

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
 здоров'я України
13.05.2017 № 516
Реєстраційне посвідчення
№ ЧД 15967/01/01
ЧД 15967/01/02
ЧД 15967/01/03
ЧД 15967/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ЕМАВЕЙЛ
(EMAVAIL)

Склад:

діюча речовина: епоетин-альфа;

1 мл розчину містить еритропоетину людини рекомбінантного 2000 МО, 3000 МО, 4000 МО, 10000 МО;

допоміжні речовини: людський сироватковий альбумін, натрію хлорид, натрію цитрат, кислота лимонна моногідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні препарати. Еритропоетин.
Код ATХ B03X A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еритропоетин є глікопротеїном, який відіграє роль чинника, що стимулює мітоз, та гормона, що стимулює еритропоез, формування еритроцитів від попередників стовбурової клітини. Молекулярна маса епоетину-альфа – приблизно 32000-40000 дальтонів. Білкова частина становить приблизно 58 % від молекулярної маси та містить 165 амінокислот. Чотири вуглеводні ланцюги присedнані до білка трьома N-глікозидними зв'язками та одним O-глікозидним зв'язком. Епоетин-альфа, який виробляється за генноінженерною технологією, ідентичний еритропоетину людини, що виділяється із сечі хворих на анемію. Епоетин-альфа має максимально можливу чистоту відповідно до сучасного технічного рівня. Зокрема, ніяких залишків лінії клітин, що використовується для виробництва, не виявляється при концентраціях активного компонента, які використовуються у людей. Біологічна ефективність епоетину-альфа продемонстрована *in vivo* ва різних моделях (здорові та анемічні щури, миші з поліцитемією). Після введення епоетину-альфа кількість еритроцитів, ретикулоцитів, рівень гемоглобіну та швидкість поглинання ⁵⁹Fe зростає. *In vitro* спостерігалося підвищене інкорпорування ³H-тимідину в еритроїдних клітинах селезінки, що містять ядро (культура клітин селезінки миші), після інкубації з епоетином-альфа. За допомогою культур клітин людського кісткового мозку було доведено, що епоетин-альфа

вибірково стимулює еритропоез та не впливає на лейкопоез. Цитотоксична дія на клітини кісткового мозку не виявлена.

Фармакокінетика.

Внутрішньовенне введення. Період напіввиведення при внутрішньовенному введенні становить приблизно 4 години у здорових пацієнтів та приблизно 5 годин у пацієнтів із нирковою недостатністю. Період напіввиведення у дітей становить близько 6 годин.

Підшкірне введення. Концентрації у плазмі при підшкірному введенні значно нижчі, ніж при внутрішньовенному введенні. Рівень у плазмі підвищується повільно і сягає максимуму протягом 12-18 годин після підшкірного введення препарату. Максимальна концентрація у плазмі крові при підшкірному введенні нижча за таку при внутрішньовенному введенні (приблизно на 1/20 величини).

Дослідження вказують на відсутність ефекту кумуляції: концентрація препарату у плазмі крові залишається на однаковому рівні через 24 години після першої ін'екції і через 24 години після останньої.

Період напіввиведення при підшкірному введенні становить близько 24 годин.

Біодоступність препарату при підшкірному введенні значно нижча, ніж при внутрішньовенному, і становить приблизно 20 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю:

- лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю, у дітей та дорослих на гемодіалізі та дорослих пацієнтів на перitoneальному діалізі;
- лікування тяжкої анемії ниркового походження, що супроводжується клінічними симптомами, у дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю, які ще не проходили гемодіаліз.

Лікування анемії та зниження об'єму необхідних гемотрансфузій у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з причини немієломної пухлини, злюкісної лімфоми або множинної мієломи, та пацієнтів з підвищеним ризиком трансфузії, оціненим за загальним станом пацієнта (наприклад, серцево-судинний стан, анемія до початку хіміотерапії).

Застосування у межах предепозитної програми перед значими хірургічними втручаннями у пацієнтів із помірними проявами анемії (рівень гемоглобіну 10-13 г/дЛ (6,2-8,1 ммоль/л), відсутність залізодефіциту) для полегшення збирання аутологічної крові та зменшення ризику, пов'язаного з використанням алогенних гемотрансфузій, якщо очікувана потреба у крові для переливання перевищує кількість, яку можна одержати методом аутологічного збирання без застосування епоетину-альфа.

Застосування дорослим пацієнтам із легким та середнім ступенем анемії (гемоглобін у межах 10-13 г/дЛ, при відсутності залізодефіциту) перед проведенням обширних ортопедичних операцій з очікуваним середнім ступенем втрати крові 900-1800 мл для зменшення потреби в алогенних гемотрансфузіях та полегшення відновлення системи еритропоезу.

