

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «___» _____ 20__ г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Эпосан

Международное непатентованное название

Эпоэтин зета

Лекарственная форма, дозировка

Раствор для инъекций, 1000 МЕ/0.3 мл, 2 000 МЕ/0.6 мл, 4 000 МЕ/0.4 мл,
6 000 МЕ/0.6 мл, 10 000 МЕ/1 мл, 40 000 МЕ/1 мл

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антианемические препараты. Другие
антианемические препараты. Эритропоэтин

Код АТХ В03ХА01

Показания к применению

- лечение симптоматической анемии у взрослых и детей, обусловленной хронической почечной недостаточностью (ХПН), в том числе:
 - анемии вследствие хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей и взрослых, находящихся на гемодиализе, а также у взрослых, получающих перитонеальный диализ;
 - тяжелые формы анемии почечного генеза, сопровождающиеся клиническими симптомами у взрослых с почечной недостаточностью, которым еще не проводили гемодиализ.
- лечение анемии и уменьшение потребности в проведении переливания крови у взрослых, получающих лечение химиотерапевтическими препаратами по поводу солидных новообразований, злокачественной лимфомы или множественной миеломы, а также у лиц с риском необходимости гемотрансфузий, обусловленным общим состоянием (в связи с сердечно-

сосудистыми заболеваниями или, если анемия отмечалась и до начала химиотерапии).

- симптоматическая анемия (уровень гемоглобина ≤ 10 г/дл) у взрослых пациентов с первичным миелодиспластическим синдромом (МДС) с низким или промежуточным 1 уровнем риска, имеющих низкий уровень сывороточного эритропоэтина (< 200 МЕ/мл).
- для повышения эффективности переливания аутологичной крови в рамках предепозитной программы. Применение в данном случае, возможно, только с учетом доказанного риска тромбозомболических осложнений. Лечение показано пациентам при умеренно выраженной анемии (Hb 10-13г/дл без дефицита железа), если меры по предотвращению кровопотери невозможны или неэффективны при обширных плановых хирургических вмешательствах, когда может потребоваться большой объем переливаемой крови (5 и более объемов у мужчин и 4 или более – у женщин).
- перед проведением обширной плановой ортопедической операции у взрослых пациентов без железodefицитной анемии, для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и облегчения восстановления эритропоэза. Применение ограничено пациентами с анемией средней тяжести (уровень гемоглобина 10-13 г/дл), которые участвуют в программе преоперационной заготовки аутологичной крови и у которых ожидается умеренная кровопотеря (900-1800 мл).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), возникшая после лечения эритропоэтином
- неконтролируемая артериальная гипертензия
- пациенты, которые по каким-либо причинам не могут получать эффективное лечение для профилактики тромбозов
- пациентам с тяжелой патологией коронарных, сонных, мозговых и периферических сосудов, включая недавно перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (перед обширной ортопедической операцией и не участвующих в программе заготовки аутологичной крови)
- инфаркт миокарда или инсульт, происшедшие в течение 1 месяца до планируемого лечения; нестабильная стенокардия; пациенты с высоким риском тромбоза глубоких вен и тромбозомболической болезни в анамнезе (в рамках повышения эффективности переливания аутологичной крови)

Необходимые меры предосторожности при применении

В процессе лечения Эпосаном может повышаться артериальное давление. Требуется установить тщательный мониторинг за артериальным давлением и адекватно контролировать у всех пациентов, ранее не получавшие лечение эпоэтином, а также у пациентов, ранее получавших лечение до, вначале и в процессе лечения Эпосаном. Может потребоваться начать или усилить антигипертензивную терапию. Если артериальное давление не поддается надлежащему уровню контроля, лечение Эпосаном требуется прекратить.

Эпоэтин с осторожностью следует применять у пациентов с эпилепсией и хронической печеночной недостаточностью. Во время лечения эпоэтином может наблюдаться умеренное дозозависимое увеличение числа тромбоцитов в пределах нормального диапазона. Число тромбоцитов регрессирует в процессе продолжающегося лечения. Рекомендовано регулярно проводить мониторинг числа тромбоцитов в течение первых 8 недель терапии.

Следует учитывать другие возможные причины анемии (дефицит железа, гемолиз, кровопотеря, дефицит витамина В12 или фолиевой кислоты), которые требуется исключать до начала и во время лечения Эпосаном. В большинстве случаев, значения уровня ферритина в сыворотке крови снижаются одновременно с увеличением объема осажденных эритроцитов. Чтобы гарантировать оптимальный ответ на эпоэтин следует обеспечить адекватные запасы железа:

- у пациентов с хронической почечной недостаточностью, у которых уровень ферритина в сыворотке ниже 100 нг/мл рекомендованы добавки, содержащие железо, например, по 200-300 мг/день перорально (детям по 100-200 мг/день).

- у всех пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых насыщение трансферрина ниже 20%, рекомендовано замещение железа по 200-300 мг/день перорально.

Все из подобных аддитивных факторов анемии должны быть также учтены с особым вниманием при решении увеличения дозы эритропоэтина у онкологических больных.

