обширных ортопедических операций с ожидаемой средней степенью потери крови (900–1800 мл крови) для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления системы эритропоэза.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Развитие истинной эритроцитарной аплазии вследствие лечения эпоэтином альфа (см. «Особенности применения»).

Неконтролируемая гипертензия.

Противопоказания, связанные с программой отбора аутологичной крови у пациентов, получающих эпоэтин альфа.

Тяжелые коронарные, периферично-артериальные, каротидные или церебрально-сосудистые заболевания, а также недавно перенесенный инфаркт миокарда или инсульт у пациентов, подлежащих элективной ортопедической хирургии, но не принимающих участия в программе отбора аутологичной крови. Невозможность применения адекватной антитромботической профилактики хирургическим пациентам.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Нет никаких данных, которые бы указывали на то, что лечение эпоэтином альфа оказывает влияние на метаболизм других препаратов.

Лекарственные средства, снижающие эритропоэз, могут снижать ответ на лечение эпоэтином альфа.

Однако, поскольку циклоспорин связывается с эритроцитами, существует возможность лекарственного взаимодействия. При одновременном применении Эпобиокрина и

циклоспоринов следует контролировать уровень последних в крови и при необходимости корректировать дозу.

Не существует подтверждений взаимодействия между эпоэтином альфа и G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) или GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в отношении гематологической дифференциации или пролиферации клеток опухоли в образце биопсии *in vitro*.

У пациенток с метастатическим раком молочной железы подкожное введение эпоэтина альфа в дозе 40000 ЕД/мл одновременно с трастузумабом в дозе бмг/кг не влияло на фармакокинетику трастузумаба.

### **Особенности применения.**

Артериальное давление следует постоянно контролировать у всех пациентов во время лечения Эпобиокрином. Препарат с осторожностью применяют у пациентам с нелеченной гипертензией или с неудовлетворительным контролем гипертензии. При лечении может возникнуть необходимость начать или усилить антигипертензивную терапию. Если давление не удастся контролировать, применение эпоэтина альфа следует прекратить.

Случаи гипертонического криза с энцефалопатией и судорогами, которые требовали немедленного осмотра врача и назначения интенсивной терапии, наблюдались также у пациентов с нормальным или пониженным артериальным давлением в начале лечения. Особенно, следует обращать внимание на появление внезапной мигреноподобной стреляющей головной боли, которая может быть сигналом тревоги (см. раздел «Побочные реакции»).

Эпоэтин альфа следует с осторожностью применять пациентам с эпилепсией, судорогами в анамнезе, или медицинскими состояниями, которые являются факторами риска развития судорог, такими как инфекции ЦНС или метастазы в мозг.

Эпоэтин альфа следует с осторожностью применять пациентам с хронической печеночной недостаточностью. Безопасность применения этой группе пациентов не установлена.

У пациентов, получающих эритропоэзостимулирующие препараты, наблюдается повышенный риск сосудистых заболеваний с тромботическими осложнениями (см. раздел «Побочные реакции»), с венозным и артериальным тромбозом и эмболией включительно (в т.ч. с летальным исходом), а именно: тромбоза глубоких вен, легочной эмболии, тромбоза ретинальных вен и инфаркта миокарда.

Также сообщалось о случаях инсультов (с ишемическим, геморрагическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками включительно).

Перед началом лечения эпоэтином альфа следует тщательно взвесить риски сосудистых заболеваний с тромботическими осложнениями, особенно у пациентов с факторами риска, включая избыточную массу тела и наличие сосудистых заболеваний в анамнезе (например, тромбоза глубоких вен, легочной эмболии и инсульта).

У всех пациентов уровень гемоглобина следует тщательно контролировать из-за потенциально повышенного риска тромбоэмболических осложнений и летального исхода, если пациенты применяют препарат при уровне гемоглобина, превышающим целевой в показаниях к применению.

При лечении возможно умеренное дозозависимое увеличение количества тромбоцитов в пределах нормы. Этот показатель уменьшается в течение дальнейшего курса лечения. Также были сообщения о случаях тромбоцитоза. Рекомендовано регулярно контролировать количество тромбоцитов в течение первых 8 недель лечения.

Все остальные причины анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, отравление алюминием, инфекция или воспаление, кровопотеря, гемолиз, фиброз костного мозга какого-либо происхождения) необходимо определить и вылечить до начала терапии эпоэтином альфа и перед увеличением дозировки. В большинстве случаев уровень ферритина в сыворотке крови снижался одновременно с повышением показателя гематокрита. Чтобы гарантировать оптимальный ответ на лечение эпоэтином альфа, необходимо обеспечить адекватное поступление железа (см. раздел «Способ применения и дозы»):

- прием железа, например, 200–300 мг/день перорально (100–200 мг/день для пациентов детского возраста), рекомендуется для пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых уровень ферритина в сыворотке крови ниже 100 нг/мл
- пероральный прием железа 200–300 мг/день рекомендуется для всех онкологических пациентов, у которых насыщенность трансферрином ниже 20%.
- пациентам, которые принимают участие в программе отбора аутологичной крови, рекомендовано принимать 200 мг/сутки перорально (в перерасчете на элементарное железо) за несколько недель до начала отбора аутологичной крови с целью достижения значительных запасов железа в организме перед началом терапии и на протяжении курса лечения эпоэтином альфа.
- пациентам перед проведением обширных плановых ортопедических операций рекомендовано прием железа (200 мг/сутки перорально в перерасчете на элементарное железо) на протяжении курса лечения эпоэтином альфа. По возможности следует начинать прием железа до начала лечения эпоэтином альфа с целью достижения значительных запасов железа в организме.