Протипоказання.

Пацієнтам, у яких розвивається істинна еритроцитарна аплазія (PRCA) внаслідок лікування еритропоетином, протипоказаний препарат Емавейл або будь-який інший еритропоетин (див. «Особливості застосування»).

Неконтрольована гіпертензія.

Необхідно брати до уваги всі протипоказання, пов'язані з програмою відбору аутологічної крові серед пацієнтів, які лікуються епоетином-альфа.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Пацієнтам, які підлягають елективній ортопедичній хірургії, але не брали участь у програмі відбору аутологічної крові, застосування епоетину-альфа протипоказано при тяжких коронарних, периферійно-артеріальних, каротидних або церебрально-судинних захворюваннях, а також при нещодавно перенесеному інфаркті міокарда або інсульті.

Протипоказано застосування хірургічним пацієнтам, яким через будь-які причини неможливо застосовувати адекватну антитромботичну профілактику.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає жодних даних, які б вказували на те, що лікування епоетином-альфа чинить вплив на метаболізм інших ліків. Однак, оскільки препарати циклоспоринів зв'язуються з еритроцитами, існує імовірність медикаментозної взаємодії. При одночасному застосуванні Емавейлу та циклоспоринів слід контролювати рівень останніх у крові та, при необхідності, коригувати дозу.

Не існує підтверджене взаємодії між епоетином-альфа та G-CSF або GV-CSF з відношенням до гематологічної диференціації або проліферації клітин пухлини у зразку біопсії *in vitro*.

Особливості застосування.

Артеріальний тиск слід постійно контролювати до початку та під час лікування Емавейлом. Препарат з обережністю застосовують пацієнтам з нелікованою, погано лікованою або важко контролюваною гіпертензією. При лікуванні може виникнути необхідність розпочати або посилити антигіпертензивну терапію. Якщо тиск не вдається контролювати, застосування еритропоетину-альфа слід припинити.

Епоетин-альфа слід з обережністю застосовувати при наявності епілепсії та хронічної печінкової недостатності.

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю та пацієнти, хворі на рак, які застосовують епоетин-альфа, мають вимірювати рівень гемоглобіну регулярно до досягнення стабільного рівня та періодично після цього.

У всіх пацієнтів рівень гемоглобіну слід ретельно контролювати через підвищений ризик громбоемболічних випадків та летального наслідку, якщо пацієнти лікуються при рівні гемоглобіну, який вище зазначеного у показаннях для застосування.

При лікуванні може спостерігатися помірне дозозалежне збільшення кількості тромбоцитів у нормальних межах. Цей показник зменшується протягом подальшого курсу лікування. Тромбоцитоз розвивається у поодиноких випадках. Кількість тромбоцитів слід регулярно контролювати протягом перших 8 тижнів лікування.

Усі інші причини анемії (дефіцит заліза, гемоліз, втрата крові, недостатність вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти) мають бути визначені та усунуті перед початком терапії епоетином-альфа. У більшості випадків значення феритину у сироватці крові знижувалось одночасно з підвищенням показника гематокриту. Щоб гарантувати оптимальну відповідь на епоетин-альфа, необхідно забезпечити адекватне надходження заліза:

- Прийом заліза, наприклад, 200-300 мг/день перорально (100-200 мг/день для пацієнтів дитячого віку) рекомендується для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, у яких рівень феритину у сироватці крові нижче 100 нг/мл.



- Пероральний прийом заліза 200-300 мг/день рекомендовано для усіх онкологічних пацієнтів, у яких насыщеність трансферином нижче 20 %.

Усі вищевикладені додаткові фактори анемії слід брати до уваги, розглядаючи доцільність збільшення дози епостину-альфа онкологічним пацієнтам.

Істинна еритроцитарна аплазія (PRCA).

Існують поодинокі повідомлення про розвиток істинної еритроцитарної аплазії (PRCA) після багатомісячного або багаторічного періоду підшкірного застосування епостину альфа, переважно у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

Також є поодинокі випадки захворювання на істинну еритроцитарну аплазію у пацієнтів з гепатитом С, які застосовували інтерферон та рибавірин одночасно із засобами, що стимулюють еритропоез. Застосування засобів, що стимулюють еритропоез, не рекомендовано для лікування анемії, асоційованої з гепатитом С. Пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, у яких спостерігається раптова втрата ефективності терапії, що проявляється зниженням рівня гемоглобіну (1-2 г/Дл на місяць) зі збільшенням необхідності у трансфузіях, необхідно направити на дослідження кількості ретикулоцитів крові та виявлення типових причин зниження клінічної відповіді (недостатність заліза, фолієвої кислоти або вітаміну В₁₂, отруєння алюмінієм, супутні інфекції, процеси запалення та травми, приховані кровотечі, гемоліз).