При внезапном снижении гемоглобина и развитии тяжелой анемии, связанной с низкими показателями ретикулоцитов лечение эпоэтином требуется немедленно прекратить и выполнить исследование на наличие антиэритропоэтиновых антител. Были зарегистрированы случаи у больных Гепатитом С, получавших интерферон и рибавирин, при одновременном применении эпоэтинов. Эпоэтины не одобрены для ведения контроля анемии, связанной с гепатитом С.

Для улучшения отслеживаемости стимуляторов эритропоэза (ESA), название прописанного стимулятора ESA должно быть со всей ясностью внесено в историю болезни (медицинскую карту) пациента.

Всегда следует прибегать к надлежащим принципам сбережения крови в периперационном периоде.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН)

У пациентов с ХПН поддерживающая концентрация гемоглобина не должна превышать верхний предел, рекомендованный в Разделе *Способ применения и дозы*. В клинических исследованиях при введении ESA при исследуемом уровне гемоглобина выше 12г/дл (7,5ммоль/л) был выявлен повышенный риск смертности при серьезных сердечно-сосудистых осложнениях или цереброваскулярных осложнениях, включая инсульт.

Следует регулярно проверять концентрацию гемоглобина до тех пор, пока не будет достигнут стабильный уровень, а также периодически в последующем. Для того, чтобы свести к минимуму риск развития или ухудшения гипертензии скорость повышения гемоглобина должна приблизительно составлять 1г/дл (0,62ммоль/л) в месяц и не должна превышать 2г/дл (1,25 ммоль/л) в месяц.

Следует проводить регулярный мониторинг за пациентами с ХПН, получающих Эпосан подкожно, на предмет снижения эффекта, определяемого как отсутствием, так и снижением ответа на терапию Эпосаном, которые ранее показывали ответ на эту терапию; клинически это выражается стойким снижением гемоглобина, несмотря на увеличение дозы Эпосана.

До начала терапии необходимо исключить все иные причины возникновения анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В12; алюминиевая интоксикация; интеркуррентные инфекции; воспалительные или травматические эпизоды; скрытые кровотечения; гемолиз, фиброз костного мозга любого происхождения).

Случаи парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) отмечались крайне редко у пациентов с ХПН при подкожном введении эпоэтина. При развитии у пациентов внезапного недостатка ответа, выявленного снижением гемоглобина (1-2г/дл в месяц) наряду с увеличенной потребностью в трансфузиях, необходимо получить показания ретикулоцитов и установить возможные причины отсутствия ответа (например, дефицит железа, фолиевой кислоты или витамина В12, алюминиевая интоксикация, инфекция или воспаление, кровопотеря и гемолиз). Если причина не выявлена, при диагностировании ПККА следует считать оправданным исследование костного мозга.

При диагностировании ПККА терапия Эпосаном должна быть немедленно прекращена и назначено определение антител к эпоэтину. Больных нельзя переводить на лечение каким-либо иным лекарственным средством, поскольку антиэритропоэтиновые антитела дают перекрестную реакцию с другими эритропоэтинами. Надлежит исключить другие причины ПККА и начать соответствующее лечение.

У пациентов с ХПН рекомендуется вести регулярный мониторинг показателей ретикулоцитов для выявления возможного развития недостатка ответа.

В отдельных случаях наблюдалась гиперкалемия. У пациентов с ХПН коррекция анемии может привести к повышению аппетита, а также поступления калия и белка. Периодически следует корректировать схему проведения диализа с целью поддержания необходимых показателей мочевины, креатинина и калия. У пациентов с ХПН следует вести мониторинг содержания электролитов в сыворотке. При выявлении повышенного (или повышающегося) уровня калия в сыворотке, следует оценить целесообразность отмены лечения эпоэтином до нормализации уровня калия.

Зачастую требуется увеличивать дозу гепарина при гемодиализе во время курса лечения эпоэтином, как следствие увеличенного объема осажденных эритроцитов. Если гепаринизация не оптимальна, возможна окклюзия диализной системы.

На основе информации имеющейся на сегодня, коррекция анемии эритропоэтином у взрослых пациентов с почечной недостаточностью, еще не получающих диализ, не ускоряет скорость прогрессии почечной недостаточности.

Взрослые онкологические больные с симптоматической анемией, проходящие курс химиотерапии

У онкологических больных, получающих химиотерапию, при оценке целесообразности терапии Эпосаном (риск переливания крови для пациента) необходимо учитывать задержку в 2-3 недели после введения эпоэтина до образования эритроцитов на фоне стимуляции эпоэтином.

С целью минимизации риска развития тромботических явлений необходимо контролировать уровень гемоглобина и скорость его увеличения в пределах допустимых показателей.

В связи с тем, что у онкологических больных, получающих эритропоэтиновые препараты, выявлялась повышенная частота тромботических сосудистых осложнений (ТСО), этот риск следует тщательно взвесить в отношении пользы, которую нужно получить от терапии, особенно у онкологических больных с повышенным риском тромботических сосудистых осложнений, таких как ожирение, а также пациентов с ТСО в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия).

