

УТВЕРЖДЕНО
Приказом Министерства
здравоохранения Украины
от _____ № _____
Сертификат государственной
регистрации
№ _____ от _____ 20__ г.

ИНСТРУКЦИЯ
для применения медицинского иммунобиологического препарата
Эпобиокрин®
Eprobioocrinum®

Общая характеристика:

Международное непатентованное название: Epoetin alfa;

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная жидкость, содержит рекомбинантный эритропоэтин человека.

Качественный и количественный состав

Действующие вещества: рекомбинантный эритропоэтин человека 1000 или 2000, или 4000, или 10 000 МЕ;

Вспомогательные вещества: альбумин в пересчете на сухой альбумин (стабилизатор) – 2.50 мг, натрия цитрат – 5,80 мг, натрия хлорид – 5,84 мг, кислота лимонная – 0,057 мг, вода для инъекций - 1 мл.

Форма выпуска. Раствор для инъекций.

Код АТС. В03Х А01. Эритропоэтин.

Иммунологические и биологические свойства. Рекомбинантный эритропоэтин человека по биологической и иммунологической активности соответствует эритропоэтину человека (ЭПО) - естественному гликопротеиновому гормону, стимулирующему эритропоэз. В норме у здорового человека ЭПО синтезируется почками (90 %) и купферовскими клетками печени (10 %). Уровень его синтеза определяется уровнем насыщенности крови кислородом. ЭПО стимулирует пролиферацию и дифференциацию эритроидных клеток в зрелые эритроциты. Его действие проявляется на ранних стадиях эритропоэза на уровне бурстобразующих эритроидных единиц и колониеобразующих эритроидных единиц, далее - на уровне проэритробласта, эритробласта и ретикулоцита (чувствительность этих клеток к ЭПО пропорциональна степени их зрелости). ЭПО нормализует уровень гемоглобина и гематокрита и устраняет симптомы, связанные с анемией.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика. При внутривенном введении препарата период полувыведения у лиц с нормальной функцией почек составляет около 4 часов; у пациентов с нарушением функции почек – около 5 часов.

При подкожном введении концентрация препарата в крови нарастает медленно и достигает максимума в период от 12 до 18 часов после введения. Время полувыведения составляет 24 часа. Препарат не обладает кумулятивными свойствами.

Показания к применению:

- анемия у больных с уремической стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), получающих терапию хроническим гемодиализом (ХГ) и постоянным амбулаторным перитонеальным гемодиализом (ПАПД);
- анемия у беременных (третий триместр беременности) и у рожениц со сниженным уровнем гемоглобина и гематокрита;
- ранняя анемия у новорожденных недоношенных детей;
- поздняя анемия у новорожденных с гемолитической болезнью, перенесших внутриутробное переливание эритроцитарной массы или постнатальные заменимые и дробные переливания крови, характеризующиеся неадекватно низкой (относительно степени анемии) продукцией эритропоэтина;
- стимуляция эритропоэза при поздней гипорегенеративной анемии у новорожденных с гемолитической болезнью;
- анемия, вызванная дефицитом эритропоэтина у больных с ХПН;
- анемии, связанные с химио- и радиотерапией опухолей;
- анемии у ВИЧ- пациентов, вызванные применением Зидовудина;
- ЭПОзависимые анемии (немиелоидные опухоли, ревматоидный артрит и др.);
- для уменьшения объемов переливаемой крови при значительных хирургических вмешательствах и острых кровопотерях.

Способ применения и дозы

Препарат вводят подкожно или внутривенно. Продолжительность внутривенной инъекции 1 - 2 мин.

Для инфузий препарат не используют.

Анемия у больных с уремической стадией ХПН. Больным, находящимся на гемодиализе (ГД), препарат вводят подкожно или внутривенно в дозе 200 МЕ/кг/нед после сеанса гемодиализа. Рекомендуется недельную дозу (200 МЕ/кг/нед) разделить на 3 введения на протяжении недели (после каждого сеанса гемодиализа). Максимальная доза не должна превышать 200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Подкожно препарат вводят в дозе 100 МЕ/кг 1 раз в неделю.

Больным, находящимся на ПАПД, препарат вводят подкожно в дозе 75 МЕ/кг 1 раз в неделю. Курс лечения составляет 8 недель.

Внутривенное введение Эпобиокрина® позволяет достичь максимальной концентрации препарата в крови на протяжении первого часа, с его снижением к базовому уровню к концу первых суток после введения. Подкожное введение Эпобиокрина® позволяет независимо от вида диализа, достичь максимальной концентрации препарата в крови на протяжении 8 - 24 часов (с её снижением к базовому уровню к концу вторых суток после введения).