Очень редко сообщалось, что у пациентов, которые лечились эпоэтином альфа, наблюдалось развитие или ухудшение уже существующей порфирии. Пациентам с порфирией эпоэтин альфа следует применять с осторожностью.

При длительном лечении эпоэтином альфа возможно развитие тяжелых побочных реакций со стороны кожи, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут нести угрозу жизни или иметь летальный исход (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациенты должны быть осведомлены о возможных побочных реакций со стороны кожи. В случае появления признаков и симптомов развития кожных побочных реакций, следует немедленно прекратить лечение эпоэтином альфа и рассмотреть альтернативные методы лечения.

Информацию о торговом названии эритропоэзостимулирующих препаратов, которые применяются для лечения, необходимо четко указывать в медицинской карте пациента. Перевод пациента с одного эритропоэзостимулирующего препарата на другой возможно только под наблюдением врача.

#### *Истинная эритроцитарная аплазия.*

Существуют сообщения о случаях развития антителоопосредованной истинной эритроцитарной аплазии (PRCA) после многомесячного или многолетнего подкожного применения эпоэтина альфа, в основном у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Также сообщалось о случаях заболевания истинной эритроцитарной аплазией пациентов с гепатитом С, получавших интерферон и рибавирин одновременно с эритропоэзостимулирующими агентами. Эпоэтин альфа не показан для лечения анемии, ассоциированной с гепатитом С.

Пациентов, у которых наблюдается внезапная потеря эффективности терапии, которая проявляется снижением уровня гемоглобина (1–2 г/л в месяц) с увеличением необходимости в трансфузиях, следует направить на исследование количества ретикулоцитов крови и выявления типичных причин снижения клинического ответа (дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В<sub>12</sub>, отравление алюминием, сопутствующие инфекции, воспалительные процессы, кровопотеря, гемолиз или фиброз костного мозга какого либо происхождения).

При парадоксальном снижении гемоглобина и развитии тяжелой анемии, ассоциированной с низким количеством ретикулоцитов, следует прервать лечение Эпобиокрином и определить наличие антител к эритропоэтину, а также провести исследование костного мозга для постановки диагноза истинной эритроцитарной аплазии.

Пациентам не назначают лечения другими эритропоэзостимулирующими агентами, поскольку существует возможность перекрестной реакции.

*Лечение симптоматической анемии у взрослых пациентов и детей с хронической почечной недостаточностью.*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих эпоэтин альфа, следует регулярно контролировать уровень гемоглобина до достижения стабильного уровня, потом – периодически. У пациентов с хронической почечной недостаточностью темп увеличения уровня гемоглобина должен составлять около 1 г/дл (0,62 ммоль/л) в месяц и не должен превышать 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц для минимизации риска развития артериальной гипертензии.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью достигнутый уровень гемоглобина не должен превышать верхней границы желаемой концентрации гемоглобина крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). Во время клинических исследований отмечался повышенный риск летальных исходов и серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении эритропоэзостимулирующих препаратов для достижения концентрации гемоглобина выше 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

Контролируемые клинические исследования не показали значительных преимуществ применения эритропоэтина при концентрации гемоглобина выше уровня, необходимого для обеспечения контроля симптомов анемии и предупреждения переливания крови.

Следует с осторожностью повышать дозу Эпобиокрина пациентам с хронической почечной недостаточностью, поскольку высокие депонированные дозы эритропоэтина могут быть связаны с повышенным риском смертности, серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. У пациентов с недостаточным ответом на лечение эпоэтинами целесообразно рассмотреть другие варианты преодоления недостаточного ответа (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Состояние пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые применяют Эпобиокрин подкожно и предварительно отвечали на лечение, следует регулярно контролировать на предмет снижения эффективности лечения, которое характеризуется снижением или утратой ответа на лечение эпоэтином альфа. Утрата эффективности характеризуется стойким снижением уровня гемоглобина независимо от повышения дозы эпоэтина альфа (см. раздел «Побочные реакции»).

При режиме лечения с удлиненными интервалами между введением препарата (реже, чем 1 раз в неделю) уровень гемоглобина у некоторых пациентов может снижаться, таким пациентам может быть необходимо увеличение дозы. Следует регулярно контролировать уровень гемоглобина.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, наблюдались тромбозы шунта, особенно у тех, кто имел склонность к гипотензии или осложнения артериовенозных фистул (например стеноз, аневризмы т.д.). Для таких пациентов рекомендуемая проверка шунта и профилактика тромбоза путем применения, например, ацетилсалициловой кислоты.

