

# ІНСТРУКЦІЯ

для застосування медичного імунобіологічного препарату

Епобіокрин®  
Eprobioscrinum®

## Загальна характеристика:

*Міжнародна непатентована назва:* Epoetin afa;

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина, містить рекомбінантний еритропоетин людини.

## Якісний та кількісний склад

*Діючі речовини:* рекомбінантний еритропоетин людини 1000 або 2000, або 4000, або 10 000 МО;

*Допоміжні речовини:* альбумін в перерахунку на сухий альбумін (стабілізатор) – 2,50 мг, натрію цитрат – 5,80 мг, натрію хлорид – 5,84 мг, кислота лимонна – 0,057 мг, вода для ін'єкцій - 1 мл.

**Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій.

**Код АТС.** B03X A01. Еритропоетин.

**Імунологічні і біологічні властивості** Рекомбінантний еритропоетин людини за біологічною та імунологічною активністю відповідає еритропоетину людини (ЕПО) - природному глікопротеїновому гормону, що стимулює еритропоез. У нормі у здорової людини ЕПО синтезується нирками (90 %) і купферовськими клітинами печінки (10 %). Рівень його синтезу визначається рівнем насиченості крові киснем. ЕПО стимулює проліферацію і диференціацію еритроїдних клітин у зрілі еритроцити. Його дія здійснюється на ранніх стадіях еритропоезу на рівні кластероутворювальних одиниць-еритроцитів і колонієутворюючих одиниць-еритроцитів, далі - на рівні проеритробласта, еритробласта і ретикулоцита (чутливість цих клітин до ЕПО пропорційна ступеню їх зрілості). ЕПО нормалізує рівень гемоглобіну і гематокриту і усуває симптоми, пов'язані з анемією.

## Фармакологічні властивості

*Фармакокінетика.* При внутрішньовенному введенні препарату період напіввиведення в осіб з нормальною функцією нирок становить близько 4 годин; у пацієнтів з порушенням функції нирок – близько 5 годин.

При підшкірному введенні концентрація препарату в крові наростає повільно і досягає максимуму в період від 12 до 18 годин після введення. Час напіввиведення складає 24 години.

Препарат не має кумулятивних властивостей.

## Показання для застосування:

- анемія у хворих з уремичною стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН), що отримують терапію хронічним гемодіалізом (ХГ) та постійним амбулаторним перитонеальним гемодіалізом (ПАПД);
- анемія у вагітних (третій триместр вагітності) та у породіль із зниженим рівнем гемоглобіну і гематокриту;
- рання анемія у новонароджених недоношених дітей;
- пізня анемія у немовлят з гемолітичною хворобою, що перенесли внутрішньоутробне переливання еритроцитарної маси або постнатальні замінні і дробні переливання крові, які характеризуються неадекватно низькою (відносно ступеню анемії) продукцією еритропоетину;
- стимуляція еритропоезу при пізній гіпорегенеративній анемії у новонароджених з гемолітичною хворобою;
- анемія, викликана дефіцитом еритропоетину у хворих з ХНН;
- анемії, пов'язані з хіміо- та радіотерапією пухлин;
- анемії у ВІЛ-пацієнтів, викликані застосуванням Зидовудину;
- ЕПОзалежні анемії (немієлоїдні пухлини, ревматоїдний артрит та інші);

- для зменшення об'ємів крові, що переливається, при значних хірургічних втручаннях і гострих крововтратах.

### **Спосіб застосування і дози**

Препарат вводять підшкірно або внутрішньовенно. Тривалість внутрішньовенної ін'єкції 1 - 2 хв. *Для інфузій препарат не використовують.*

*Анемія у хворих з уремичною стадією ХНН.* Хворим, що знаходяться на гемодіалізі (ГД), препарат вводять підшкірно або внутрішньовенно в дозі 200 МО/кг/тиж після сеансу гемодіалізу. Рекомендується тижневу дозу (200 МО/кг/тиж) розділити на 3 введення протягом тижня (після кожного сеансу гемодіалізу).

Максимальна доза не повинна перевищувати 200 МО/кг 3 рази на тиждень.

Хворим, що знаходяться на ПАПД, препарат вводять підшкірно в дозі 75 МО/кг 1 раз на тиждень. Курс лікування становить 8 тижнів.

Внутрішньовенне введення Епобіокрину® дозволяє досягти максимальної концентрації препарату в крові протягом першої години, з її зниженням до базового рівня до кінця першої доби після введення. Підшкірне введення Епобіокрину® дозволяє незалежно від виду діалізу, досягти максимальної концентрації препарату в крові протягом 8 - 24 годин (з її зниженням до базового рівня до кінця другої доби після введення).