Подкожный способ применения Эпобиокрина® целесообразен для плановой терапии больных, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе, поскольку он требует меньшей стартовой дозы.

Анемии у беременных и рожениц. Беременным (третий триместр беременности) и роженицам с анемией препарат вводят подкожно в дозе 450 МЕ/кг/нед (вводят на протяжении шести дней) в комплексе с адекватным насыщением организма железом в сочетании с витаминами группы В (В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислотой). В первый день препарат вводят в дозе 150 МЕ/кг, следующие пять инъекций проводят в дозе 60 МЕ/кг.

В случае резистентности к проведенной терапии необходимо проводить своевременное выявление факторов, ингибирующих эритропоэз, таких как дефицит железа, скрытая инфекция, гипопропротеинемия и, по возможности, их коррекцию.

Анемии у новорожденных детей. Для профилактики и лечения ранней анемии у новорожденных недоношенных детей, лечения поздней анемии у новорожденных с гемолитической болезнью, перенесших внутриутробное переливание эритроцитарной массы или постнатальные заменимые

и дробные переливания крови, характеризующиеся неадекватно низкой (относительно степени анемии) продукцией эритропоэтина; для стимуляции эритропоэза при поздней гипорегенеративной анемии у новорожденных детей с гемолитической болезнью препарат вводят подкожно в дозе 200 МЕ/кг три раза в неделю. Курс лечения составляет 10 инъекций. В комплексе с терапией Эпобиокрином[®] назначают препараты железа 2 - 3 мг/кг в сутки (по элементарному железу), фолиевую кислоту - 50 мкг в сутки и витамин Е - 5 мг в сутки.

Анемии у больных с ХПН. Начальная доза Эпобиокрина[®] составляет 30 - 75 МЕ/кг 3 раза в неделю. Период коррекции длится до момента достижения оптимального уровня гемоглобина (110 - 125 г/л), гематокрита (30 - 35 %). Эти показатели необходимо контролировать еженедельно.

Возможны следующие ситуации:

- 1) Гематокрит повышается от 0,5 % до 2,0 % в неделю. В таком случае дозу не изменяют до достижения оптимальных показателей.
- 2) Сниженный ответ на ЭПО (скорость прироста гематокрита менее 0,5 % в неделю). Необходимо повысить разовую дозу на 25 МЕ/кг. Максимальная доза - 300 МЕ/кг три раза в неделю.
- 3) Повышенный ответ на ЭПО (скорость прироста гематокрита более 2,0 % за 2 недели). Необходимо снизить разовую дозу препарата в 1,5 раза.
- 4) Гематокрит остается низким или снижается. Необходимо проанализировать причины резистентности.

Эффективность лечения зависит от правильно подобранной индивидуальной схемы лечения.

Период поддерживающей терапии. Предшествующая доза коррекционного периода снижается на 25 - 30 % и поддерживается на таком уровне, чтобы показатели гематокрита находились в диапазоне 30 - 35 %, а концентрация гемоглобина составляла 110 - 125 г/л. Как правило, поддерживающая доза составляет 50 - 60 МЕ/кг три раза в неделю. Для терапии в поддерживающем периоде рекомендуется подкожный способ введения (как наиболее экономичный и безопасный).

Анемии у пациентов после химио- и радиотерапии опухолей. Перед началом лечения рекомендуется провести определение уровня эндогенного эритропоэтина. При концентрации ЭПО менее 200 МЕ/мл начальная доза составляет 150 МЕ/кг. При отсутствии ответа возможно увеличение дозы до 300 МЕ/кг через 8 недель от начала лечения. Дальнейшее увеличение дозы представляется нецелесообразным. Не рекомендуется назначать Эпобиокрин[®] пациентам с содержанием эндогенного эритропоэтина в сыворотке выше 200 МЕ/мл.

Анемии у ВИЧ- пациентов, вызванные применением Зидовудина. Введение Эпобиокрина[®] в дозе 100 МЕ/кг 3 раза в неделю является эффективным у ВИЧ-пациентов, получающих терапию Зидовудином, при условии, что уровень сывороточного эндогенного эритропоэтина пациента менее 500 МЕ/мл, а доза Зидовудина составляет менее 4200 мг/неделю.

Хирургия. Подготовка к обширным хирургическим вмешательствам. Эпобиокрин[®] применяют в дозе 100 - 300 МЕ/кг через день, за 10 дней до хирургического вмешательства и в течение 4 - 6 дней после операции.