В единичных случаях наблюдалась гиперкалиемия, хотя причинно-следственная связь не была установлена. У пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови. В случае увеличения уровня калия в крови в дополнении к соответствующему лечению гиперкалиемии следует рассмотреть возможность временной отмены препарата до полной коррекции состояния гиперкалиемии.

Вследствие повышения уровня гематокрита пациенты, находящиеся на гемодиализе и получают Эпобиокрин, часто нуждаются в увеличении дозы препаратов гепарина во время диализа. В случае недостаточной гепаринизации возможно развитие окклюзии диализной системы.

В соответствии с существующей на сегодня информацией, применение Эпобиокрина у преддиализных пациентов не ускоряет степень прогрессирования почечной недостаточности.

*Лечение пациентов с анемией, вызванной химиотерапией.*

У пациентов с онкологическими заболеваниями, которые получают лечение эпоэтином альфа, следует регулярно контролировать уровень гемоглобина до достижения стабильного уровня, затем - на периодической основе.

Эпоэтин альфа является фактором роста, который, в первую очередь, стимулирует продукцию эритроцитов. Рецепторы, чувствительные к эритропоэтину, присутствуют и на поверхности некоторых опухолевых клеток. Нельзя исключать возможность того, что эпоэтин альфа может действовать как фактор роста на некоторые типы опухолей.

Нельзя исключить влияния эритропоэзостимулирующих средств на прогрессирование опухоли или уменьшение выживаемости без прогрессирования заболевания. В контролируемых клинических исследованиях применение Эпобиокрина и других эритропоэзостимулирующих средств было ассоциировано со снижением локорегионального контроля опухоли или общей выживаемости:

- снижение локорегионального контроля у пациентов с прогрессирующим раком головы и шеи, получавших лучевую терапию, при применении с целью повышения уровня гемоглобина до более 14 г/дл (8,7 ммоль/л);
- сокращение общей выживаемости и увеличение количества летальных случаев вследствие прогрессирования заболевания в течение 4 месяцев у пациенток с раком молочной железы с метастазами, получавших химиотерапию, при применении с целью повышения уровня гемоглобина до 12–14 г/дл (7,5–8,7 ммоль/л);
- повышение риска летального исхода при применении с целью повышения уровня гемоглобина до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) у пациентов с активной злокачественной болезнью, не получающих ни химиотерапии, ни лучевой терапии. Лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, противопоказаны этой группе пациентов;
- повышение на 9% риска прогрессирования заболевания или смерти в группе пациентов, получавших эпоэтин альфа и стандартное лечение, и 15% повышение риска, статистически не может быть исключено, у пациенток с метастатическим раком молочной железы, получавших химиотерапию, при применении с целью повышения уровня гемоглобина до 10–12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л).

Исходя из вышесказанного, в некоторых клинических ситуациях следует отдать предпочтение переливанию крови для лечения анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Решение о применении рекомбинантного эритропоэтина должно основываться на оценке пользы-риска с участием отдельного пациента, который должен также принять во внимание специфический клинический контекст. Факторы, которые необходимо учесть при такой оценке, должны включать тип опухоли и ее стадию; степень анемии; ожидаемую продолжительность жизни; условия, в которых лечат пациента, и желание самого пациента.

У пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, как правило, проявляется 2-3 недельная задержка эффекта между назначением эритропоэтина и появлением эритропоэтин-индуцированных кровяных телец. Эту особенность следует учитывать при оценке соответствующей терапии (особенно в отношении пациентов с необходимостью в трансфузиях).

*Пациенты, подлежащие хирургическому вмешательству и участвующие в программе отбора аутологичной крови.*

Все специальные предупреждения и меры предосторожности, связанные с программой отбора аутологичной крови, особенно процедура компенсации объема циркулирующей крови, должны распространяться на всех пациентов, получающих эпоэтин альфа. *Пациенты перед обширными плановыми ортопедическими хирургическими вмешательствами.*

Следует всегда придерживаться надлежащих практик гемотрансфузиологии в до- и послеоперационный период.

Пациенты перед обширным плановым ортопедическим хирургическим вмешательством должны получать средства с целью соответствующей антитромботической профилактики, поскольку после хирургических вмешательств у таких пациентов могут возникать тромботические и сосудистые осложнения, особенно на фоне сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Особую осторожность следует проявлять при лечении пациентов, склонных к развитию тромбоза глубоких вен. Более того, у пациентов с начальным уровнем

гемоглобина > 13 г/дл возможность развития постоперативных тромботических или сосудистых осложнений, ассоциированных с терапией эпоэтином альфа, значительно выше. Таким образом, применение эпоэтина альфа у пациентов с начальным уровнем гемоглобина > 13 г/дл не рекомендуется.