Взрослые пациенты при сборе аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами

Надлежит соблюдать все особые указания и меры предосторожности, связанные с программами сбора аутологичной крови, особенно, соблюдать при регулярном восполнении крови.

Эпоэтины являются факторами роста, которые стимулируют, главным образом, образование эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут находиться на поверхности опухолевых клеток различных типов. Как и другие факторы роста, существуют сомнения, что эпоэтины могут стимулировать рост опухолей. В контролируемых клинических исследованиях применение других эпоэтинов показало:

- снижение локорегионарного контроля у пациентов с далеко зашедшим раком головы и шеи, получающих лучевую терапию при достижении уровня гемоглобина выше 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л);
- не увеличивают общую выживаемость и не снижают смертность, связанную с прогрессированием заболевания после 4 месяцев лечения у пациенток с метастазирующим раком молочной железы, получающих химиотерапию, при достижении уровня гемоглобина 12-14 г/дл (7,5-8,7 ммоль/л);
- повышенный риск смерти при достижении целевого гемоглобина 12 г/дл (7,5 ммоль/л) у пациентов с активным злокачественным заболеванием не получающих ни химиотерапию, ни лучевую терапию. Стимуляторы эритропоэза не рекомендуются для применения в данной популяции пациентов.

Решение о введении препарата рекомбинантного эритропоэтина должно приниматься на основании оценки соотношения риска/пользы с участием конкретного пациента, и должно учитывать конкретную клиническую ситуацию. Факторы, которые следует рассматривать при такой оценке, включают: тип и стадию опухоли; степень тяжести анемии; ожидаемую продолжительность жизни; условия, в которых пациент получает лечение.

Были получены сообщения о развитии серьезных жизнеугрожающих кожных реакций, иногда с летальным исходом, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Более тяжелые случаи наблюдались при применении эритропоэтинов длительного действия.

При назначении лекарственного средства, пациентов необходимо проинформировать о признаках и симптомах кожных реакций и тщательно наблюдать. При появлении признаков и симптомов кожных реакций, следует немедленно прекратить прием Эпосана и рассмотреть альтернативное лечение.

Если у пациента на фоне приема Эпосана развился синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз во взаимосвязи с применением Эпосана, применение Эпосана не следует более возобновлять.

Пациенты, которым назначена обширная ортопедическая операция

В периоперационном периоде всегда следует соблюдать необходимые требования для регулярного контроля крови.

Пациентам, которым назначена обширная плановая ортопедическая операция, следует проводить антитромботическую профилактику, поскольку у хирургических пациентов могут возникать тромботические и сосудистые явления, особенно при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания.

Следует соблюдать особые меры предосторожности у пациентов с предрасположенностью к развитию тромбоза глубоких вен. Лечение

препаратом Эпосан пациентов с исходным уровнем гемоглобина >13 г/дл может быть связано с повышенным риском послеоперационных тромботических/сосудистых явлений, что нельзя исключить. Эпосан не следует применять у пациентов с исходным уровнем гемоглобина >13 г/дл.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Данных подтверждающих, что лечение эритропоэтином изменяет метаболизм других лекарственных средств нет.

Однако, поскольку циклоспорин связан с эритроцитами, имеется вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами. При одновременном применении эритропоэтина с циклоспорином, следует вести мониторинг показаний уровня циклоспорина в крови, а также корректировать дозу циклоспорина по мере повышения гематокрита.

Нет данных о взаимодействии между эпоэтином зета и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ).

Специальные предупреждения

Данное лекарственное средство содержит до 0.5 мг фенилаланин в каждой единице дозы. Фенилаланин опасен для людей, страдающих фенилкетонурией, редким генетическим заболеванием, при котором фенилаланин накапливается и должным образом не утилизируется из организма.

Данное лекарственное средство содержит менее, чем 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, по существу «без натрия».

Во время беременности или лактации

Надлежащие контролируемые исследования по безопасности применения препарата у беременных женщин и у женщин, кормящих грудью, не проводились. По результатам исследований на животных выявлена репродуктивная токсичность. Нет данных подтверждающих экскрецию экзогенного эпоэтина в грудное молоко. Поэтому пациенткам с хронической почечной недостаточностью во время беременности следует применять эритропоэтин, только если предполагаемая польза для матери значительно превышает риск для плода.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспортом и управлению механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Лечение препаратом Эпосан должно проводиться под контролем врача-специалиста, имеющего соответствующую квалификацию и опыт

лечения больных, которым показана терапия препаратами, стимулирующими эритропоэз.

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Целевой уровень концентрации гемоглобина составляет 10 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л) у взрослых и 9,5 – 11 г/дл (5,9-6,8 ммоль/л) у детей. Необходимо исключить превышение верхней границы целевой концентрации гемоглобина.

В связи с тем, что клинические проявления анемии и осложнения могут различаться в зависимости от возраста, пола и общей тяжести заболевания; проводят индивидуальную оценку состояния больного.

