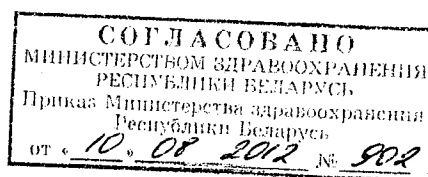


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



КАСН 8 31.07.12

## ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)  
по применению лекарственного средства  
**ЭПОЦИМ**

**Торговое название:** Эпоцим.

**Международное непатентованное название:** эритропоэтин, erythropoietin.

**Описание:** прозрачный бесцветный раствор.

**Состав:**

Дозировка 2000 МЕ/мл – 1 мл раствора содержит *активное вещество*: рекомбинантный человеческий эритропоэтин типа альфа – 2000 МЕ; *вспомогательные вещества*: человеческий сывороточный альбумин, натрия цитрат, натрия хлорид, лимонная кислота, полисорбат 20, вода для инъекций.

Дозировка 4000 МЕ/мл – 1 мл раствора содержит *активное вещество*: рекомбинантный человеческий эритропоэтин типа альфа – 4000 МЕ; *вспомогательные вещества*: человеческий сывороточный альбумин, натрия цитрат, натрия хлорид, лимонная кислота, полисорбат 20, вода для инъекций.

Дозировка 10000 МЕ/мл – 1 мл раствора содержит *активное вещество*: рекомбинантный человеческий эритропоэтин типа альфа – 10000 МЕ; *вспомогательные вещества*: человеческий сывороточный альбумин, натрия цитрат, натрия хлорид, лимонная кислота, полисорбат 20, вода для инъекций.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций.

**Фармакотерапевтическая группа:** Стимуляторы гемопоэза.

**Код АТХ:** B03XA01

**Фармакологические свойства:**

*Фармакодинамика.* Эритропоэтин – гликопротеин, секретируемый почками, стимулирует деление и дифференцировку эритроцитов в костном мозге.

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) содержит 165 аминокислот. Молекулярный вес данного соединения, полученного методом генной инженерии, равен 34000 Да. РчЭПО вырабатывается клетками млекопитающих, в которые трансфицирован ген человеческого эритропоэтина. Препарат содержит последовательность аминокислот идентичную последовательности Эритропоэтина человека.

После синтеза в почке и выделения в кровоток Эритропоэтин оказывает гормональное действие на костный мозг, стимулируя развитие эритроидных клеток-предшественников, а также их дифференциацию. На стадии созревания происходит одновременное увеличение уровня гемоглобина и процесса созревания эритробластов, а также увеличение количества ретикулоцитов, являющихся прямыми предшественниками эритроцитов. На клеточном уровне препарат действует в качестве полипептидного гормона, действующего на рецепторы эритроидных клеток-предшественников. Кроме того, препарат может также действовать в качестве вторичного мессенджера и осуществлять интернализацию. Эритропоэтин может значительно увеличивать концентрацию внутриклеточного кальция.

#### Пациенты с хронической почечной недостаточностью.

Уровень насыщения клеток кислородом в норме регулирует эндогенную концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови. Гипоксия и анемия в целом увеличивают синтез эритропоэтина, который в свою очередь стимулирует эритропоэз. У здоровых людей концентрация эритропоэтина в плазме крови колеблется в диапазоне 0,01 – 0,03 Ед/мл, и может увеличиваться в 1000 раз при гипоксии или анемии. Напротив, у больных с хронической почечной недостаточностью синтез эритропоэтина снижен. У таких пациентов дефицит эритропоэтина является первичной причиной развития анемии. Хроническая почечная недостаточность – это клиническая картина, при которой отмечают прогрессирующее и обычно необратимое снижение функции почек. У пациентов с почечной дисфункцией могут развиваться осложнения, включая анемию, однако в данном случае не обязательно применять диализ. Пациенты с конечной стадией заболевания почек – это пациенты с хронической почечной недостаточностью, которым для выживания необходим регулярный диализ или трансплантация почки. Доказано, что эритропоэтин стимулирует эритропоэз у больных с анемией и хронической почечной недостаточностью, включая как пациентов на диализе, так и у тех которым не требуется регулярный диализ. Первым признаком ответа на введение эритропоэтина 3 раза в неделю является увеличение количества ретикулоцитов в течение 10 дней с последующим увеличением количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, обычно в течение 2-6 недель.