*Пациенты пожилого возраста.*

Безопасность применения эпоэтина альфа у данной категории пациентов не установлена.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность.*

На данный момент нет результатов контролируемых исследований применения препарата Эпобиокрин беременным женщинам. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Поэтому беременным женщинам препарат Эпобиокрин следует применять только в случае, когда потенциальная польза от терапии превышает потенциальный риск для плода. Применение эпоэтина альфа беременным женщинам, участвующим в программе отбора аутологичной крови, не рекомендуется.

*Кормление грудью.*

Неизвестно, выделяется экзогенный эпоэтин альфа в грудное молоко. Следует с осторожностью применять эпоэтин альфа женщинам, которые кормят грудью. Решение о продлении или прекращении кормления грудью или продлении или прекращении применения эпоэтина альфа следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения эпоэтином альфа для женщины.

Применение эпоэтина альфа пациенткам, которые участвуют в программе отбора аутологичной крови, в период кормления грудью не рекомендуется.

*Фертильность.*

Исследований влияния эпоэтина альфа на фертильность мужчин или женщин не проводилось. *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Исследований влияния на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами не проводилось.

***Способ применения и дозы.***

Эпоэтин альфа можно применять путем подкожных и внутривенных инъекций.

Как и при применении любых парентеральных лекарственных средств, препарат эпоэтин альфа перед применением проверяют на отсутствие видимых посторонних частиц и изменения цвета раствора.

Все остальные причины анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>, отравления алюминием, инфекции или воспаление, потеря крови, гемолиз или фиброз костного мозга любой этиологии) необходимо определить и вылечить до начала терапии эпоэтином альфа и перед решением увеличить дозировку. Для достижения оптимального ответа на лечение эпоэтином альфа следует обеспечить достаточный уровень поступления железа в организм и, при необходимости, дополнительно назначить прием препаратов железа (см. раздел «Особенности применения»).

*Внутривенное введение.*

Эпоэтин альфа применяют путем инъекции длительностью от 1 до 5 минут, в зависимости от дозы препарата. Пациентам, находящимся на гемодиализе, болюсную инъекцию можно ввести прямо во время процедуры через пригодный для этого венозный порт в линии диализа. Также препарат можно ввести после окончания процедуры гемодиализа через фистулу катетера с последующим введением 10 мл изотонического натрия хлорида для промывки системы и надлежащего распределения препарата в кровотоке.

Медленное введение применяют преимущественно для пациентов с проявлениями симптомов простуды.

Эпоэтин альфа **нельзя применять** в виде внутривенных инфузий или смешивать с другими препаратами.

*Подкожное введение.*

Максимальный объем подкожного введения препарата в один участок составляет 1 мл. При необходимости применения больших объемов подкожное введение проводят в несколько участков.

Подкожно препарат следует вводить в конечности или в переднюю стенку живота.

Если, по мнению врача, пациент или смотритель может безопасно и эффективно вводить Эпобиокрин подкожно, следует проинструктировать их относительно надлежащего дозирования и применения.

*Лечение симптоматической анемии у взрослых пациентов и детей с хронической почечной недостаточностью.*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью при возможности применения внутривенного пути введения (пациенты на гемодиализе) данный путь считается лучшим. В случае затруднений с применением препарата внутривенным путем (пациенты, которым гемодиализ пока не показан или пациенты на перитонеальном диализе), эпоэтин альфа можно применять подкожно.

Симптомы анемии и осложнения зависят от возраста, пола и состояний, вызванных болезнью; оценка врачом индивидуального клинического курса пациента и его состояния является необходимой.

Эпобиокрин необходимо применять с целью повышения уровня гемоглобина не более чем до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Следует избегать повышения уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) за 4-недельный период. В таком случае следует снизить дозу, как указано ниже. Вследствие индивидуальной изменчивости, периодические значения уровня гемоглобина у каждого пациента могут наблюдаться выше или ниже желаемого уровня.

Уровень гемоглобина следует контролировать путем подбора дозы, учитывая, что его уровень должен находиться в пределах от 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). У детей рекомендован оптимальный уровень гемоглобина - между 9,5 и 11 г/дл (5,9– 6,8 ммоль/л).

Следует избегать постоянного уровня гемоглобина с показателем более 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Если концентрация гемоглобина повысилась хотя бы на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц или постоянный уровень гемоглобина превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), дозу эпоэтина снижают на 25%. Если уровень гемоглобина превышает 13 г/дл (8,1 ммоль/л), лечение прекращают до снижения уровня гемоглобина до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) и затем восстанавливают лечения эпоэтином альфа дозой на 25% ниже предыдущей.

Состояние пациентов следует тщательно контролировать для гарантии, что самая низкая утвержденная доза лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз, обеспечивает адекватный контроль признаков анемии.