Эпосан следует вводить подкожно или внутривенно для повышения гемоглобина не выше, чем 12 г/дл (7,5 ммоль/л). Вследствие межиндивидуальной вариабельности концентрация гемоглобина может оказаться выше или ниже оптимального значения. При колебании уровня гемоглобина необходимо корректировать дозировку с учетом целевого диапазона гемоглобина от 10 г/дл (6,2 ммоль/л) до 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

Длительная концентрация гемоглобина выше 12 г/дл должна быть исключена. Соответствующие меры по необходимой коррекции дозы при концентрации гемоглобина выше 12 г/дл (7,5 ммоль/л) приведены ниже. Повышение концентрации гемоглобина более чем на 2 г/дл (1,25 ммоль/л) в течение 4х недель необходимо исключить. При возникновении данного случая, необходимо произвести коррекцию дозы.

Лечение следует начинать таким образом, чтобы минимально эффективная доза препарата Эпосан обеспечивала необходимый контроль гемоглобина и клинических проявлений заболевания.

У пациентов с ХПН и клинически доказанной ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью необходимо контролировать концентрацию гемоглобина не выше верхней целевой границы.

Взрослые пациенты, получающие гемодиализ:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 недель. Увеличение или уменьшение дозы - не более 25 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии: Коррекция с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина: Hb 10-12г/дл (6,2-7,5 ммоль/л). Рекомендуемая суммарная еженедельная доза препарата Эпосан – от 75 до 300 МЕ/кг. У больных с тяжелой анемией (Hb < 6 г/дл, или < 3,75 ммоль/л), возможно, необходимо применение более высоких

поддерживающих доз, чем у пациентов с более высокой концентрацией гемоглобина (>8г/дл, или >5ммоль/л).

Применение у детей, получающих гемодиализ:

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: Внутривенно вводят Эпосан в дозе 50 МЕ/кг 3 раза в неделю. При необходимости дозу корректируют постепенно, в течение 4 недель. Увеличение или уменьшение дозы – не более 25 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии: Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина: Hb 9,5 – 11 г/дл (5,9-6,8 ммоль/л).

В большинстве случаев у детей с массой тела менее 30кг необходимо применять более высокие поддерживающие дозы, чем у детей с более высокой массой тела и у взрослых.

По имеющимся клиническим данным в течение 6 месяцев лечения целесообразно применение следующих доз препарата в зависимости от массы тела больных:

Масса тела (кг)	Доза (МЕ/кг 3 раза в неделю)	
	Средняя	Поддерживающая
< 10	100	75-100
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

У детей с тяжелой анемией (Hb <6,8 г/дл, <4,25 ммоль/л) рекомендуется применение более высоких поддерживающих доз, чем у детей с более высокой концентрацией гемоглобина (Hb >6,8 г/дл, или >4,25 ммоль/л).

Взрослые больные, получающие перитонеальный диализ:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: Начальная доза составляет 50 МЕ/кг 2 раза в неделю.

Этап поддерживающей терапии: Коррекция дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина: Hb 10–12г/дл (6,2-7,5ммоль/л). Поддерживающая доза составляет от 25 до 50МЕ/кг 2 раза в неделю в 2х равномерных дозах.

Взрослые пациенты с почечной недостаточностью, еще не проходившие процедуру диализа:

Эпосан вводится внутривенно или подкожно.

Лечение проводится в два этапа:

Этап коррекции: Начальная доза 50 МЕ/кг 3 раза в неделю, с последующим, если необходимо, увеличением дозы на 25 МЕ/кг, увеличивая (3 раза в неделю), пока не будет достигнута искомая цель (выполняется поэтапно в течение четырех недель).

Этап поддерживающей терапии: Эпосан вводится 3 раза в неделю. При подкожном введении Эпосан вводится 1 раз в неделю или 1 раз каждые две недели. Коррекция дозы и интервалов между дозами регулируется для поддержания гемоглобина (Hb) в желаемых пределах: Hb между 10

и 12г/дл (6,2–7,5ммоль/л). Расширение интервалов между дозами может потребовать увеличение дозы.

Максимальная доза не должна превышать 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, 240 МЕ/кг (не более 20 000 МЕ) 1 раз в неделю или 480 МЕ/кг (не более 40 000 МЕ) 1 раз каждые 2 недели.

Лечение анемии у больных после курса химиотерапии:

Препарат Эпосан пациентам с анемией вводят подкожно (при концентрации Hb \leq 10г/дл (6,2ммоль/л). Доза препарата подбирается врачом с учетом тяжести анемии и осложнений, возраста, пола и общей тяжести состояния больного в индивидуальном порядке.

Вследствие межиндивидуальной вариабельности концентрация гемоглобина может оказаться выше или ниже оптимального значения. Необходимо также учитывать колебания концентрации гемоглобина, корректируя применяемую дозу препарата с учетом нормальных значений концентрации гемоглобина 10г/дл (6,2ммоль/л) – 12г/дл (7,5ммоль/л). Не рекомендуется превышение концентрации гемоглобина более 12г/дл (7,5ммоль/л); рекомендации по корректировке дозы в подобных случаях приведены ниже.

Лечение необходимо назначать таким образом, чтобы минимально эффективная доза эпоэтина зета обеспечивала необходимый контроль симптомов анемии.