#### Пациенты с ВИЧ-инфекцией.

Ответ на введение эритропоэтина у пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на лечении зидовудином, зависит от эндогенной концентрации эритропоэтина в сыворотке крови. До начала лечения необходимо оценить эндогенную концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови, так как существуют данные о том, что пациенты с эндогенной концентрацией эритропоэтина превышающей 500 МЕ/мл не отвечают на лечение.

#### Онкологические пациенты.

Анемия у онкологических пациентов может быть связана с основным заболеванием или развиваться под воздействием введения химиотерапевтических препаратов. До начала лечения необходимо оценить эндогенную концентрацию эритропоэтина в сыворотке крови, так как существуют данные о том, что пациенты с эндогенной концентрацией эритропоэтина превышающей 200 МЕ/мл не отвечают на лечение.

#### Фармакокинетика.

#### Внутривенное введение.

В исследованиях на пациентах после многократного внутривенного введения эритропоэтина было установлено, что период полувыведения у добровольцев составляет около 4 часов, а у пациентов с хронической почечной недостаточностью – незначительно длиннее – около 5 часов. У детей период полувыведения эритропоэтина составляет 6 часов.

#### Подкожное введение.

При подкожном введении концентрация в сыворотке крови значительно ниже, чем при внутривенном введении. Концентрация в крови нарастает медленно и достигает максимума в течение 12-18 часов после введения. Достижимая максимальная концентрация значительно ниже, чем при внутривенном введении. Биодоступность эритропоэтина при подкожном введении составляет 25-40 %.

#### **Показания к применению:**

##### *Лечение анемии, вызванной хронической почечной недостаточностью.*

Эпоцим применяют для лечения анемии, вызванной хронической почечной недостаточностью, включая пациентов находящихся на диализе и пациентов на преддиализе. Лекарственное средство предназначено для увеличения или поддержания уровня эритроцитов в крови, которое оценивают по уровню гематокрита или гемоглобина. Лекарственное средство также применяют для снижения количества гемотрансфузий крови у таких пациентов.

Перед началом лечения необходимо оценить запасы железа пациента, включая насыщение трансферрина и ферритина, которые должны быть не менее 20 % и 100 нг/мл, соответственно. В течение курса лечения необходимо тщательно контролировать и наблюдать за артериальным давлением. Для назначения курса лечения пациентам с гематокритом менее 30 % необходимо провести консилиум.

##### *Лечение анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на курсе лечения зидовудином.*

Для лечения этой группы пациентов Эпоцим применяют для повышения или поддержания количества эритроцитов в крови, после оценки гематокрита или концентрации гемоглобина. Лекарственное средство также применяют для снижения количества гемотрансфузий у таких пациентов.

##### *Лечение онкологических пациентов, получающих химиотерапию.*

Эпоцим применяют для лечения анемии у пациентов с немиелоидными опухолями. В данном случае анемия связана с воздействием химиотерапии, которую проводят в течение 2 месяцев и более. Целью данного лечения является увеличение или сохранение количества эритроцитов в крови, которое оценивается по гематокриту или концентрации гемоглобина, таким образом, уменьшая количество гемотрансфузий у этих пациентов.

#### **Противопоказания:**

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- гиперчувствительность к альбумину человека;
- беременность и период лактации;
- парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином;

- невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии;
- порфирия;
- подкожные инфекции у больных с хронической почечной недостаточностью (повышенный риск развития парциальной красноклеточной аплазии (эритробластопении)).