При парадоксальному зниженні гемоглобіну та розвитку тяжкої анемії, асоційованої з низькою кількістю ретикулоцитів, слід перервати лікування Емавейлом та визначити наявність антитіл до еритропоетину, а також провести дослідження кісткового мозку для постановки діагнозу істинної еритроцитарної аплазії (PRCA).

Пацієнтам не призначають лікування іншими еритропоезостимулуючими агентами, оскільки існує можливість перехресної реакції.

Лікування симптоматичної анемії у дорослих пацієнтів та дітей з хронічною нирковою недостатністю.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю темп збільшення рівня гемоглобіну має складати близько 1 г/дЛ (0,62 ммоль/л) на місяць та не має перевищувати 2 г/дЛ (1,25 ммоль/л) на місяць для мінімізації ризику розвитку гіпертензії.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю досягнутий рівень гемоглобіну не має перевищувати верхньої межі бажаної концентрації гемоглобіну крові (див. «Способ застосування та дози»). У клінічних дослідженнях спостерігався підвищений ризик смертності та серйозних кардіоваскулярних небажаних реакцій, коли лікарські засоби, що стимулюють еритропоез, застосовували при концентрації гемоглобіну понад 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л).

Контрольовані клінічні дослідження не показали значних переваг, властивих застосуванню епостинів, коли концентрація гемоглобіну вища за рівень, необхідний для забезпечення контролю симптомів анемії та попередження переливання крові.

Стан пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які застосовують епостин альфа підшкірно і попередньо відповідали на лікування, слід регулярно контролювати щодо зниження ефективності лікування у пацієнтів, що характеризується тривалим зниженням рівня гемоглобіну, не дивлячись на підвищення дози епостину альфа.

У деяких пацієнтів, яким епостин альфа застосовують з подовженими інтервалами між введенням препарату (рідше ніж 1 раз на тиждень), рівень гемоглобіну може знижуватися. Таким пацієнтам може бути необхідне збільшення дози. Слід регулярно контролювати рівень гемоглобіну.

У пацієнтів на гемодіалізі спостерігалися тромбози шунта, особливо у тих, хто мав склонність до гіпотензії або чиї артеріовенозні фістули мали ускладнення (стеноз, аневризми тощо). Для таких пацієнтів рекомендована перевірка шунта та профілактика тромбозу застосуванням, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти.

Існують окремі повідомлення про випадки розвитку гіперкаліємії, хоча причинність не була встановлена. У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю слід контролювати рівень електролітів у сироватці крові. У разі реєстрації збільшення рівня калію у крові слід розглянути можливість тимчасової відміни препарату до повної корекції стану гіперкаліємії.

Емавейл, часто потребують збільшення дози препаратів гепарину під час діалізу. У випадку недостатньої гепаринізації можливий розвиток оклюзії діалізної системи.

На підставі одержаної на сьогодні інформації можна зробити висновок, що застосування Емавейлу переддіалізним пацієнтам не прискорює прогресування ниркової недостатності.

Лікування пацієнтів з анемією, викликаною хіміотерапією.

Епостин-альфа є чинником росту, який, у першу чергу, стимулює продукцію червоних кров'яних клітин. Рецептори, чутливі до еритропоетину, були знайдені також і на поверхні деяких пухлинних клітин. Не можна виключати того, що епостин-альфа може діяти як чинник росту на деякі типи пухлин.

У деяких контролюваних дослідженнях еритропоетин не показали покращення загального виживання або зниження ризику прогресування пухлини у пацієнтів з анемією, асоційованою з раком.

Контрольовані клінічні дослідження застосування Емавейлу та інших лікарських засобів, що стимулюють еритропоез, показали:

- зниження локорегіонального контролю у пацієнтів з прогресуючим раком голови і шиї, які отримують радіаційну терапію, при застосуванні для цільового рівня гемоглобіну понад 14 г/дЛ (8,7 ммоль/л);
- скорочення загального виживання та підвищення кількості летальних випадків, пов'язаних з прогресуванням хвороби протягом 4 місяців у пацієнтів з раком молочної залози з метастазами, які отримують хіміотерапію, при застосуванні для цільового рівня гемоглобіну 12-14 г/дЛ (7,5-8,7 ммоль/л);
- підвищений ризик летальних випадків при застосуванні для цільового рівня гемоглобіну 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л) у пацієнтів з активною злокісною хворобою, які не отримують ні хіміотерапію, ні радіаційну терапію. Лікарські засоби, що стимулюють еритропоез, протипоказані цій групі пацієнтів.