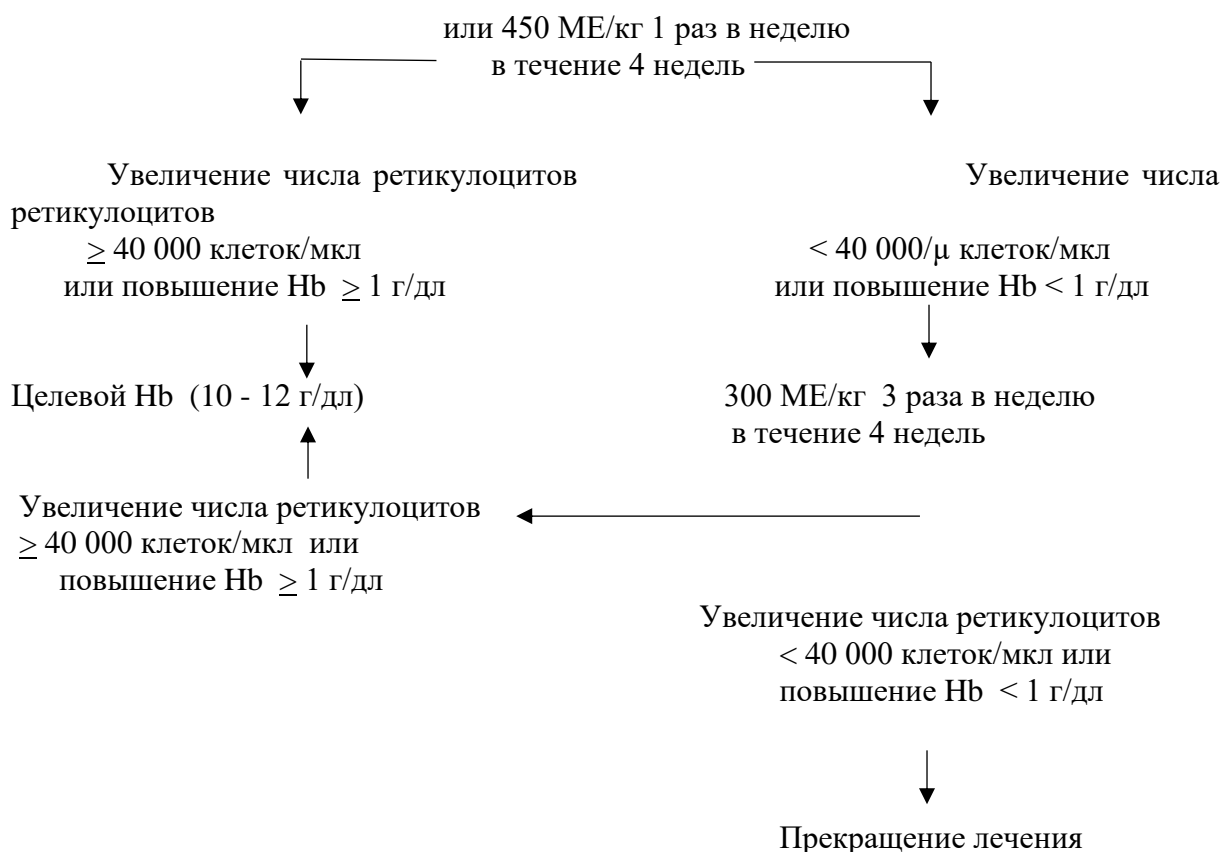
Терапию препаратом Эпосан следует продолжать в течение 1 месяца после завершения курса химиотерапии.

Начальная доза препарата составляет 150МЕ/кг, вводится подкожно 3 раза в неделю. Возможно альтернативное применение препарата в дозе 450МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю.

В случае повышения концентрации гемоглобина минимум на 1г/дл (0,62ммоль/л) или увеличения числа ретикулоцитов \geq 40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей через 4 недели лечения, доза препарата составляет 150МЕ/кг 3 раза в неделю или 450МЕ/кг 1 раз в неделю. При повышении концентрации гемоглобина $<$ 1 г/дл ($<$ 0,62ммоль/л) и увеличении числа ретикулоцитов $<$ 40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей, необходимо увеличить дозу препарата до 300МЕ/кг 3 раза в неделю. Если после дополнительного лечения в дозе 300МЕ/кг 3 раза в неделю в течение 4 недель концентрация гемоглобина повысится \geq 1г/дл (\geq 0,62ммоль/л) или число ретикулоцитов увеличится \geq 40000 клеток/мкл, доза препарата должна оставаться прежней и составлять 300МЕ/кг 3 раза в неделю. Однако если увеличение концентрации гемоглобина составило $<$ 1г/дл ($<$ 0,62ммоль/л) и прирост числа ретикулоцитов $<$ 40000 клеток/мкл относительно первоначальных показателей, то терапия препаратом Эпосан считается малоэффективной, и должна быть прекращена.