Уровень ферритина (или концентрация железа в сыворотке крови) следует определять у всех пациентов до начала и во время лечения Эпобиокрином. При необходимости следует дополнительно применять препараты железа. Другие виды анемии (такие как витамин В<sub>12</sub>-дефицитная или фолиеводефицитная) необходимо исключить перед началом терапии Эпобиокрином. Отсутствие клинического ответа на лечение Эпобиокрином требует поиска действующих факторов, таких как: железо, фолиево-, или витамин В<sub>12</sub>-дефицит, интоксикация алюминием, интеркуррентные инфекции, воспалительные процессы или травматические случаи, гемолиз, фиброз костного мозга любой этиологии.

*Взрослые пациенты, находящиеся на гемодиализе.*

Пациентам, находящимся на гемодиализе, препарат вводят внутривенно.

Лечение распределяют на два этапа.

*Фаза коррекции.*

По 50 МЕ / кг 3 раза в неделю.

При необходимости увеличивают дозу поэтапно (не чаще 1 раза в течение 4 недель) на 25 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения оптимальной концентрации гемоглобина 10–12 г/л (6,2– 7,5 ммоль/л).

*Поддерживающая фаза.*

Регулирование дозы для поддержания желаемого уровня гемоглобина (Hb) - от 10 до 12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л).

Рекомендуемая недельная доза составляет от 75 до 300 МЕ/кг.

Пациенты, у которых начальный уровень гемоглобина достаточно низкий (< 6 г/дл, или < 3,75 ммоль/л), могут потребовать больших доз для поддержания концентрации, чем пациенты с менее тяжелой анемией (гемоглобин > 8 г/дл, или > 5 ммоль/л).

*Дети, находящиеся на гемодиализе.*

Пациентам, находящимся на гемодиализе, препарат вводят внутривенно.

Лечение распределяют на два этапа.

*Фаза коррекции.*

По 50 МЕ/кг 3 раза в неделю.

При необходимости увеличения дозы можно осуществить поэтапное увеличение (не чаще одного раза в течение 4 недель) на 25 МЕ/кг 3 раза в неделю до достижения оптимальной концентрации гемоглобина 9,5–11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л).

*Поддерживающая фаза.*

Регулирование дозы для поддержания желаемого уровня гемоглобина (Hb) от 9,5–11 г/дл (5,9–6,8 ммоль/л).

Детям с массой тела до 30 кг необходима большая поддерживающая доза, чем взрослым и детям с массой тела более 30 кг.

Поддерживающие дозы эпоэтина альфа:

Масса (кг)	Доза (МЕ/кг в течение 3-х недель)	
	Средняя доза	Обычная поддерживающая доза
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Пациенты, у которых начальный уровень гемоглобина очень низкий (<6,8 г/дл, или <4,25 ммоль/л), могут нуждаться больших доз для поддержания концентрации по сравнению с пациентами с менее тяжелой анемией (гемоглобин > 6,8 г/дл или > 4,25 ммоль/л).

*Взрослые пациенты с почечной недостаточностью в додиализном периоде.*

Пациентам с почечной недостаточностью, находящихся в додиализном периоде, при отсутствии доступа к внутривенного пути введения препарат можно применять подкожно.

Лечение делится на два этапа.

*Фаза коррекции.*

По 50 МЕ/кг 3 раза в неделю.

При необходимости коррекции дозы можно добавлять по 25 МЕ/кг 3 раза в неделю, с интервалом между наращиваниями не менее 4 недель до достижения уровня гемоглобина в пределах 10-12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л).

*Поддерживающая фаза.*

В течение поддерживающей фазы Эпобиокрин можно применять или 3 раза в неделю, или, в случае подкожного введения 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели. Следует корректировать дозы и интервалы между приемами с целью поддержания желаемого уровня гемоглобина (Hb) от 10 до 12 г/дл (6,2- 7,5 ммоль/л). Удлинение промежутков времени между приемами может потребовать увеличения дозы. Максимальная доза не должна превышать 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 240 МЕ/кг (максимум до 20000 МЕ) один раз в неделю или 480 МЕ/кг (максимум до 40000 МЕ) один раз в 2 недели.

*Взрослые пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе.*

Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе при отсутствии доступа к внутривенного пути введения, препарат можно применить подкожно.



Лечение делится на два этапа.

*Фаза коррекции.*

По 50 МЕ/кг 2 раза в неделю.

*Поддерживающая фаза.*

Как правило, доза для поддержания желаемого уровня гемоглобина (Hb) от 10 до 12 г/дл (6,2–7,5 ммоль/л) составляет от 25 до 50 МЕ/кг 2 раза в неделю путем введения двух равнозначных инъекций.

*Лечение пациентов с анемией, вызванной химиотерапией.*

Пациентам с анемией (например, концентрация гемоглобина  $\leq 10$  г/дл (6,2 ммоль/л)) Эпобиокрин следует применять подкожно. Симптомы анемии и осложнения зависят от возраста, пола и состояний, вызванных болезнью; является необходимым оценка врачом индивидуального клинического курса пациента и его состояния.

