

ІНСТРУКЦІЯ

про застосування медичного імунобіологічного препарату

ЕПОВІТАН®/EPOVITAN®

(еритропоетин рекомбінантний людини)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

міжнародна непатентована назва: ероетін алфа;

основні властивості лікарської форми: безбарвна або жовтуватого кольору рідина.

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД:

діюча речовина: еритропоетин рекомбінантний людини;

1 шприц містить 2000 МО, 4000 МО або 10000 МО еритропоетину рекомбінантного людини. *допоміжні речовини:* сироватковий альбумін людини, натрію хлорид, натрію дигідрофосфату дигідрат, динатрію фосфату додекагідрат, вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ. Розчин для ін'єкцій.

КОД АТС: B03X A01. Antianemic preparations. Erythropoietin.

ІМУНОБІОЛОГІЧНІ БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Еритропоетин - глікопротеїд, що складається із 165 амінокислот, утворюється в нирках та стимулює поділ та диференціацію попередників еритроїдного паростка у кістковому мозку. ЕПОВІТАН® для ін'єкцій - препарат еритропоетину людини, вироблений з використанням технології одержання рекомбінантної ДНК. Препарат виробляється клітинами ссавців, в які введений ген еритропоетину людини, а отже послідовність амінокислотних залишків у нього така сама, як і у виділеного природного еритропоетину.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Лікування пацієнтів з анемією при хронічній нирковій недостатності (ХНН):

- симптоматичні анемії;
- анемія, що потребує трансфузій.

Анемія, що виникла внаслідок пухлинних процесів.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ

Як і при застосуванні будь-яких парентеральних лікарських засобів препарат ЕПОВІТАН® перед

застосуванням перевіряють на відсутність видимих сторонніх часточок та зміни кольору розчину. Початкова доза препарату складає 50 МО/кг, 3 рази на тиждень у вигляді повільної підшкірної чи внутрішньовенної ін'єкції протягом 1-2 хвилин. Подальше збільшення дози залежить від відповіді на початкову терапію. При потребі дозу можна збільшувати на 25 МО/кг кожних 4 тижні. Якщо зростання гемоглобіну перевищує 20 г/л після призначення 50 МО/кг, дозу потрібно відкоригувати, відмінивши одне введення на тиждень. Метою лікування є досягнення рівня гемоглобіну 100 г/л (гематокриту 30 %). При досягненні терапевтичного ефекту, зазвичай призначають підтримуючу дозу 25-50 МО/кг 2-3 рази на тиждень. Пацієнтам, які починають терапію при низькому рівні гемоглобіну (60 г/л) потрібно призначати вищу підтримуючу дозу, ніж ті, яким лікування починали при рівні гемоглобіну не менше 80 г/л. Дозу потрібно корегувати залежно від віку. В будь-якому випадку, максимальна доза не повинна перевищувати 200 МО/кг/день, тричі на тиждень.

Препарат ЕПОВІТАН® не можна застосовувати у вигляді внутрішньовенних інфузій або у суміші з іншими препаратами.

Підшкірне введення. Максимальний об'єм підшкірного введення препарату на одній ділянці складає 1 мл. При необхідності застосування більших об'ємів підшкірне введення проводять у кількох ділянках. Підшкірно препарат слід вводити у кінцівки або у передню стінку живота. Перед початком терапії чи під час неї необхідно визначити рівень запасів заліза і при необхідності призначити препарати заліза. При отруєннях алюмінієм чи інфекційних захворюваннях відповідь може бути сповільненою. Навіть якщо пацієнт не потребує діалізу, підтримуючу дозу необхідно призначати з врахуванням тяжкості анемічного синдрому чи віку. Повідомляють, що гематокрит на рівні 36 - 38% може утримуватися протягом більше 6 місяців.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Відповідь на лікування препаратом є строго індивідуальною і залежить від дози. У випадку передозування можуть виникнути симптоми гіпертензії. Якщо рівень гемоглобіну підвищується дуже швидко, може бути показане кровопускання.