Рекомендуемый режим дозирования приведен в нижеследующей диаграмме:

150 МЕ/кг 3 раза в неделю



После того, как пациентом достигнута терапевтическая цель, дозу следует снизить на 25-50% для поддержания гемоглобина на этом уровне. Требуется учитывать соответствующую титрацию дозы.

Корректировка дозы для поддержания концентрации гемоглобина в пределах 10-12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л):

Если концентрация гемоглобина повышается более чем на 2 г/дл (>1,25 ммоль/л) в месяц необходимо сократить дозу препарата на 25-50%. Если уровень гемоглобина превышает 12 г/дл (7,5 ммоль/л), необходимо прекратить лечение до снижения его значения до 12 г/дл (7,5 ммоль/л), а затем возобновить терапию эпоэтином зета, уменьшив начальную дозу на 25%.

Взрослые пациенты, участвующие в программе сбора аутологичной крови перед хирургическими операциями:

Эпосан вводят внутривенно, предварительно завершив процедуру сдачи крови.

Пациентам с анемией легкой степени (при уровне гематокрита 33-39%), которым требуется сдать ≥ 4 единиц крови, необходимо проводить лечение препаратом Эпосан в дозе 600 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю на протяжении 3 недель до хирургического вмешательства.

Всем пациентам, получающим Эпосан, следует дополнительно назначать препараты железа (внутрь в дозе 200 мг/сут) в течение всего курса терапии. Применение препарата железа следует назначать до начала терапии препаратом Эпосан, как можно раньше, за несколько

недель до начала сбора аутологичной крови для создания высоких концентраций железа.

Взрослые пациенты в пред- и послеоперационном периоде, не участвующие в программе заготовки аутологичной крови

Следует использовать подкожный путь введения. Рекомендуемая схема введения дозы – 600 МЕ/кг препарата Эпосан еженедельно в течение трех недель (дни 21, 14 и 7) перед операцией и в день операции.

В случае медицинской необходимости снижения времени до проведения операции менее трех недель, рекомендуется схема введения дозы по 300 МЕ/кг в течение 10 последовательных дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. Доза 300 МЕ/кг/сутки рекомендуется для достижения уровней гемоглобина ≤ 13 г/дл (8,1 ммоль/л). Если уровень гемоглобина достиг 15 г/дл, или выше, введение препарата Эпосан следует остановить и не вводить дополнительные дозы.

Терапия взрослых пациентов находящихся в подготовке к обширной плановым ортопедическим операциям

Следует использовать подкожный путь введения. Рекомендуемая схема введения дозы – 600 МЕ/кг препарата Эпосан еженедельно в течение 3 недель (дни 21, 14 и 7) перед операцией и в день операции (0). В случае медицинской необходимости снижения времени до проведения операции менее трех недель, рекомендуется схема введения дозы по 300 МЕ/кг в течение 10 последовательных дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции. При выполнении оценки геитологических данных, если уровень гемоглобина достиг 15 г/дл, или выше, введение препарата Эпосан следует прекратить и не вводить дополнительные дозы. Лечение дефицита железа необходимо начинать до начала терапии Эпосаном. Кроме того, все пациенты должны получать надлежащие железосодержащие добавки (например, 200 мг перорального элементарного железа) в течение курса терапии Эпосаном. Если возможно, начинать лечение добавлением железосодержащих добавок до терапии Эпосаном, в целях обеспечения надлежащих запасов железа.

Терапия взрослых пациентов с низким или промежуточным 1 уровнем риска МДС

Эпосан следует вводить подкожно. Эпосан следует назначать пациентам с симптоматической терапией (например, при концентрации гемоглобина ≤ 10 г/дл (6,2 ммоль/л)).

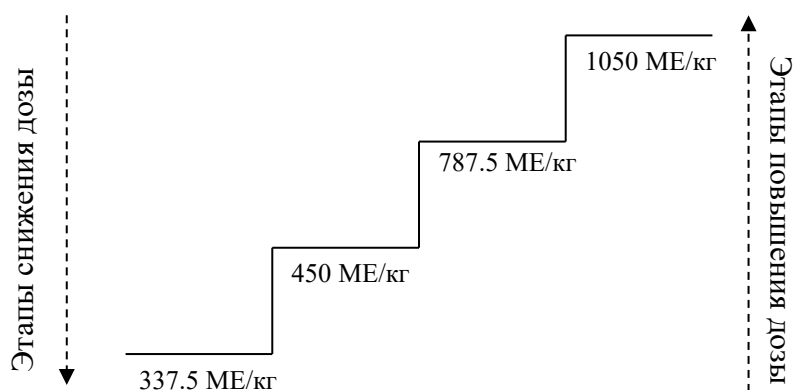
Рекомендуемая начальная доза Эпосаном составляет 450 МЕ/кг (максимальная общая доза составляет 40 000 МЕ). Препарат вводят подкожно 1 раз в неделю с интервалами не менее 5 дней между дозами.

При необходимости следует провести коррекцию дозы с целью поддержания необходимого уровня гемоглобина Hb 10-12г/дл (6,2-7,5 ммоль/л). Рекомендуется оценить исходный эритроидный ответ через 8-12 недель после начала лечения. Повышение и снижение дозы следует

проводить поэтапно по схеме дозирования (см. диаграмму ниже). Следует избегать устойчивого уровня гемоглобина, превышающего 12 г/дл (7,5 ммоль/л).