Вследствие индивидуальной изменчивости периодические значения уровня гемоглобина у каждого пациента могут быть выше или ниже желаемого уровня. Уровень гемоглобина следует контролировать путем подбора дозы, учитывая, что его уровень должен находиться в пределах от 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Постоянного уровня гемоглобина выше 12 г/дл (7,5 ммоль/л) следует избегать. Указания по коррекции дозы при уровнях гемоглобина, превышающих 12 г/дл (7,5 ммоль/л), описаны ниже.

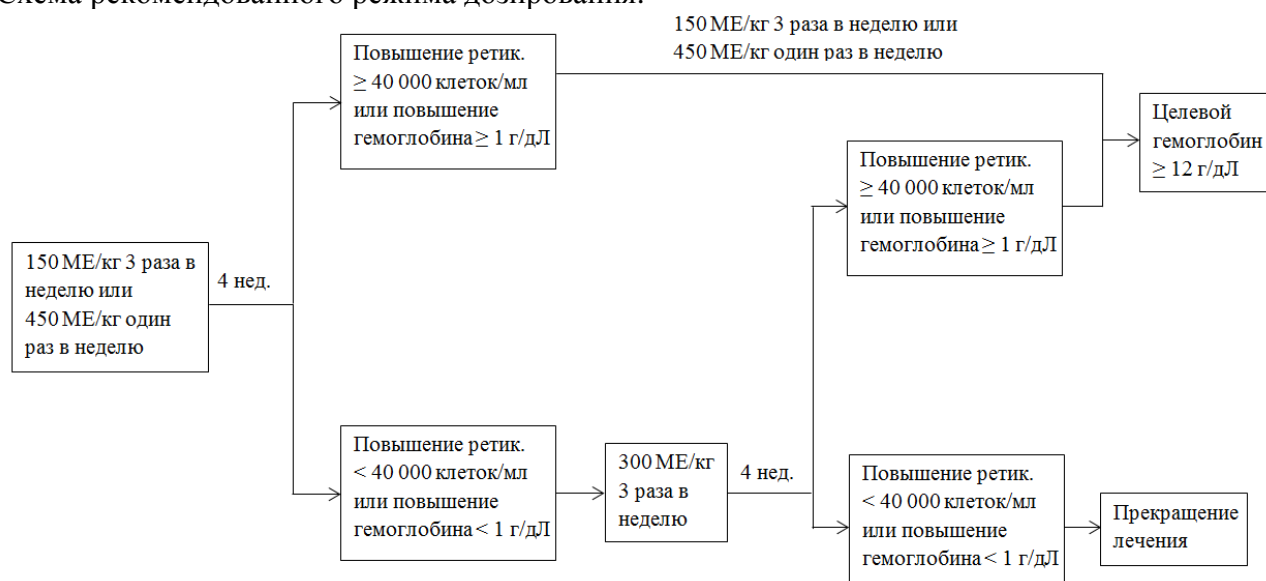
Терапию эпоэтином альфа следует продолжать в течение одного месяца после прекращения химиотерапии.

Начальная доза для лечения анемии у данной группы пациентов составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю. Эпоэтин альфа, как альтернативу, можно назначать в начальной дозе 450 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю.

Если после 4 недель применения начальной дозы уровень гемоглобина увеличился как минимум на 1 г/дл (0,6 ммоль/л) (или уровень ретикулоцитов увеличился до  $\geq 40000$  клеток/мл), доза должна оставаться 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или 450 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю. Если после 4 недель применения начальной дозы уровень гемоглобина увеличился на 1 г/дл (0,62 ммоль/л) или уровень ретикулоцитов увеличился до  $< 40000$  клеток/мл, дозу необходимо увеличить до 300 МЕ/кг три раза в неделю или 40 000 МЕ 1 раз в неделю.

Если после 4 недель лечения дополнительной дозой 300 МЕ/кг 3 раза в неделю уровень гемоглобина увеличился на  $\geq 1$  г/дл ( $\geq 0,62$  ммоль/л) или уровень ретикулоцитов увеличился до  $\geq 40000$  клеток/мл, дозу не меняют. Однако если уровень гемоглобина увеличился на  $< 1$  г/дл ( $\geq 0,62$  ммоль/л) или уровень ретикулоцитов увеличился на  $< 40000$  клеток/мл, клинический ответ считается отрицательным и лечение следует прекратить.

Схема рекомендованного режима дозирования:



Состояние пациентов следует тщательно контролировать для обеспечения того, что самая низкая утверждена доза лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз, обеспечивает адекватный контроль признаков анемии.

*Подбор дозы для поддержания целевого уровня гемоглобина 10–12 г/дл.*

Если темп роста уровня гемоглобина составляет более 2 г / дл (1,25 ммоль/л) за 1 месяц и общий уровень гемоглобина приближается к 12 г/дл (7,5 ммоль/л), следует уменьшить дозу Эпобиокрина на 25-50% в зависимости от темпа роста уровня гемоглобина. Если уровень гемоглобина превысит 13 г/дл (8,1 ммоль/л), терапию следует временно прекратить до снижения уровня до 12 г/дл (7,5 ммоль/л) и восстановить терапию дозой, на 25% ниже предыдущей.