ПОБІЧНА ДІЯ

Шок: оскільки у рідкісних випадках може розвинути шок, необхідно забезпечити ретельне спостереження за пацієнтом. При виникненні порушень у стані здоров'я, препарат потрібно відмінити та призначити відповідне лікування.

Серцево-судинна система: підвищення артеріального тиску, тромбоз судин, наприклад в ділянці слізної протоки та ін., часом може виникати тахікардія.

Гіпертензивна енцефалопатія: препарат слід призначати за умови належного спостереження за артеріальним тиском, гематокритом та іншими показниками, оскільки при виникненні енцефалопатії спостерігається головний біль, порушення свідомості, судоми та інші симптоми, зумовлені різким підвищенням артеріального тиску, також може виникнути внутрішньомозковий крововилив.

Енцефалопатія: оскільки існує ризик виникнення енцефалопатії, необхідно забезпечити ретельне спостереження за пацієнтом. При виникненні порушень у стані здоров'я препарат слід відмінити та призначити відповідне лікування.

Шкіра: інколи може виникати свербіж, висипка, акне тощо.

Печінка: гепатоз, що інколи супроводжується збільшенням рівнів АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЛФ, загального білірубину та ін.

Травна система: інколи може виникати нудота, блювання, втрата апетиту, діарея, біль в черевній порожнині.

Кров: інколи збільшується кількість лейкоцитів та еозинофілів. У недоношених дітей може спостерігатися зменшення кількості гранулоцитів. Інколи в сироватці крові може підвищуватися рівень калію, сечовини, креатиніну та сечової кислоти. У недоношених дітей може виникати рахіт. Про випадки гіпопластичної анемії серед пацієнтів з ХНН, яким призначали еритропоєпіп протягом періоду від декількох місяців до декількох років, повідомлялось рідко.

Інше: можуть виникати крововиливи в очне дно, спленомегалія, носові кровотечі, інколи головний біль, запаморочення, лихоманка, невелике підвищення температури, відчуття жару, нездужання, артралгія, міалгія, гіркота в роті, конвульсії та набряк повік.

ЕПОВІТАН® зазвичай добре переноситься. Побічні ефекти, про які повідомляють є частим наслідком ХНН і не обов'язково зумовлені застосуванням еритропоєтину.

Пацієнти із хронічною нирковою недостатністю

У таблиці 1 представлені побічні ефекти, які зустрічалися у більш ніж 5 % пацієнтів, що приймали участь у подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні. Загалом у ці дослідження було включено понад 300 пацієнтів з ХНН.

Таблиця 1

Побічна реакція	Пацієнти, ліковані рекомбінантним еритропоєтином людини (N = 200)	Група плацебо (N= 135)
Гіпертензія	24,0 %	18,5 %
Головний біль	16,0%	11,9%
Артралгія	11,0%	5,9 %
Нудота	10,5%	8,9 %
Набряк	9,0 %	10,4%
Втомлюваність	9,0 %	14,1 %
Діарея	8,5 %	5,9 %
Блювання	8,0 %	5,2 %
Біль у грудній клітці	7,0 %	8,8 %
Шкірні реакції (у місці введення)	7,0 %	11,9%
Астенія	7,0 %	11.9 %
Запаморочення	7.0 %	12.6 %

Утворення тромбів	6,8 %	2,3 %
Виражені побічні ефекти у пацієнтів з ХНН у подвійних сліпих дослідженнях		
Судоми	1,1 %	1,1 %
CAL/TLA	0,4 %	0,6 %
Інфаркт міокарда	0,4 %	1,1 %
Смерть	0%	1,7%

При проведенні клінічного дослідження із залученням 567 пацієнтів на діалізі найбільш частими побічними ефектами були: гіпертензія (0,75 %), головний біль (0,40 %), тахікардія (0,31 %), нудота та блювання (0,26 %), тромбоз судин (0,25 %), задишка (0,14 %), гіперкаліємія (0,11 %) та діарея. Інші побічні ефекти зустрічалися з частотою меншою ніж 0,1 % на пацієнта за рік. Рідко зустрічалися побічні ефекти, які виникали через декілька годин після введення рекомбінантного еритропоєтину людини, вони були легкими та тимчасовими; до них належали грипозні симптоми, такі як артралгія та міалгія. При аналізі всіх досліджень на сьогоднішній час, можна зробити висновок, що рекомбінантний еритропоєтин людини переноситься пацієнтами переважно добре, незалежно від шляху введення.