Повышение дозы: не следует превышать максимальную дозу до 1050 МЕ/кг (суммарная доза 80000 МЕ) в неделю. Если пациент теряет ответ или уровень гемоглобина снижается на 1 г/ дл при уменьшении дозы, то дозу следует увеличить на один шаг по схеме дозирования. Интервал между повышением доз – не менее 4 недель.

Поддержание и снижение дозы: эпоитин альфа следует отменить, когда уровень гемоглобина превысит 12 г/ дл (7,5 ммоль/л). Препарат можно возобновить, как только уровень гемоглобина достигнет значения <11 г/ дл, на том же уровне или снизить на один шаг по схеме дозирования, по решению врача. При быстром повышении уровня гемоглобина (>2 г/ дл в течение 4 недель), дозу следует снизить на один шаг.



Симптомы анемии и последствия могут варьироваться в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний; необходима оценка врачом клинического течения заболевания и состояния пациента.

Метод и путь введения

Внутривенная инъекция: продолжительность инъекции составляет 1-5 минут в зависимости от общего объема дозы. При гемодиализе может применяться болюсная инъекция во время процедуры диализа через удобный венозный порт в диализной линии. Альтернативой может быть инъекция, сделанная в конце процедуры диализа через фистульную иглу, затем вводят 10 мл раствора натрия хлорида 9мг/мл (0,9%) для прочистки иглы и обеспечения удовлетворительного введения препарата в кровотоки.

Пациентам, у которых отмечается гриппоподобный синдром на внутривенное введение препаратов, рекомендуется медленное введение препарата.

Препарат не следует вводить в виде внутривенной инфузии или смешивать его с другими лекарственными средствами.

Подкожная инъекция: не следует превышать максимальный объем инъекции 1 мл на одно место введения. В случае введения больших объемов необходимо выбирать большее количество мест для инъекций.

Инъекции следует производить в конечности или в переднюю брюшную стенку.

Не вводите инъекции самостоятельно, если Вы не обучены делать это Вашим лечащим врачом или медсестрой.

Как самостоятельно сделать инъекцию препарата с помощью предварительно заполненного шприца.

1. Достаньте шприц из холодильника. Раствор необходимо довести до комнатной температуры. Обычно это занимает от 15 до 30 минут.
2. Проверьте шприц на правильность дозировки, срок хранения, отсутствие повреждений, а также прозрачность раствора и отсутствие его замораживания
3. Выберите место инъекции. Подходящими местами для инъекции является верхняя область бедра и передняя брюшная стенка, кроме околопупочной области. Ежедневно чередуйте места инъекций.
4. Вымойте руки. Очистите место инъекции тампоном с антисептиком для его дезинфекции.
5. Удалите упаковку со шприца, держа за корпус шприца и стягивая упаковку без ее перекручивания. Запрещается нажимать на поршень, дотрагиваться до иглы или встряхивать шприц.
6. Сформируйте кожную складку между большим и указательным пальцами руки. Не стягивайте ее.
7. Введите иглу на всю длину.
8. Определите вероятность прокола кровеносного сосуда. Слегка оттяните поршень. Если в шприц поступает кровь, извлеките иглу и попробуйте провести инъекцию в другом месте.
9. Нажимайте на поршень до конца, для инъекции всего раствора. Нажимайте на него без усилия и равномерно, продолжая зажимать кожную складку. Устройство защиты иглы не активируется до введения полной дозы.
10. При максимально возможном продвижении поршня, извлеките иглу и расправьте кожную складку.
11. Отнимите большой палец с поршня. Позвольте игле переместиться до полного ее покрытия защитной насадкой.
12. Прижмите тампон с антисептиком к месту инъекции на несколько секунд после ее завершения.
13. Поместите использованный Вами шприц в безопасный контейнер. Используйте только по одной дозе из каждого шприца. Если после инъекции в шприце остается раствор, все равно необходимо выбросить шприц, а не использовать его повторно.

Данный препарат предназначен только для одноразового применения.

Не встряхивать!

Эпосан нельзя использовать, если:

- нарушена целостность блистера;
- раствор окрашен или в растворе определяются плавающие частицы;

- какое-либо количество жидкости вытекло из шприца или видны остатки внутри запаянного блистера;
- если препарат подвергся случайной заморозке.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Терапевтический диапазон препарата широк.

Симптомы

При передозировке возможно возникновение симптомов, которые отражают крайнюю степень проявления фармакологического действия гликопротеина (повышение концентрации гемоглобина или гематокрита). При исключительно высоких уровнях гемоглобина или гематокрита возможно применение флеботомии.

Лечение

При необходимости назначается симптоматическая терапия.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не применимо

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Во время терапии препаратом Эпосан наиболее часто наблюдается дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии. Необходим мониторинг артериального давления, в частности вначале терапии. Наиболее часто во время клинических исследований встречалась диарея, тошнота, рвота, гипертермия и головная боль. Также отмечены гриппоподобные состояния, особенно в начале лечения.