Стимуляторы эритропоэза не должны назначаться пациентам, которые получают гормональную терапию, биологические препараты либо лучевую терапию в том случае, если миелосупрессия не обусловлена одновременным проведением химиотерапии.

#### **Способ применения и дозы:**

##### *Способ приготовления:*

1. Не встряхивать. Встряхивание может привести к денатурации гликопротеина и потере биологической активности.
2. Готовые лекарственные формы для парентерального введения необходимо оценивать визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета.
3. В асептических условиях прикрепить стерильную иголку к стерильному шприцу. Вскрыть флакон с Эпоцимом и протереть резиновую пробку дезинфицирующим средством. Вставить иголку во флакон и набрать в шприц соответствующий объем раствора.
4. Не разбавлять раствор в других контейнерах, не вводить одновременно с растворами других препаратов.

#### **Лечение анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью.**

**Начальная доза:** Внутривенное введение: 40 МЕ/кг 3 раза в неделю. Доказано, что такие дозы эффективно и безопасно увеличивают уровень гематокрита, а также снижают необходимость трансфузии. При достижении оптимального уровня (36%) гематокрита, необходимо снизить дозу Эпоцима.

Эпоцим можно вводить подкожно или внутривенно. Пациентам, находящимся на диализе, препарат можно вводить внутривенно болюсно. Несмотря на то, что введение препарата не должно зависеть от процедуры диализа, лекарственное средство можно вводить после окончания диализа.

**Корректировка дозы.** После лечения Эпоцимом необходимо выждать период от 2 до 4 недель для созревания эритроидных клеток-предшественников и их высвобождения в кровотока, после чего происходит увеличение гематокрита.

Корректировку следует проводить не чаще 1 раза в месяц. Более частые корректировки разрешены по клиническим показаниям.

- При достижении гематокрита уровня 36 % необходимо снизить дозу для поддержания гематокрита в оптимальном диапазоне. В противном случае необходимо приостановить лечение до тех пор, пока гематокрит не достигнет заданных значений.

- Если значение гематокрита увеличивается более чем на 4 единицы за 2-х недельный период необходимо снизить дозу. В таком случае необходимо контролировать уровень гематокрита 2 раза в неделю в течение 2-6 недель до начала введения поддерживающей дозы.

•Если через 8 недель гематокрит не увеличивается на 5-6 единиц, то необходимо увеличить дозу и провести повторную оценку через 2-4 недели. Дозу можно увеличить повторно через 4-6 недель.

Поддерживающая доза. Несмотря на то, что поддерживающую дозу необходимо устанавливать индивидуально, средняя поддерживающая доза может составлять 60 МЕ/кг 3 раза в неделю для пациента на диализе.

Частичный или замедленный ответ. Приблизительно 95 % пациентов с хронической почечной недостаточностью, прошедших лечение Эпоцимом, ответили на курс лечения. В случае если пациент не отвечает на лечение, то необходимо оценить запасы железа, а также учесть любую возможную этиологию анемии.

#### **Профилактика и лечение у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящиеся на курсе лечения зидовудином.**

До начала лечения рекомендовано оценить уровень эндогенного сывороточного эритропоэтина, так как существуют данные о том, что пациенты с уровнем эндогенного сывороточного эритропоэтина более 500 мМЕ/мл не отвечают на данный курс лечения.

Начальная доза составляет 100 МЕ/кг три раза в неделю в течение 8 недель при условии, что уровень эндогенного эритропоэтина – менее 500 мМЕ/мл, а доза зидовудина – менее 4200 мг в неделю.

Увеличение дозы. При отсутствии удовлетворительного ответа, т.е. снижение количества трансфузий или увеличение гематокрита через 8 недель, можно увеличить дозу на 50 или 100 МЕ/кг 3 раза в неделю до проведения повторной оценки через 4-8 недель.

При необходимости дозу можно увеличивать с 50-100 МЕ/кг до 300 МЕ/кг. Более высокие дозы не рекомендованы.