З огляду на вищесказане, у деяких клінічних ситуаціях варто надати перевагу переливанню крові для лікування анемії у пацієнтів, хворих на рак. Рішення про застосування рекомбінантних еритропоетинів повинно ґрунтуватися на оцінці користі-ризику за участю окремого пацієнта, який має також взяти до уваги специфічний клінічний контекст. Фактори, які необхідно врахувати при такій оцінці, повинні включати тип пухлини і її стадію; ступінь анемії; очікувану тривалість життя; умови, в яких лікують пацієнта, та бажання самого пацієнта.

В онкологічних пацієнтів, які отримують хіміотерапію, як правило, проявляється 2-3 тижнева затримка ефекту між призначенням еритропоетину та появою еритропоетиніндукованих кров'яних тілець. Цю особливість слід враховувати, оцінюючи відповідність терапії (особливо щодо пацієнтів, яким необхідні трансфузії).

У зв'язку з можливістю розвитку тромботичних ускладнень, що інколи мають місце при застосуванні препаратів еритропоетину онкологічним пацієнтам, особливо з такими факторами ризику, як надмірна вага, тромбози в анамнезі (глибокі венозні тромбози та емболія легень) (див. «Побічна дія»), рішення про початок терапії приймають з урахуванням очікуваних позитивних ефектів і потенційного ризику. Дослідження (BEST) серед жінок з метастазуючим раком молочної залози було проведено, щоб встановити, чи може лікування епостином-альфа, продовжене після корекції анемії, покращити результат лікування. У цьому дослідженні частота випадків летальних тромбоемболічних явищ була вищою у пацієнтів, які отримували епостин-альфа, ніж у тих, які отримували плацебо.

Дорослі хірургічні пацієнти, які беруть участь у програмі відбору аутологічної крові.

Усі застереження та запобіжні заходи, пов'язані з програмою збирання аутологічної крові, у тому числі процедура компенсації об'єму циркулюючої крові, поширюються на всіх пацієнтів, які одержують епостин-альфа.

Дорослі хірургічні пацієнти, які не входять у програму відбору аутологічної крові.

У пацієнтів, які підлягають елективній ортопедичній хірургії, причини анемії необхідно виявити та, при можливості, усунути ще до початку терапії епостином-альфа.

Ризик розвитку тромбозів у цієї групи пацієнтів слід враховувати, вирішуючи питання про призначення епостину-альфа.

Пацієнти, які підлягають елективній ортопедичній хірургії, повинні отримувати адекватну антитромботичну профілактику, оскільки тромботичні та судинні ускладнення у таких пацієнтів проявляються найчастіше, особливо на фоні супутніх серцево-судинних захворювань. Особливу обережність слід проявляти при терапії пацієнтів, схильних до розвитку глибоких венозних тромбозів. До того ж, у пацієнтів зі сталим рівнем гемоглобіну > 13 г/дЛ імовірність розвитку постоперативних тромботичних або судинних ускладнень, асоційованих із терапією епостином-альфа, значно вища. Таким чином, застосування препарату хірургічним пацієнтам зі сталим рівнем гемоглобіну > 13 г/дЛ не рекомендується.

Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммол/л натрію (23 мг) на одну дозу, тобто «вільний від натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

На цей час немає результатів контролюваних досліджень застосування епостину-альфа вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Тому:

- Пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю препарат Емавейл можна застосовувати під час вагітності тільки у випадках, коли потенційна користь від терапії перевищує можливий ризик для плода.
- Застосування епостину-альфа вагітним жінкам та пацієнткам у період годування груддю, які беруть участь у програмі аутологічного переддонорства, не рекомендується.

Невідомо, чи виділяється екзогенний епостин альфа в грудне молоко. Слід з обережністю застосовувати епостин альфа жінкам, які годують груддю. Рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення застосування епостину-альфа слід приймати, беручи до уваги користь для дитини від грудного вигодовування та користь від лікування епостином альфа для жінки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив відсутній.

Через підвищений ризик розвитку гіпертензії на початкових етапах терапії епостином-альфа пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю слід проявляти обережність під час потенційно небезпечних видів діяльності, як-от керування автомобілем або робота із складною технікою, до встановлення оптимальних підтримувальних доз препарату.

Спосіб застосування та дози.

Епостин-альфа можна застосовувати шляхом підшкірних та внутрішньовенних ін'екцій.

Як і при застосуванні будь-яких парентеральних лікарських засобів, препарат епостин-альфа перед застосуванням перевіряють на відсутність видимих сторонніх часточок та зміни кольору розчину.