Підшкірний спосіб застосування Епобіокрину® доцільний для планової терапії у хворих, які знаходяться на гемо- і перитонеальному діалізі, оскільки він потребує меншої стартової дози.

*Анемії у вагітних і породіль.* Вагітним (третьій триместр вагітності) та породіллям з анемією препарат вводять підшкірно в дозі 450 МО/кг/тиж (вводять протягом шести днів) в комплексі з адекватним насиченням організму залізом в поєднанні з вітамінами групи В (В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти). Препарат вводять тричі на тиждень: в перший день в дозі 150 МО/кг, наступні п'ять ін'єкцій - в дозі 60 МО/кг. У випадку резистентності до проведеної терапії необхідно проводити своєчасне виявлення факторів, інгібуючих еритропоез, таких як дефіцит заліза, прихована інфекція, гіпопротеїнемія, та, по можливості, їх корекцію.

*Анемії у новонароджених дітей.* Для профілактики та лікування ранньої анемії у новонароджених недоношених дітей, лікування пізньої анемії у немовлят з гемолітичною хворобою, що перенесли внутрішньоутробне переливання еритроцитарної маси або постнатальні замінні і дробні переливання крові, які характеризуються неадекватно низькою (відносно ступеню анемії) продукцією еритропоетину; для стимуляції еритропоезу при пізній гіпорегенеративній анемії у новонароджених дітей з гемолітичною хворобою препарат вводять підшкірно в дозі 200 МО/кг три рази на тиждень. Курс лікування складає 10 ін'єкцій. У комплексі з терапією Епобіокрином® призначають препарати заліза 2 - 3 мг/кг на добу (по елементарному залізу), фолієву кислоту – 50 мкг на добу та вітамін Е – 5 мг на добу.

*Анемії у хворих з ХНН.* Початкова доза Епобіокрину® 30 - 75 МО/кг 3 рази на тиждень. Період корекції триває до моменту досягнення оптимального рівня гемоглобіну (110 - 125 г/л), гематокриту (30 - 35 %). Ці показники необхідно контролювати кожного тижня.

*Можливі наступні ситуації:*

- 1) Гематокрит підвищується від 05 % до 2.0 % на тиждень. У такому випадку дозу не змінюють до досягнення оптимальних показників.
- 2) Знижена відповідь на ЕПО (швидкість приросту гематокриту менше 05 % на тиждень). Необхідно підвищити разову дозу на 25 МО/кг. Максимальна доза - 300 МО/кг три рази на тиждень.
- 3) Підвищена відповідь на ЕПО (швидкість приросту гематокриту більше 02 % на 2 тижні). Необхідно знизити разову дозу препарату в 1,5 рази.
- 4) Гематокрит залишається низьким або знижується. Необхідно проаналізувати причини резистентності.

*Ефективність лікування залежить від правильно підібраної індивідуальної схеми лікування*

*Період підтримуючої терапії.* Попередня доза корекційного періоду знижується на 25 - 30 % і підтримується на такому рівні, щоб показники гематокриту знаходилися в діапазоні 30 - 35 %, а концентрація гемоглобіну становила 110 - 125 г/л. Як правило, підтримуюча доза складає 50 - 60 МО/кг три рази на тиждень. Для терапії в підтримуючому періоді рекомендується підшкірний спосіб введення (як найбільш економічний та безпечний).

*Анемії у пацієнтів після хіміо - та радіотерапії пухлин.* Перед початком лікування рекомендується провести визначення рівня ендogenous еритропоєтину. При концентрації ЕПО менше 200 МО/мл початкова доза складає 150 МО/кг. При відсутності відповіді можливе збільшення дози до 300 МО/кг через 8 тижнів від початку лікування. Подальше збільшення дози є недоцільним. Не рекомендується призначати Епобіокрин® пацієнтам з вмістом ендogenous еритропоєтину в сироватці вище 200 МО/мл.

*Анемії у ВІЛ-пацієнтів, викликані застосуванням Зидовудину* Введення Епобіокрину® в дозі 100 МО/кг 3 рази на тиждень є ефективним у ВІЛ-пацієнтів, що отримують терапію Зидовудином, при умові, що рівень сироваткового ендogenous еритропоєтину пацієнта менше 500 МО/мл, а доза Зидовудину складає менше 4200 мг/тиждень.

*Хірургія. Підготовка до значних хірургічних втручань.* Епобіокрин® приймають в дозі 100 - 300 МО/кг через день, за 10 днів до хірургічного втручання і протягом 4 - 6 днів після операції.