Поддерживающая доза. После достижения требуемого уровня, необходимо поддерживать дозу на основании таких факторов как: лечение зидовудином и наличие случаев интеркуррентных заболеваний.

#### **Онкологические больные, получающие химиотерапию.**

До начала лечения необходимо оценить уровень эндогенного сывороточного эритропоэтина, так как существуют данные о том, что пациенты с уровнем эндогенного сывороточного эритропоэтина более 200 мМЕ/мл не отвечают на данный курс лечения.

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза — 150 МЕ/кг 3 раза в неделю.

Корректировка дозы. При отсутствии удовлетворительного ответа, т.е. сохранение необходимости проведения гемотрансфузии или отсутствие увеличения гематокрита через 8 недель лечения, можно увеличить дозу на 50 или 100 МЕ/кг 3 раза в неделю. Повторную оценку ответа следует провести через 4-8 недель.

При необходимости дозу можно увеличивать с 50-100 МЕ/кг до 300 МЕ/кг. Более высокие дозы не рекомендованы.

#### **Общие рекомендации.**

Если целевая концентрация гемоглобина превышает 130 г/л, то при достижении 120 г/л необходимо прекратить введение дозы. После повторного начала лечения дозу необходимо снизить на 25 %, а затем провести корректировку для поддержания целевой концентрации гемоглобина.

При прекращении лечения, целевая концентрация гемоглобина снижается приблизительно на 5 г/л в неделю.

### **Передозировка.**

Не установлено безопасной дозы Эпоцима. Введение эритропоэтина в дозах 1500 МЕ/кг 3 раза в неделю не оказывало никакого прямого токсического эффекта. При отсутствии тщательного контроля над уровнем гематокрита и неправильной корректировки доз такой курс лечения может привести к полицитемии.

### **Побочное действие:**

#### Пациенты с хронической почечной недостаточностью

В целом лекарственное средство Эпоцим обладает хорошей переносимостью. Установленные побочные явления чаще всего являются осложнениями хронической почечной недостаточности, и не обязательно связаны с применением Эпоцима. У пациентов с хронической почечной недостаточностью имеются сообщения о следующих побочных реакциях, которые встречались более чем у 5 % пролеченных пациентов: гипертензия, судороги, тромбоз, головная боль, увеличение частоты сердечных сокращений, тошнота, рвота и гиперкалиемия.

- Гипертензия. В клинических испытаниях было установлено увеличение кровяного артериального давления (чаще всего в течение первых 90 дней терапии). Результаты клинического испытания Эпоцима показали, что у пациентов, находящихся на диализе, при более высокой скорости подъема гематокрита (больше чем на 4 единицы) отмечалось больше случаев артериальной гипертензии. Однако в двойном слепом клиническом испытании эритропоэтина частота случаев гипертензии была одинакова в обеих группах (контрольной и основной).
- Судороги. В клинических испытаниях сообщалось о случаях судорог у пациентов на диализе при применении эритропоэтина, частота которых составила 5 %. Несмотря на то, что такая частота является относительно невысокой, считается, что риск развития судорог наиболее высок в первые 90 дней лечения.
- Тромбоз. Во время гемодиализа для профилактики тромбоза искусственной почки у пациентов, находящихся на курсе лечения Эпоцимом, может потребоваться увеличение доз антикоагулянтов.

Не установлено взаимосвязи между увеличением гематокрита и скоростью развития тромбоза, включая тромбоз и острые сосудистые расстройства. Тромбоз сосудов составляет 0,25 явлений на пациентов-год, что не превышает частоты встречаемости у нелеченных пациентов, находящихся только на диализе.

У 125000 пациентов, пролеченных эритропоэтином, отмечали редкие случаи тромбоэмболии легочной артерии, легочной микрососудистой тромбоз, мигрирующий тромбоз и тромбоз сетчатки. Суммарная частота составила 0,0001 случаев на пациентов/год.

- Аллергические реакции. Не выявлено случаев серьезных аллергических или анафилактических реакций и, связанных с применением Эпоцима.

