

## **Состав**

*действующее вещество:* Epoetin alfa;

1 мл раствора содержит рекомбинантного эритропоэтина человека 4000 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.

## **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%.

## **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 elective 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 6мг/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 удается 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 мигренеподобной 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 В12, 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 трансферинем 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 В12, 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

достижение 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.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

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

## **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.

## **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 B12, 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 В12-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 В12-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 гемоглобину 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.

Состояние пациентов следует тщательно контролировать для обеспечения того, что самая низкая утвержденная 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 элективной 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 мигренеподобной 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 интенсивного терапии, наблюдались у пациентов с нормальным или низким АД в начале лечения. Следует обращать особое внимание на появление внезапного мигренеподобной стреляющей головной боли, который может быть сигналом тревоги (см. раздел «Особенности применения»).

Очень редко (<10000 случаев на пациенто-год) сообщалось о случаях антиилопосредо-ванной 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.

### **Упаковка**

По 5 предварительно наполненных шприцев в блистере. По 1 блистеру в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «ФЗ «БИОФАРМА».

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

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).