Системные заболевания. Ревматоидный артрит. Начальная доза Эпобиокрина[®] составляет 50 - 75 МЕ/кг 3 раза в неделю. При отсутствии ответа через 4 недели лечения рекомендуется повысить дозу до 150 - 200 МЕ/кг 3 раза в неделю. Дальнейшее увеличение дозы представляется нецелесообразным.

После достижения оптимальных уровней гематокрита и гемоглобина, дозы и кратность введения Эпобиокрина[®] должны подбираться индивидуально для каждого больного.

При лечении Эпобиокрином[®] необходимо помнить, что дозу следует увеличивать не чаще одного раза в месяц. Нормальный уровень ответа – прирост гематокрита от 0,5 до 2,0 % за 2 недели. При скорости прироста гематокрита более 2 % за 2 недели дозу следует уменьшить в 1,5 раза.

Замена других эритропоэтинов на Эпобиокрин[®]

Исходя из возможного более выраженного эффекта Эпобиокрина[®], его доза не должна превышать дозу рекомбинантного эритропоэтина, который использовался в предшествующем курсе лечения. В течение первых двух недель дозу не изменяют, оценивая соотношение доза – ответ. После этого доза может быть уменьшена или увеличена по вышеуказанной схеме.

Побочное действие

Гриппоподобный синдром. Возможны головокружения, сонливость, лихорадочное состояние, головная боль, боли в суставах и мышцах (преимущественно в начале лечения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны дозозависимое повышение АД; ухудшение течения имеющейся артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с хронической почечной недостаточностью); в отдельных случаях - гипертонические кризы, злокачественная артериальная гипертензия с симптомами энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и симптомами генерализованных тонико-клонических судорог.

Со стороны системы кроветворения: редко - тромбоцитоз.

Со стороны системы свертывания крови: в отдельных случаях - тромбозы шунта у пациентов со склонностью к гипотензии (находящихся на гемодиализе) или при наличии у них стенозов, аневризм.

Со стороны мочевыделительной системы: возможны гиперкалиемия, гиперфосфатемия, повышение концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты в плазме крови (у пациентов с хронической почечной недостаточностью).

Аллергические реакции: в отдельных случаях – слабо или умеренно выражены кожная сыпь, экзема, крапивница, зуд, отек Квинке. Редко возникают анафилактические реакции: потенциально серьезные осложнения, связанные с нарушением дыхания или со снижением АД, иммунные реакции (имеет минимальную способность индуцировать образование антител).

Местные реакции: гиперемия кожных покровов, чувство жжения, слабая или умеренная болезненность в месте введения (чаще возникают при подкожном введении).

Противопоказания

Неконтролируемая артериальная гипертензия. Повышенная чувствительность к эпоэтину альфа.

Также применение препарата противопоказано:

- перед проведением обширной хирургической операции не в рамках преддепозитной программы с использованием аутологичной крови;
- при тяжелой патологии сосудов (в т.ч. коронарных, сонных, церебральных, периферических);
- при недавно перенесенном инфаркте миокарда, остром нарушении мозгового кровообращения.

Особенности применения

Препарат нельзя использовать при нарушении целостности, маркировки, физических свойств, срока хранения.

Препарат с осторожностью применяют у пациентов с судорожными реакциями в анамнезе; пациентов с повышенным риском развития тромбоза или других сосудистых осложнений. Требуется тщательный медицинский контроль.

С осторожностью применяют при подагре.

До начала применения следует убедиться, что пациенты с артериальной гипертензией получают эффективную антигипертензивную терапию.

Во время применения препарата необходимо контролировать уровень АД, обращая внимание на возникновение или усиление необычных головных болей. При этом может потребоваться коррекция проводимой терапии или назначение антигипертензивных средств. Если несмотря на адекватную терапию, АД не снижается, Эпобиокрин[®] следует отменить.

До начала применения Эпобиокрина[®] следует оценить состояние депо железа в организме. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью, у онкологических и ВИЧ-инфицированных больных уровень ферритина в плазме крови уменьшается одновременно с

увеличением гематокрита. Уровень ферритина необходимо определять в течение всего курса лечения. Если он составляет менее 100 нг/мл, рекомендуется заместительная терапия препаратами железа. Пациенты, сдающие аутологичную кровь и находящиеся в пред- или послеоперационном периоде, также должны получать дополнительно адекватное количество железа.