#### **ВИЧ-инфицированные пациенты, находящиеся на курсе лечения зидовудином.**

Побочные реакции, о которых сообщалось в клинических испытаниях, включая на ВИЧ-инфицированных пациентах, были связаны с прогрессированием заболевания. С частотой более 10 % встречались следующие побочные реакции: лихорадка, головная боль, диарея, кашель, тошнота и головокружение.

Лечение не было связано с повышением частоты оппортунистических инфекций или более высокой смертностью. Судороги у пациентов с ВИЧ-инфекцией были связаны с менингитом или опухолями мозга.

**Онкологические больные, получающие химеотерапию.**

В данной группе пациентов с частотой 10 % встречались следующие побочные реакции: лихорадка, диарея, тошнота, головокружение, инфекции дыхательных путей.

Несмотря на то, что не было установлено статистически значимых отличий между пролеченными эритропоэтином пациентами и плацебо-контролируемыми пациентами, общий профиль безопасности согласуется с процессом злокачественных заболеваний на конечных стадиях.

Ниже указаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: *очень частые* (>10%), *частые* (>1 % и < 10 %), *нечастые* (>0,1 % и <1 %), *редкие* (>0,01 % и <0,1 %) и *очень редкие* (<0,01 %) и *неустановленной частоты*.

*Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:* *нечастые* – тромбоцитемия, *очень редкие* – эритропоэтиновая антитело-опосредованная парциальная красноклеточная аплазия.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* *неустановленной частоты* – анафилактические реакции, гиперчувствительность.

*Нарушения со стороны нервной системы:* *очень частые* – головная боль; *частые* – судороги, *нечастые* – кровоизлияние в мозг (в т.ч. летальные случаи), *неустановленной частоты* – инсульт (в т.ч. летальные случаи), гипертоническая энцефалопатия, транзиторная ишемическая атака.

*Офтальмологические нарушения:* *неустановленной частоты* – тромбоз сетчатки.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* *частые* – артериальная гипертензия, тромбоз глубоких вен (в т.ч. летальные случаи), *неустановленной частоты* – гипертонический криз, артериальный тромбоз.

*Желудочно-кишечные нарушения:* *очень частые* – тошнота, *частые* – диарея, рвота.

*Нарушения со стороны дыхательной системы:* *неустановленной частоты* – легочная эмболия (в т.ч. летальные случаи).

*Аллергические реакции:* *частые* – сыпь, *неустановленной частоты* – крапивница, ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* *очень частые* – артралгия, *частые* – миалгия.

*Наследственные/генетические заболевания:* *неустановленной частоты* – порфирия.

*Другие:* *очень частые* – гриппоподобный симптом, повышение температуры, *частые* – тромбоз шунта (в т.ч. диализного оборудования), *неустановленной частоты* – неэффективность терапии, периферические отеки, реакции в месте введения препарата.

*Изменения лабораторных показателей:* *очень редкие* – положительные пробы на наличие антител к эритропоэтину.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Нет данных свидетельствующих о взаимодействии Эпоцима с другими лекарственными средствами.

Не допускается внутривенное инфузионное введение Эпоцима, а также в смеси с растворами других лекарственных средств.

**Особые указания:**

Общие: Эпоцим не применяется для лечения тяжелой анемии, при которой требуются немедленная коррекция. Препарат позволяет уменьшать потребность в гемотрансфузиях, но не может заменить необходимость немедленного переливания крови. Также препарат нельзя назначать для лечения анемии, вызванной другими факторами, за исключением анемий при хронической почечной недостаточности, при лечении зидовудином ВИЧ-инфицированных пациентов или химиотерапии онкологических больных.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