*Взрослые пациенты, участвующие в программе отбора аутологичной крови перед хирургическими операциями.*

Следует применять внутривенный способ введения.

Эпоэтин альфа назначают после окончания каждой процедуры отбора крови.

Пациентам со средней степенью анемии (уровень гематокрита 33-39%), которые требуют  $\geq 4$  единиц крови, необходимо проводить лечение эпоэтином альфа в дозе 600 МЕ / кг 2 раза в неделю в течение 3 недель до хирургического вмешательства.

Все пациенты, которые лечатся эпоэтином альфа, должны получать адекватное обеспечение железом (200 мг в сутки внутрь) в течение всего курса терапии. Для обеспечения достаточного уровня железа в организме назначение препаратов железа следует начинать как можно раньше, даже за несколько недель до начала программы сбора аутологичной крови.

*Взрослые пациенты, которые подлежат плановой ортопедической хирургии.*

Следует применять подкожный способ введения.

Рекомендуемый режим дозирования препарата составляет 600 МЕ/кг в неделю в течение 3 недель, перед операцией (21-й, 14-й и 7-й день перед операцией), и в день операции.

В случае, когда по медицинским показаниям необходимо сократить предоперационный период менее чем до 3-х недель, Эпобиокрин следует назначать ежедневно в дозе 300 МЕ/кг в течение 10 дней подряд до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. Если при проведении гематологичных анализов предоперационного периода уровень гемоглобина достигает 15 г/дл или выше, применение эпоэтина альфа необходимо полностью прекратить. Все пациенты, которые лечатся эпоэтином альфа, должны получать адекватное обеспечение железом (200 мг в сутки внутрь) в течение всего курса терапии. Назначение препаратов железа следует начинать как можно раньше, даже за несколько недель до начала программы отбора аутологичной крови.

*Дети.*

Эпоэтин альфа показан для лечения анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью, у детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет, находящихся на диализе. Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 1 месяца не установлена.

***Передозировка.***

Препарат оказывает широкое терапевтическое действие. При передозировке эпоэтином альфа возникают эффекты, отражающие высшую степень проявления фармакологического действия гормона. При исключительно высоких уровнях гемоглобина возможно проведение флеботомии. В случае необходимости применяют симптоматическую терапию.

***Побочные реакции.***

Наиболее частой нежелательной побочной реакцией при лечении эпоэтином альфа у онкологических пациентов и пациентов с хронической почечной недостаточностью дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение существующей гипертензии. Контроль артериального давления необходимо проводить с начала лечения.

Другими частыми побочными реакциями является тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, судороги, диарея, тошнота, головная боль, гриппоподобное состояние, пирексия, сыпь и рвота. Преимущественно в начале лечения могут возникать симптомы простуды, такие как головная боль, боль в мышцах и суставах, лихорадка. Частота может изменяться в зависимости от показаний.

Также может наблюдаться ухудшение проходимости дыхательных путей, в т.ч. заложенность носа и назофарингит.

Серьезные побочные реакции - венозный и артериальный тромбоз, эмболия (в том числе с летальным исходом), глубокий венозный тромбоз, легочная эмболия, артериальный тромбоз (включая инфаркт миокарда и ишемию миокарда), тромбоз сетчатки и шунтовой тромбоз (включая окклюзию диализной системы). Также могут наблюдаться цереброваскулярные осложнения (включая инсульт и мозговые кровоизлияния) и транзиторные ишемические атаки, аневризмы и реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, анафилактические реакции и ангионевротический отек.

К тому же, во время лечения эпоэтином альфа у пациентов с предварительно нормальным или пониженным давлением может наблюдаться гипертонический криз с энцефалопатией и судорогами, которые требуют немедленного обращения к врачу и интенсивной медицинской помощи. Особое внимание следует уделять внезапной острой мигреноподобной головной боли как возможному предупредительному сигналу.

Очень редко может наблюдаться антителоопосредованная истинная эритроцитарная аплазия после многомесячного или многолетнего лечения.

Частота возникновения побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна.

*Со стороны крови и лимфатической системы.*

Нечасто - тромбоцитемия (пациенты, больные раком).

Частота неизвестна - тромбоцитемия (пациенты с хронической почечной недостаточностью).

Редко – антителозависимая истинная эритроцитарная аплазия.

*Со стороны иммунной системы.*

Неизвестно - анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности.

Редко возникают анафилактические реакции: потенциально серьезные осложнения, связанные с нарушением дыхания или со снижением АД, иммунные реакции (имеет минимальную способность индуцировать образование антител).

*Со стороны нервной системы.*

Очень часто - головная боль (пациенты, больные раком).

Часто - судороги (пациенты с хронической почечной недостаточностью), головная боль (пациенты с хронической почечной недостаточностью), инсульт.

Нечасто - кровоизлияния в мозг, судороги (пациенты, больные раком).

Неизвестно – цереброваскулярный инсульт, гипертензивная энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака, головокружение, сонливость.

*Со стороны органов зрения.*

Неизвестно - ретинальный тромбоз.