Пацієнти із пухлинними захворюваннями

Побічні ефекти, які зустрічалися у більш, ніж 10 % пацієнтів з пухлинними захворюваннями, які приймали участь у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, тривалістю до 3 місяців, (всього 131 пацієнт) представлені у таблиці 2.

Хоча були помічені деякі статистично достовірні відмінності між пацієнтами, які приймали рекомбінантний еритропоєтин людини та плацебо, загальний рівень побічних ефектів можна пояснити пухлинним процесом. Навіть у клінічному дослідженні, у якому пацієнтів (N = 72) лікували протягом періоду до 32 тижнів, а доза складала 927 МО/кг, побічні ефекти відповідали прогресії пухлинного процесу. Грунтуючись на порівнянні даних виживання та на даних про відсоток пацієнтів, яким припинили лікування рекомбінантним еритропоєтином людини або плацебо внаслідок смерті, прогресії захворювання або побічних ефектів (22 % та 13 % відповідно), можна сказати, що клінічні результати у двох групах є подібними. Доступні дані щодо вивчення пухлин на тваринних моделях та визначення проліферації клітин біоптатів солідних пухлин при застосуванні рекомбінантного еритропоєтину людини дають підстави вважати, що він не посилює пухлинний ріст. Не можна виключати ймовірності посилення росту деяких пухлин (наприклад, мієлоїдних) під впливом рекомбінантного еритропоєтину людини. Середня кількість лейкоцитів після терапії рекомбінантним еритропоєтином людини порівняно з групою плацебо не змінювалася.

Таблиця 2

Побічний ефект	Пацієнти, що лікувались рекомбінантним людським еритропоєтином (N = 63)	Група плацебо (N = 68)
Лихоманка	29%	19%
Діарея	21 %	7%

Нудота	17%	32%
Блювання	17 %	15 %
Набряк	17%	1 %
Астенія	13 %	16%
Втомлюваність	13 %	15 %
Задишка	13 %	9%
Парестезії	11 %	6%
Інфекції верхніх дихальних шляхів	11 %	4%
Запаморочення	5%	12%
Біль в тілі	3 %	16%

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших препаратів, які одержують з клітин ссавців або до людського альбуміну; гіпопластична анемія, що виникла внаслідок лікування препаратами еритропоєтину; анемія після крововтрати; панцитопенія; неконтрольована гіпертензія; накопичення алюмінію.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Особливості введення

Перед початком застосування необхідно обов'язково перевірити шприц на зміну кольору розчину, на відсутність видимих сторонніх часток. Забороняється струшувати шприц, - це може призвести до денатурації та втрати активності глікопротеїну.

Призначення препарату ЕПОВІТАН® повинне обмежуватися пацієнтами з анемією ниркового походження та анемією, що виникла внаслідок пухлинних процесів. Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам:

- з гіпертензією (відомо, що при застосуванні еритропоєтину виникає підвищення артеріальною тиску, внаслідок чого може виникнути гіпертензивна енцефалопатія);
- з гіперчутливістю до медикаментів в анамнезі;
- зі схильністю до алергії;
- з інфарктом міокарда, інфарктом легень, інфарктом головного мозку, пацієнтам із ризиком виникнення тромбоемболії (при застосуванні еритропоєтину зростає в'язкість крові, що може індукувати розвиток тромбоемболії). Оскільки існує небезпека посиленої коагуляції, особливо у випадках, коли еритропоєтин призначається при накопиченні автологічних клітин або після операції, необхідно забезпечити ретельне спостереження за пацієнтами;
- недоношеним зі шлуночковим чи внутрішньомозковим крововиливом (внутрішньо мозкові крововиливи можуть посилюватися під впливом еритропоєтину).