Флакон: стерильну голку під'єднують до стерильного шприца й набирають необхідну кількість препарату Емавейл у шприц для внутрішньовенного або підшкірного введення.

Попередньо заповнений шприц: відкривають зовнішню упаковку, знімають гумовий ковпачок для захисту голки, проводять внутрішньовенну або підшкірну ін'екцію.

Внутрішньовенне введення.

Епостин-альфа застосовують шляхом ін'екції тривалістю від 1 до 5 хвилин, залежно від дози препарату. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, болюсну ін'екцію можна ввести прямо під час процедури через придатний для цього венозний порт у лінії діалізу. Також препарат можна ввести після закінчення процедури гемодіалізу через фістулу катетера з наступним введенням 10 мл ізотонічного натрію хлориду для промивання системи та належного розподілу препарату у кровообігу.

Повільне введення застосовують переважно для пацієнтів із проявами застуди.

Епостин-альфа 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.

Якщо, на думку лікаря, пацієнт або доглядач може безпечно та ефективно вводити Емавейл підшкірно, слід проінструктувати їх щодо дозування та належного застосування.

Лікування симптоматичної анемії у дорослих пацієнтів та дітей з хронічною нирковою недостатністю.

Для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, якщо є можливість застосування внутрішньовенного шляху введення (пацієнти на гемодіалізі) цей шлях вважається кращим. Якщо є труднощі із застосуванням препарату внутрішньовенным шляхом (пацієнтам гемодіаліз поки що не показаний або пацієнти перебувають на перитонеальному діалізі), епостин-альфа можна застосовувати підшкірно.

Симптоми анемії та ускладнення можуть змінюватися залежно від віку, статі та станів, викликаних хворобою; оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану є необхідною. Емавейл необхідно застосовувати з метою підвищення рівня гемоглобіну не більше ніж до 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л). Слід уникати підвищення рівня гемоглобіну більше ніж на 2 г/дЛ (1,25 ммоль/л) за 4-тижневий період. У такому разі слід знизити дозу, як зазначено нижче.

Внаслідок індивідуальної мінливості періодичні значення рівня гемоглобіну у кожного пацієнта можуть бути вищими або нижчими за бажаний рівень.

Рівень гемоглобіну слід контролювати шляхом підбору дози, беручи до уваги, що його рівень має перебувати в межах від 10 г/дЛ (6,2 ммоль/л) до 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л). У дітей рекомендований оптимальний рівень гемоглобіну – між 9,5 та 11 г/дЛ (5,9–6,8 ммоль/л).

Слід уникати постійного рівня гемоглобіну понад 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л). Якщо концентрація гемоглобіну підвищилася хоча б на 2 г/дЛ (1,25 ммоль/л) на місяць або постійний рівень гемоглобіну перевищує 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л), дозу епостину знижують на 25 %. Якщо рівень гемоглобіну перевищує 13 г/дЛ (8,1 ммоль/л), лікування припиняють до зниження рівня гемоглобіну до 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л) і потім відновлюють лікування епостином-альфа знижши дозу на 25 %.

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати, щоб бути певним, що найнижча затверджена доза лікарських засобів, що стимулюють еритропоез, забезпечує адекватний контроль анемії.

Рівень феритину (або концентрацію заліза у сироватці крові) слід визначати у всіх пацієнтів до початку та протягом лікування Емавейлом. При необхідності слід додатково застосовувати препарати заліза. Інші причини анемії (такі як дефіцит вітаміну В₁₂ або дефіцит фолієвої кислоти) необхідно виключити перед початком терапії Емавейлом. Відсутність клінічної відповіді на лікування Емавейлом вимагає пошуку причини, таких як: дефіцит заліза, фолієвої кислоти або вітаміну В₁₂, інтоксикація алюмінієм, інтеркурентні інфекції, запальні процеси або травми, гемоліз, фіброз кісткового мозку будь-якої етіології.

Дорослі пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, препарат вводять внутрішньовенно.

Лікування розподіляють на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 ОД/кг 3 рази на тиждень.

При необхідності збільшують дозу поетапно (не частіше 1 разу протягом 4 тижнів) на 25 ОД/кг 3 рази на тиждень до досягнення оптимальної концентрації гемоглобіну 10-12 г/дЛ (6,2-7,5 ммоль/л).

Підтримуюча фаза.

Регулювання дози для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Нb) – від 10 до 12 г/дЛ (6,2-7,5 ммоль/л).

Рекомендована загальнотижнева доза становить від 75 до 300 ОД/кг.

Наявні дані вказують на те, що пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну досить низький (< 6 г/дЛ, або < 3,75 ммоль/л), можуть потребувати більших доз для підтримання концентрації, ніж пацієнти з менш тяжкою анемією (гемоглобін > 8 г/дЛ, або > 5 ммоль/л).