*Со стороны сердца.*

Неизвестно - инфаркт миокарда.

*Со стороны сосудистой системы.*

Часто - глубокий тромбоз вен (пациенты, больные раком), артериальная гипертензия.

Неизвестно - глубокий тромбоз вен (пациенты с хронической почечной недостаточностью), артериальный тромбоз, гипертонический криз.

*Со стороны дыхательной системы.*

Часто - эмболия легких (пациенты, больные раком), кашель.

Нечасто - ухудшение проходимости дыхательных путей.

Неизвестно - эмболия легких (пациенты с хронической почечной недостаточностью)

*Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

Очень часто - тошнота.

Часто - диарея (пациенты, больные раком), рвота.

Нечасто - диарея (пациенты с хронической почечной недостаточностью).

*Со стороны кожи.*

Часто - сыпь, экзема.

Неизвестно - ангионевротический отек, крапивница, зуд, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (которые могут нести угрозу жизни или иметь летальный исход).

*Со стороны мышечной, соединительной ткани и костей.*

Очень часто - артралгия (пациенты с хронической почечной недостаточностью), боль в костях, боли в конечностях.

Часто - артралгия (пациенты, больные раком).

Нечасто - миалгия (пациенты, больные раком).

Неизвестно - миалгия (пациенты с хронической почечной недостаточностью).

*Врожденные и наследственные / генетические расстройства.*

Неизвестно - порфирия.

*Общие реакции и реакции в месте введения.*

Очень часто - пирексия (пациенты, больные раком), гриппоподобное состояние (пациенты с хронической почечной недостаточностью), реакции в месте введения, периферический отек

Часто - гриппоподобное состояние (пациенты, больные раком).

Неизвестно - лихорадка, отсутствие ответа на лечение, периферические отеки, пирексия (пациенты с хронической почечной недостаточностью), реакции в месте инъекции (гиперемия кожных покровов, изжога, слабая или умеренная болезненность в месте введения).

*Исследования.*

Неизвестно - наличие антител к эритропоэтину, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, повышение концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты в плазме крови (у пациентов с хронической почечной недостаточностью).

*Повреждения, отравления и процедурные осложнения.*

Часто - тромбоз шунта, включая оборудование для диализа (пациенты с хронической почечной недостаточностью).

*Пациенты с хронической почечной недостаточностью.*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью уровень гемоглобина более 12 г / дл может быть связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, включая летальный исход.

Больные, которые находились на гемодиализе, особенно у пациентов со склонностью к гипотензии или при наличии осложнений со стороны артериовенозной фистулы (стеноз, аневризмы и т.д.), описаны случаи тромбоза шунта.

*Пациенты с онкологическими заболеваниями.*

Развитие тромботических осложнений может наблюдаться у пациентов, получавших терапию препаратами, которые стимулируют эритропоэз, включая эпоэтин альфа (см. раздел «Особенности применения»).

*Взрослые хирургические пациенты.*

Нельзя исключать, вероятность того, что лечение эпоэтином альфа у пациентов с устойчивым уровнем гемоглобина > 13 г / дл может ассоциироваться с повышенным риском послеоперационных тромботических / сосудистых осложнений.

*Описание отдельных побочных реакций*

Сообщалось о реакции гиперчувствительности, включая случаи сыпи (в т.ч. крапивницу), анафилактической реакции и ангионевротический отек (см. Раздел «Особенности применения»).

Случаи гипертонического криза с энцефалопатией и судорогами, которые требовали немедленно осмотра врача и назначения интенсивной терапии, наблюдались у пациентов с

нормальным или низким АД в начале лечения. Следует обращать особое внимание на появление внезапного мигреноподобной стреляющего головной боли, который может быть сигналом тревоги (см. раздел «Особенности применения»).

Очень редко (<10000 случаев на пациенто-год) сообщалось о случаях антитилоопосредованной истинной эритроцитарной аплазии (PRCA) у пациентов, которым применяли препараты эритропоэтина в течение месяцев или лет (см. раздел «Особенности применения»).

*Дети с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе.*

Опыт применения препаратов эритропоэтина детям с хронической почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе, в ходе клинических исследований и в постмаркетинговый период ограничен. Не было выявлено никаких побочных реакций, специфичных для пациентов детского возраста, которых не приведены в таблице; также не было выявлено побочных реакций, которые бы не соответствовали существующему заболеванию.

Сообщения о побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата являются важными. Это позволяет постоянно вести мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых возможных побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

**Срок годности.** 2 года.

**Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Несовместимость.** Эпобиокрин нельзя применять одновременно с другими лекарственными средствами, поскольку исследования несовместимости отсутствуют.

**Упаковка.** По 1000 МЕ, 2000 МЕ, 4000 МЕ, 10000 МЕ в предварительно наполненных шприцах или ампулах. По 5 предварительно наполненных шприцев или по 5 ампул в блистере. По 1 блистеру в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ООО «ФЗ» БИОФАРМА », Украина.

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37.