Заложенность дыхательных путей, которая включает в себя заложенность верхних дыхательных путей, заложенность носа и назофаренгит, сообщалась в исследованиях с удлиненным интервалом дозирования у взрослых пациентов с почечной недостаточностью, еще не находящимся на диализе.

У взрослых пациентов с почечной недостаточностью, не находящихся на диализе, могут наблюдаться застойные явления со стороны верхних дыхательных путей, заложенность носовой полости, назофарингит. Также отмечено увеличение случаев тромбоэмболических сосудистых событий.

Ниже указаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), неизвестной частоты.

Очень часто

- диарея, тошнота, рвота
- лихорадка

Часто

- головная боль
- артериальный, венозный тромбоз²
- гипертензия
- кашель
- сыпь
- артралгия, миалгия, боли в костях, и в конечностях
- озноб
- гриппоподобное состояние
- реакция в месте инъекции
- периферические отеки

Нечасто

- гиперкалиемия¹
- судороги
- застойные явления верхних дыхательных путей
- гиперчувствительность³
- крапивница³

Редко

- порфирия³
- эритропоэтиновая антителоопосредованная парциальная красноклеточная аплазия³, тромбоцитопения¹
- анафилактическая реакция³
- положительные анти-эритропоэтиновые антитела

Очень редко

- тромбоцитемия¹

Неизвестно

- гипертонический криз³
- ангионевротический отек³, крапивница⁴
- неэффективность терапии⁴

¹ Часто при диализе

² Включая артериальные и венозные, со смертельным/несмертельным исходами, таких как тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, тромбоз сетчатки, артериальный тромбоз (включая инфаркт миокарда), инсульт (в том числе церебральный инфаркт/кровоизлияние в мозг), транзиторные ишемические атаки и тромбоз шунта (включая оборудование для диализа) и тромбоз в пределах артериовенозных шунтирования аневризм

³ Относится к подразделам, указанным ниже и/или в разделе «Особые указания»

Описание отдельных побочных реакций

Отмечены случаи аллергических реакций в виде сыпи (включая крапивницу), анафилактических реакций, ангионевротического отека.

Также во время лечения у пациентов с ранее нормальным или низким артериальным давлением был отмечен гипертонический криз с энцефалопатией и судорогами, требовавших консультации врача и интенсивной медицинской помощи. Особое внимание следует обратить на внезапные выраженные мигреноподобные головные боли, как возможный сигнал предупреждения (смотри раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»).

Лечение препаратом Эпосан пациентов с исходным уровнем гемоглобина >13 г/дл может быть связано с повышенным риском послеоперационных тромботических/сосудистых явлений, что нельзя исключить.

Эритропоэтиновая антителоопосредованная парциальная красноклеточная аплазия отмечена очень редко (в <1/10 000 случаев в год) среди пациентов от нескольких месяцев до нескольких лет лечения эпоэтин альфа.

Были получены сообщения о развитии серьезных жизнеугрожающих кожных реакций, иногда с летальным исходом, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, во взаимосвязи с применением с эпоэтинами (см. раздел «Необходимые меры предосторожности при применении»).

Детская популяция с хронической почечной недостаточностью, находящаяся на гемодиализе

Опыт исследования больных детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, ограничен.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

1 шприц-тюбик содержит

активное вещество - эпоэтин зета (эритропоэтин человека рекомбинантный) – 1000 МЕ (7.68 мкг), 2000 МЕ (15.36 мкг), 4000 МЕ (30.72 мкг), 6000 МЕ (46.08 мкг), 10000 МЕ (76.80 мкг), 40000 МЕ (307.20 мкг),

вспомогательные вещества: полисорбат 20, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата дигидрат, кальция хлорида дигидрат, глицин, лейцин, изолейцин, треонин, кислота глютаминовая, фенилаланин, натрия хлорид, натрия гидроксид 0.1 М, кислота хлороводородная 0.1 М, вода для инъекций.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачный бесцветный раствор

Форма выпуска и упаковка

По 0.3 мл, 0.4 мл, 0.6 мл или 1.0 мл раствора в стеклянном шприце типа I, с фиксированной стальной иглой, закрытой резиновым колпачком, с ограничителем хода поршня шприца из бромбутиловой резины с ПТФЭ покрытием.

По 1 шприцу помещают в контурную ячейковую упаковку из термофольги.

Для дозировок 1000 МЕ/0.3 мл; 2000 МЕ/0.6 мл; 4000 МЕ/0.4 мл; 6000 МЕ/0.6 мл; 10 000 МЕ/ 1 мл по 1 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Для дозировки 40 000 МЕ/1 мл по 1 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

30 месяцев

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

При температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Rovi Pharma Industrial Services, S.A., Мадрид , Испания

По контракту STADA Arzneimittel AG, Германия

Julian Camarillo 35

28037 Madrid

Spain

Тел: +34 91 375 62 30

Факс: +34 91 375 63 51

Email: seleccion@rovi.es

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты phv@santo.kz; infomed@santo.kz