Діти, які перебувають на гемодіалізі.

Лікування розподіляється на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 ОД/кг 3 рази на тиждень внутрішньовенно.

При необхідності збільшення дози можна здійснити поетапне збільшення (не частіше одного разу протягом 4 тижнів) на 25 ОД/кг 3 рази на тиждень до досягнення оптимальної концентрації гемоглобіну 9,5–11 г/дЛ (5,9–6,8 ммоль/л).

Підтримуюча фаза.

Регулювання дози для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Нb) від 9,5-11 г/дЛ (5,9-6,8 ммоль/л).

Дітям із масою тіла до 30 кг необхідна більша підтримуюча доза, ніж дорослим та дітям з масою тіла понад 30 кг. Під час клінічних досліджень після 6-місячного лікування були встановлені такі підтримувальні дози епостину-альфа:

Маса (кг)	Доза (ОД/кг протягом 3 тижнів)	
	Середня доза	Звичайна підтримувальна доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наявні дані вказують на те, що пацієнти, у яких початковий рівень гемоглобіну дуже низький (< 6,8 г/дЛ, або < 4,2 ммоль/л) можуть потребувати більших доз для підтримання концентрації порівняно з пацієнтами з менш тяжкою анемією (гемоглобін > 6,8 г/дЛ, або > 4,2 ммоль/л).

Дорослі пацієнти, які перебувають на перитонеальному діалізі.

Пацієнтам, які знаходяться на перитонеальному діалізі при відсутності доступу до внутрішньовенного шляху введення, препарат можна застосовувати підшкірно.

Лікування розподіляється на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 ОД/кг 2 рази на тиждень.

Підтримуюча фаза.

Як правило, доза для підтримання бажаного рівня гемоглобіну (Hb) від 10 до 12 г/дЛ (6,2-7,5 ммоль/л) складає від 25 до 50 ОД/кг 2 рази на тиждень шляхом введення двох рівнозначних ін'єкцій.

Дорослі пацієнти з нирковою недостатністю у додіалізному періоді.

Пацієнтам із нирковою недостатністю, які знаходяться у додіалізному періоді при відсутності доступу до внутрішньовенного шляху введення, препарат можна застосовувати підшкірно.

Лікування розподіляється на два етапи.

Фаза корекції.

По 50 МО/ кг 3 рази на тиждень.

При необхідності корекцію дози можна проводити, додаючи по 25 ОД/кг 3 рази на тиждень, з інтервалом між нарощуваннями не менше 4 тижнів до досягнення рівня гемоглобіну в межах 10-12 г/дЛ (6,2-7,5 ммоль/л).

Підтримуюча фаза.

Протягом підтримуючої фази Емавейл можна застосовувати або 3 рази на тиждень, або, у разі підшкірного введення, 1 раз на тиждень або 1 раз на 2 тижні. Слід коригувати дози та інтервали між введеннями з метою підтримання бажаного рівня гемоглобіну: (Hb) від 10 до 12 г/дл (6,2-7,5 ммоль/л). Подовження проміжків часу між введеннями може вимагати збільшення дози. Максимальна доза не повинна перевищувати 150 ОД/кг 3 рази на тиждень, 240 ОД/кг (максимум до 20000 ОД) один раз на тиждень або 480 ОД/кг (максимум до 40000 ОД) один раз на 2 тижні.

Лікування пацієнтів з анемією, викликаною хіміотерапією.

Пацієнтам з анемією (концентрація гемоглобіну ≤ 10 г/дЛ (6,2 ммоль/л)) Емавейл слід застосовувати підшкірно. Симптоми анемії та ускладнення можуть змінюватися залежно від віку,

статі та станів, викликаних хворобою; оцінка лікарем індивідуального клінічного курсу пацієнта та його стану є необхідною.

Внаслідок індивідуальної мінливості періодичні значення рівня гемоглобіну у кожного пацієнта можуть бутивищими або нижчими від бажаного рівня. Рівень гемоглобіну слід контролювати шляхом підбору дози, беручи до уваги, що його рівень має перебувати в межах від 10 г/дЛ (6,2 ммоль/л) до 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л). Постійного рівня гемоглобіну вище 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л) слід уникати. Корекція дози при рівнях гемоглобіну, що перевищують 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л), описана нижче.