- Гипертензия. У больных с заболеваниями почек необходимо контролировать артериальную гипертензию, так как артериальная гипертензия отмечается в анамнезе у более 80% таких пациентов. Несмотря на то, что данный препарат не оказывает прямого воздействия на кровяное давление, рекомендовано снизить дозу Эпоцима, если уровень гематокрита увеличивается на 4 единицы в течение любого 2-х недельного периода (см. Побочные реакции).
- Судороги. Выявлены у 1 пациента с хронической почечной недостаточностью, которого лечили Эпоцимом. Рекомендовано снизить дозу Эпоцима, если уровень гематокрита увеличивается на 4 единицы в течение любого 2-х недельного периода (см. Побочные реакции).
- Тромбоз. Во время гемодиализа пациентам, находящимся на лечении Эпоцимом, может потребоваться увеличение дозы антикоагулянтов для профилактики тромбоза в аппарате искусственной почки (См. Побочные реакции).

ВИЧ-инфицированные пациенты, находящиеся на лечении Зидовудином, и онкологические больные.

В этой группе пациентов, леченных Эпоцимом, не наблюдали ни одного случая увеличения кровяного давления, судорог или случаев тромбоза.

**Меры предосторожности:**

Общие. Парентеральное введение любого биологического препарата необходимо тщательно контролировать. При случаях аллергии или неожиданных реакциях необходимо наблюдение врача. В ходе клинических испытаний установили случаи кожной сыпи, однако не было выявлено ни одного случая системной аллергической или анафилактической реакции.

Сниженный или замедленный ответ. При отсутствии или неполном ответе пациента на лечение лекарственным средством, необходимо рассмотреть следующие состояния, которые снижают эффективность лечения средствами, стимулирующими эритропоэз:

1. Дефицит железа (практически всем пациентам в конечном итоге требуется дополнительный прием препарата железа).
2. Сопутствующие инфекционные, воспалительные или злокачественные заболевания.
3. Скрытая кровопотеря.
4. Сопутствующее гематологическое заболевание, например, талассемия, рефракторная анемия или другие миелодиспластические нарушения.
5. Дефицит витаминов или фолиевой кислоты.

6. Гемолиз.
7. Интоксикация алюминием.
8. Генерализованная фиброзная остеоидистрофия.
9. Вторичный гиперпаратиреодизм.
10. Парциальная красноклеточная аплазия или анемия, обусловленная выработкой антител к эритропоэтину.

Гематология. В очень редких случаях у пациентов, находящихся на лечении эритропоэтином наблюдалось обострение порфирии, несмотря на отсутствие данных об увеличении метаболитов порфирина у здоровых добровольцев. Следовательно, Эпоцим необходимо применять с осторожностью у пациентов с порфирией.

Оценка резерва железа. При лечении Эпоцимом может развиваться абсолютный или функциональный дефицит железа. Функциональный дефицит с нормальным уровнем ферритина и низким насыщением трансферрина обусловлен невозможностью быстрой мобилизации железа из депо для поддержания скорости эритропоэза.

До начала лечения необходимо оценить возможный дефицит железа у всех пациентов. Дополнительный прием железосодержащих препаратов рекомендуется для всех пациентов, у которых насыщение трансферрина ниже 20 % и концентрация ферритина ниже 100 нг/мл.

Применение во время беременности и при лактации. Во время беременности и в период постнатального развития Эпоцим необходимо вводить только в случаях необходимости и только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск для плода. Не установлено влияние Эпоцима при применении во время беременности на плод или на репродуктивную функцию у женщин.

Оценка лабораторных показателей. Необходимо определять уровень гематокрита 1 раз в неделю до тех пор, пока данное значение у пациента не достигнет целевого уровня, и не будет установлена поддерживающая доза. После этого проводить регулярную оценку.

**Условия хранения:**

В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать. Не встряхивать.

**Срок годности:** 2 года.

**Упаковка:** По 1,0 мл во флаконы, закупоренные резиновыми пробками и обкатанные алюминиевыми колпачками. 10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Отпуск из аптек:**

Для стационаров.

**Произведено:**

«Центр молекулярной иммунологии», Куба.

**Упаковано:**

РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220-37-16, e-mail: medic@belmedpreparaty.com,