*Системні захворювання. Ревматоїдний артрит.* Початкова доза Епобіокрину® становить 50 - 75 МО/кг 3 рази на тиждень. При відсутності відповіді через 4 тижні лікування рекомендується підвищити дозу до 150 - 200 МО/кг 3 рази на тиждень. Подальше збільшення дози є недоцільним.

*Після досягнення оптимальних рівнів гематокриту і гемоглобіну, дози та кратність введення Епобіокрину® повинні підбиратися індивідуально для кожного хворого.*

При лікуванні Епобіокрином® необхідно пам'ятати, що дозу слід збільшувати не частіше одного разу на місяць. Нормальний рівень відповіді – приріст гематокриту від 5 до 2.0 % на 2 тижні. При швидкості приросту гематокриту більше 2 % на 2 тижні дозу слід зменшити у 5 рази.

### **Заміна інших еритропоєтинів на Епобіокрин®**

Враховуючи можливий більш виражений ефект Епобіокрину®, його доза не повинна перевищувати дозу рекомбінантного еритропоєтину, що використовувався при попередньому курсі лікування. Протягом перших двох тижнів дозу не змінюють, оцінюючи співвідношення доза – відповідь. Після цього доза може бути зменшена або збільшена за вищевказаною схемою.

### **Побічна дія**

Грипоподібний синдром. Можливі запаморочення, сонливість, лихоманка, головний біль, болі в суглобах та м'язах (переважно на початку лікування).

*З боку серцево-судинної системи:* можливе дозозалежне підвищення АТ; погіршення перебігу наявної артеріальної гіпертензії (найчастіше в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю); в окремих випадках - гіпертонічні кризи, злоякісна артеріальна гіпертензія із симптомами енцефалопатії (головний біль, сплутаність свідомості) і симптомами генералізованих тоніко-клонічних судом.

*З боку системи кровотворення:* рідко - тромбоцитоз.

*З боку системи згортання крові:* в окремих випадках - тромбози шунта у пацієнтів зі схильністю до гіпотензії, що знаходяться на гемодіалізі або при наявності у них стенозів, аневризм).

*З боку сечовидільної системи:* можливі гіперкаліємія, гіперфосфатемія, підвищення концентрації сечовини, креатиніну, сечової кислоти у плазмі крові (у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю).

*Алергійні реакції:* в окремих випадках – слабо або помірно виражені шкірний висип, екзема, кропив'янка, свербіж, набряк Квінке. Рідко виникають анафілактичні реакції: потенційно серйозні ускладнення, пов'язані з порушенням дихання або зі зниженням АТ, імунні реакції (має мінімальну здатність індукувати утворення антитіл).

*Місцеві реакції:* можливі гіперемія шкірних покривів, печія, слабка чи помірна болючість у місці введення (частіше виникають при підшкірному введенні).

### **Протипоказання**

Неконтрольована артеріальна гіпертензія. Підвищена чутливість до епоєтину альфа.

Також застосування препарату протипоказано:

- перед проведенням обширної хірургічної операції поза рамками переддепозитної програми з використанням аутологічної крові;
- при важкій патології судин (у т.ч. коронарних, сонних, церебральних, периферичних);
- при нещодавно перенесеному інфаркті міокарду, гострому порушенні мозкового кровообігу.

## Особливості застосування

Препарат не можна використовувати при порушенні цілісності, маркування, фізичних властивостей, закінчення терміну зберігання.

Препарат з обережністю застосовують у пацієнтів із судомними реакціями в анамнезі; пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку тромбозу або іншими судинними ускладненнями. Потрібен ретельний медичний контроль.

З обережністю застосовують при подагрі.

До початку застосування слід переконатися, що пацієнти з артеріальною гіпертензією одержують ефективну антигіпертензивну терапію.

Під час застосування препарату необхідно контролювати рівень АТ, звертаючи увагу на виникнення або посилення незвичайного головного болю. При цьому може знадобитися корекція проведеної терапії або призначення антигіпертензивних засобів. Якщо незважаючи на адекватну терапію, АТ не знижується, Епобіокрин® слід відмінити.

До початку застосування Епобіокрину® слід оцінити стан депо заліза в організмі. У більшості хворих із хронічною нирковою недостатністю, в онкологічних і ВІЛ-інфікованих хворих рівень феритину в плазмі крові зменшується одночасно зі збільшенням гематокриту. Рівень феритину необхідно визначати протягом усього курсу лікування. Якщо він складає менше 100 нг/мл, рекомендується замісна терапія препаратами заліза. Пацієнти, що здають аутологічну кров і знаходяться в перед- чи післяопераційному періоді, також повинні одержувати додатково адекватну кількість заліза.