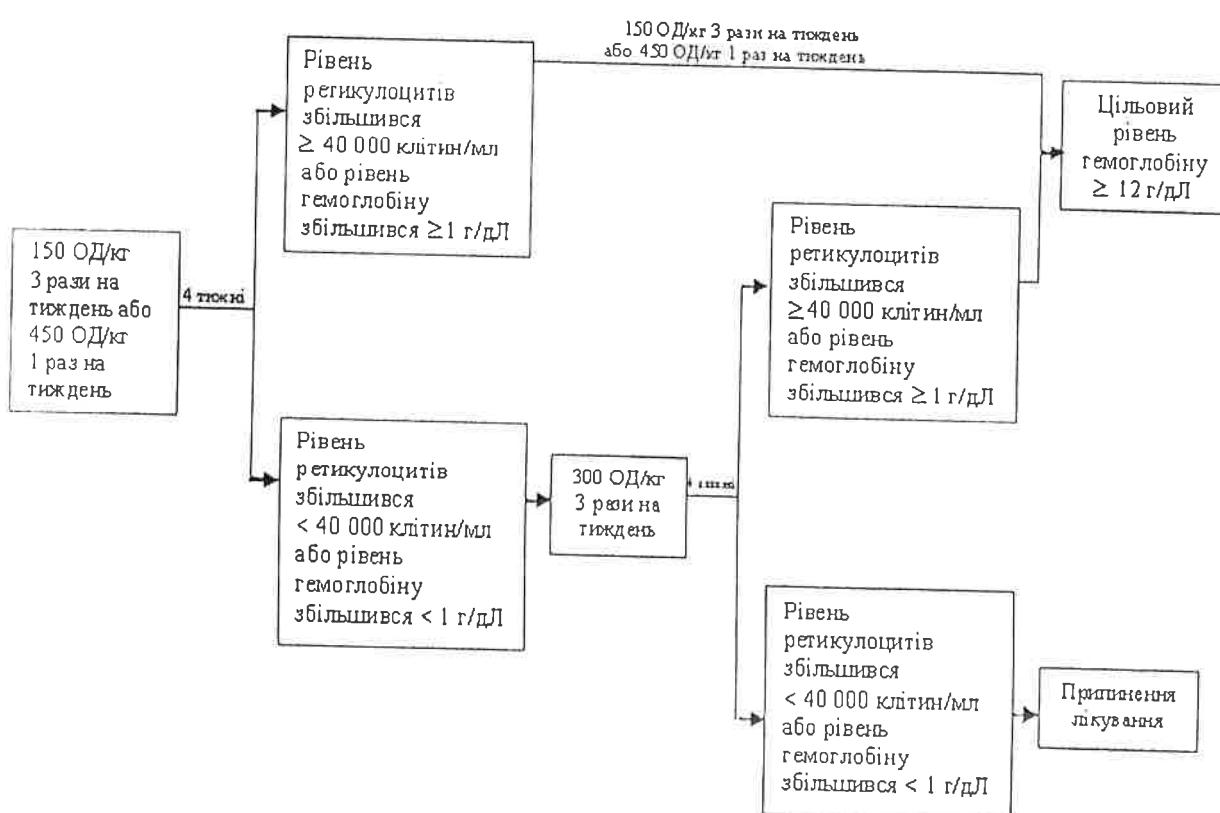
Терапію епостином-альфа слід продовжувати 1 місяць після припинення хіміотерапії.

Початкова доза при лікуванні анемії цієї групи пацієнтів складає 150 ОД/кг 3 рази на тиждень. Як альтернативу можна призначати епостин-альфа у початковій дозі 450 ОД/кг підшкірно 1 раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів лікування початковою дозою рівень гемоглобіну збільшився як мінімум на 1 г/дЛ (0,6 ммоль/л) (або рівень ретикулоцитів збільшився на $\geq 40\,000$ клітин/мл), має залишатися доза 150 ОД/кг 3 рази на тиждень або 450 ОД/кг підшкірно 1 раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів лікування початковою дозою рівень гемоглобіну збільшився на 1 г/дЛ (0,62 ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився до $< 40\,000$ клітин/мл при відсутності трансфузій червоних кров'яних тілець дозу необхідно збільшити до 300 МО/кг три рази на тиждень або 40000 МО один раз на тиждень.

Якщо після 4 тижнів лікування додатковою дозою 300 ОД/кг 3 рази на тиждень рівень гемоглобіну збільшився на ≥ 1 г/дЛ ($\geq 0,62$ ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився на $\geq 40\,000$ клітин/мл, доза має залишатися незмінною. Однак якщо рівень гемоглобіну збільшився < 1 г/дЛ ($< 0,62$ ммоль/л) або рівень ретикулоцитів збільшився $< 40\,000$ клітин/мл, клінічна відповідь вважається негативною, і лікування слід припинити. Рекомендований режим дозування зображеній у схемі:



Стан пацієнтів слід ретельно контролювати, щоб бути певним, що найнижча затверджена доза лікарських засобів, що стимулюють еритропоез, забезпечує адекватний контроль анемії.