В период применения следует контролировать уровень гемоглобина, по крайней мере, 1 раз в неделю до достижения стабильного уровня, затем реже. В пред- и послеоперационном периоде уровень гемоглобина следует проверять чаще, если исходный уровень составлял менее 14 г/дл. Следует также регулярно контролировать уровень гематокрита. В течение первых 8 недель терапии следует регулярно контролировать количество тромбоцитов, т.к. Эпобиокрин® может вызывать умеренное дозозависимое увеличение их числа (которое приходит к норме самостоятельно в течение курса терапии); тромбоцитоз развивается редко.

Следует учитывать, что предоперационное повышение уровня гемоглобина может служить предрасполагающим фактором к развитию тромботических осложнений. Перед проведением планового хирургического вмешательства пациенты должны получать адекватную профилактическую антитромботическую терапию.

В пред- и послеоперационном периоде не рекомендуется применять Эпобиокрин® при исходном уровне гемоглобина более 15 г/дл.

С осторожностью следует применять для пациентов с порфирией. При хронической почечной недостаточности на фоне терапии Эпобиокрином® возможно обострение порфирии.

Коррекция анемии может сопровождаться улучшением аппетита и увеличением всасывания калия и белков. Следует иметь ввиду возможную необходимость периодической коррекции параметров диализа для поддержания уровня мочевины, креатинина и калия в пределах нормы. У пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови. Применение Эпобиокрина® преддиализными пациентами не ускоряет прогрессирования почечной недостаточности.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, на фоне терапии Эпобиокрином®, как правило, требуется увеличение дозы гепарина во время диализа (из-за повышения гематокрита). При неадекватной дозе гепарина возможна окклюзия диализной системы.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью и клинически выраженной ИБС или застойной сердечной недостаточностью поддерживающая концентрация гемоглобина не должна превышать верхний предел оптимальной рекомендованной концентрации (не более 10 - 12 г/дл у взрослых).

При применении для пациентов с нарушениями функции печени возможно замедление биотрансформации Эпобиокрина® и выраженное усиление эритропоэза. Безопасность применения Эпобиокрина® у этой категории пациентов не установлена.

Нельзя полностью исключить возможность влияния Эпобиокрина® на рост некоторых типов опухолей, особенно на злокачественные новообразования костного мозга.

Следует соблюдать все специальные предупреждения и меры предосторожности, связанные с программой сбора аутологичной крови (это распространяется на всех пациентов, получающих Эпобиокрин®).

Терапевтическая эффективность Эпобиокрина® может уменьшиться при дефиците железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, интоксикации алюминием, интеркуррентных заболеваниях, скрытом кровотечении, гемолизе, фиброзе костного мозга.

Применение во время беременности и кормления грудью. Безопасность применения Эпобиокрина® при беременности и в период лактации не установлена.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Действие Эпобиокрина® может усиливаться при одновременном введении препаратов крови.

При одновременном применении Эпобиокрина® с циклоспорином возможно снижение концентрации последнего в плазме из-за увеличения степени его связывания с эритроцитами

(при применении данной комбинации необходимо контролировать концентрацию циклоспорина в плазме и, при необходимости, увеличить его дозу).

Несовместимость. Эпобиокрин® нельзя смешивать с растворами других лекарственных средств.

Передозировка. Возможна при неправильно подобранной индивидуальной схеме лечения. О симптомах передозирования, мерах их предупреждения и устранения см. в разделах: «Побочное действие» и «Особенности применения».

Влияние на способность управления автотранспортом. На способность управления автотранспортом не влияет.

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

Не замораживать. Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 2 года.

Условия отпуска. По рецепту.

Упаковка. По 1000 МЕ в ампулах или флаконах. По 5 или 10 ампул или флаконов в коробке.

По 2000 МЕ, 4000 МЕ, 10 000 МЕ в ампулах или флаконах. По 5, 6 или 10 ампул или флаконов в коробке.

По 1000 МЕ, 2000 МЕ, 4000 МЕ, 10 000 МЕ в шприцах. По 5 шприцов в коробке.

Производитель. ЧАО «БИОФАРМА».

Адрес. Украина, 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 9, тел. (044) 275-16-04, (044) 275-91-50, (044) 521-15-39.

В случае возникновения побочной реакции (осложнения) при применении МИБП необходимо отправить срочное сообщение в:

Управление лекарственных средств и медицинской продукции МЗ Украины (01021, г. Киев, ул. Грушевского, 7, тел. (044) 253-61-94); Государственное предприятие «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины» (03151, г. Киев, ул. Ушинского, 40, тел. (044) 393-75-86) и по адресу предприятия-производителя.