Під час проведення терапії, потрібно стежити за рівнем гемоглобіну та гематокритом (приблизно 1 раз у тиждень на ранній стадії застосування та 1 раз на два тижні під час фази підтримуючої терапії) для того, щоб уникнути перевищення бажаного рівня гемопоезу (≥ 120 г/л гемоглобін чи ≥ 36 % гематокрит). При ознаках перевищення бажаного рівня гемопоезу слід призначити відповідне лікування та відмінити препарат. Також варто пам'ятати, що гематокрит може зростати після припинення застосування препарату, тому потрібне відповідне спостереження.

Потрібно стежити за станом артеріального тиску у пацієнтів, яким призначали препарат, особливо, у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями чи ризиком виникнення іпертонії, оскільки під час застосування препарату спостерігалися випадки тромботичних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, тромбоемболія легеневої артерії, порушення мозкового кровообігу та транзиторні ішемічні атаки. Якщо у пацієнта спостерігається різке підвищення гематокриту (зростання на більш ніж 4 % протягом 2-

тижневого періоду), це може посилити гіпертензію, при цьому дозування слід відкоригувати.

Оскільки під час застосування препарату ЕПОВІТАН® може виникати гіперкаліємія, слід відповідно відкоригувати дієту.

У пацієнтів похилого віку треба враховувати високий рівень ускладнень з боку серцево-судинної та сечовидільної систем. Необхідно контролювати артеріальний тиск, біохімічні показники крові, спостерігати за неврологічними симптомами.

Застосування в педіатрії не досліджувалось.

Через ризик оклюзії шунту та залишку крові в контейнері для гемодіалізу, необхідний моніторинг гемокінетичного об'єму в шунтах або контейнерах для гемодіалізу. В таких випадках слід застосовувати необхідні заходи, наприклад, повторне встановлення шунту або збільшення дози анти коагулянтів.

У випадку неочікуваного зменшення ефекту, слід перевірити у пацієнта типові причини відсутності відповіді на цей препарат, такі як дефіцит заліза, фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂, накопичення алюмінію, наявність запального чи інфекційного процесу, кровотеч чи гемолізу. У випадку гіпопластичної анемії невідомої етіології необхідне дослідження кісткового мозку. Після встановлення діагнозу гіпопластичної анемії необхідно перевірити наявність антитіл до еритропоєтину та припинити введення препарату. Оскільки антитіла до еритропоєтину виявляють перехресну активність до інших препаратів еритропоєтину, їх не варто застосовувати. Потрібно перевірити також інші причини виникнення гіпопластичної анемії для призначення відповідного лікування.

Застосування у період вагітності або годуванні груддю

Не слід призначати препарат вагітним жінкам та жінкам, які планують вагітність, оскільки безпечність застосування препарату ЕПОВІТАН® у вагітних не досліджена. Препарат можна призначати лише у випадках, коли користь від застосування для матері перевищує ризик для плоду.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Застосовувати препарат на початкових етапах лікування треба обережно з причини розвитку патологічної гіпертензії, аж до переходу на оптимальні підтримуючі дози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Забороняється змішувати в одному шприці з іншими препаратами! Розведення та введення препарату ЕПОВІТАН® після переливання з оригінальної ємності в інший посуд недопустиме.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 °С. Не заморозувати.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

ПАКУВАННЯ. По 0,5 мл (2000 МО) або по 0,4 мл (4000 МО), або по 1 мл (10000 МО) у попередньо наповненому шприці. По одному попередньо наповненому шприцу вкладають в блістер. По 6 попередньо наповнених шприців (по 2000 МО або 4000 МО), по 5 або 6 попередньо наповнених шприців (по 10000 МО) у блістерах разом з інструкцією про застосування вкладають в картонну пачку.

ВИРОБНИК: ВАТ "Фармак", Україна, спільно з LG Life Sciences, Ltd., Корея.

АДРЕСА: Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.