У період застосування слід контролювати рівень гемоглобіну, принаймні, 1 раз на тиждень до досягнення стабільного рівня, потім рідше. У перед- і післяопераційному періоді рівень гемоглобіну слід перевіряти частіше, якщо початковий рівень складав менше 14 г/дл. Слід також регулярно контролювати рівень гематокриту. Протягом перших 8 тижнів терапії слід регулярно контролювати кількість тромбоцитів тому, що Епобіокрин® може викликати помірне дозозалежне збільшення їх числа (що приходить до норми самостійно протягом курсу терапії); тромбоцитоз розвивається рідко.

Слід враховувати, що передопераційне підвищення рівня гемоглобіну може служити несприятливим фактором, що призводить до розвитку тромботичних ускладнень. Перед проведенням планового хірургічного втручання пацієнти повинні одержувати адекватну профілактичну антитромботичну терапію. У перед- і післяопераційному періоді не рекомендується застосовувати Епобіокрин® при початковому рівні гемоглобіну більше 15 г/дл.

З обережністю застосовувати у пацієнтів з порфірією. При хронічній нирковій недостатності на фоні терапії Епобіокрином® можливе загострення порфірії.

Корекція анемії може супроводжуватися поліпшенням апетиту і збільшенням всмоктування калію і білків. Слід мати на увазі можливу необхідність періодичної корекції параметрів діалізу для підтримки рівня сечовини, креатиніну і калію в межах норми. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю необхідно контролювати рівень електролітів у сироватці крові. Застосування Епобіокрину® переддіалізними пацієнтами не прискорює прогресування ниркової недостатності.

Пацієнтам, що знаходяться на гемодіалізі, на фоні терапії Епобіокрином® як правило, потрібне збільшення дози гепарину під час діалізу (в результаті підвищення гематокриту). При неадекватній дозі гепарину можлива оклюзія діалізної системи.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю і клінічно вираженою ІХС або застійною серцевою недостатністю підтримуюча концентрація гемоглобіну не повинна перевищувати верхню межу оптимальної рекомендованої концентрації (не більше 10 - 12 г/дл у дорослих).

При застосуванні у пацієнтів з порушеннями функції печінки можливе уповільнення біотрансформації Епобіокрину® і виражене посилення еритропоезу. Безпека застосування Епобіокрину® в цій категорії пацієнтів не встановлена.

Не можна цілком виключити можливість впливу Епобіокрину® на ріст деяких типів пухлин, особливо на злоякісні новоутворення кісткового мозку.

Слід дотримуватись всіх спеціальних попереджень і запобіжних заходів, пов'язаних з програмою збору аутологічної крові (це поширюється на всіх пацієнтів, що одержують Епобіокрин®).

Терапевтична ефективність Епобіокрину® може зменшитися при дефіциті заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub>, інтоксикації алюмінієм, інтеркурентних захворюваннях, прихованій кровотечі, гемолізі, фіброзі кісткового мозку.

**Застосування при вагітності і годуванні груддю.** Безпека застосування Епобіокрину® при вагітності та в період лактації не встановлена.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Дія Епобіокрину® може підсилюватися при одночасному введенні препаратів крові.

При одночасному застосуванні Епобіокрину® з циклоспорином можливе зниження концентрації останнього в плазмі через збільшення ступеня його зв'язування з еритроцитами (при застосуванні даної комбінації необхідно контролювати концентрацію циклоспоринолу в плазмі і, при необхідності, збільшити його дозу).

**Несумісність.** Епобіокрин® не можна змішувати з розчинами інших лікарських засобів.

**Передозування.** Можливе при неправильно підібраній індивідуальній схемі лікування. Про симптоми передозування, заходи їх запобігання та усунення див. в розділах: «Побічна дія» і «Особливості застосування».

**Вплив на здатність керування автотранспортом.** На здатність керування автотранспортом не впливає.

**Умови зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморозувати. Не струшувати.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Пакування.** По 1000 МО в ампулах або флаконах. По 5 або 10 ампул або флаконів у коробці. По 2000 МО, 4000 МО, 10 000 МО в ампулах або флаконах. По 5, 6 або 10 ампул або флаконів у коробці.

По 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10 000 МО у шприцах або ампулах. По 5 шприців або ампул у блістерній упаковці ПВХ. По 1 блістері у коробці.

**Виробник.** ПрАТ «БІОФАРМА», Україна;  
ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна.

**Адреса.** Україна, 03680, м. Київ, вул. М Амосова, 9;  
Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.