Підбір дози для підтримання концентрації гемоглобіну між 10 г/дЛ та 12 г/дЛ.

Якщо темп зростання рівня гемоглобіну складає понад 2 г/дЛ (1,25 ммоль/л) за 1 місяць і загальний рівень гемоглобіну наближається до 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л), слід зменшити дозу Емавейлу на 25-50 % залежно від темпу зростання рівня гемоглобіну. Якщо рівень гемоглобіну перевищує 13 г/дЛ (8,1 ммоль/л), терапію слід тимчасово припинити до зниження рівня до 12 г/дЛ (7,5 ммоль/л), а потім відновити терапію, знизвши дозу на 25 %.

Дорослі пацієнти, які беруть участь у програмі збирання аутологічної крові перед хірургічними операціями.

Слід застосовувати внутрішньовенний спосіб введення. Епоетин-альфа призначають після закінчення кожної процедури відбору крові.

Пацієнтам із середнім ступенем анемії (рівень гематокриту 33-39 %), які потребують ≥ 4 одиниць крові, необхідно проводити лікування епоетином-альфа у дозі 600 ОД/кг 2 рази на тиждень протягом 3 тижнів до хірургічного втручання. Застосовуючи цей режим, можливо забирати ≥ 4 одиниць крові у 81 % пацієнтів, які лікувалися епоетином-альфа, порівняно з 37 % пацієнтів, які лікувалися плацебо. Терапія епоетином-альфа знижує ризик розподілу гомологічної крові на 50 % порівняно з пацієнтами, які не застосовують епоетин-альфа.

Усі пацієнти, які лікуються епоетином-альфа, повинні отримувати адекватне забезпечення залізом (200 мг на добу перорально) протягом усього курсу терапії. Для забезпечення достатнього рівня заліза в організмі призначення препаратів заліза слід розпочинати якомога раніше, бажано за кілька тижнів до початку програми збирання аутологічної крові.

Дорослі пацієнти, які підлягають елективній ортопедичній хірургії.

Слід застосовувати підшкірний спосіб введення.

Рекомендований режим дозування препарату становить 600 ОД/кг на 1 тиждень протягом 3 тижнів, які передують операції (21-й, 14-й та 7-й день перед операцією), та у день операції.

У випадках, коли за медичними показаннями необхідно скоротити передопераційний період менше ніж до 3 тижнів, Емавейл слід призначати щоденно у дозі 300 ОД/кг протягом 10 послідовних днів до операції, у день операції та протягом 4 днів після операції. Якщо при проведенні гематологічних аналізів передопераційного періоду рівень гемоглобіну сягає 15 г/дЛ або вище, застосування епоетину-альфа необхідно повністю припинити.

Усі пацієнти, які лікуються епоетином-альфа, повинні отримувати адекватне забезпечення залізом (200 мг на добу перорально) протягом усього курсу терапії. Призначення препаратів заліза слід розпочинати якомога раніше, бажано за кілька тижнів до початку програми збирання аутологічної крові.

Діти.

Інформація щодо застосування препарату дітям, які перебувають на гемодіалізі, наведена у розділі «Спосіб застосування та дози».

Епоетин-альфа показаний для лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю у дітей віком від 1 місяця до 18 років, які перебувають на діалізі. Безпечність та ефективність застосування препарату дітям віком до 1 місяця не встановлена.

Передозування.

Препарат має широку терапевтичну дію. При передозуванні епoетинu альфа виникають ефекти, що відображають найвищий ступiнь проявu фармакологiчної дiї гормона. При виключно високих рiвнях гемоглобiну можливе проведення флеботомiї. У разi необхiдностi застосовується симптоматична терапiя.

Побiчнi реакцiї.

Найчастiшою небажаною побiчною реакцiєю пiд час лiкування епoетином-альфа в онкологiчних пацiєнтiв та пацiєнтiв з хронiчною нирковою недостатнiстю було дозозалежне пiдвищення тиску або посилення наявної гiпертензiї. Контроль артерiального тиску необхiдно проводити майже з початку лiкування. Іншими частими побiчними реакцiями, що спостерiгались у клiнiчних дослiдженнях, були глибокий венозний тромбоз, легенева емболiя, судоми, дiарея, нудота, головний бiль, гриппоподiбний стан, пiрексiя, висипи та блювання.

Переважно па початку лiкування можуть виникати симптоми застуди, такi як головний бiль, суглобнi та м'язовi болi, пропасница. Частота може змiнюватись залежно вiд показань.

Пiд час дослiджень з тривалими iнтервалами мiж застосуванням препарата у дорослих пацiєнтiв з нирковою недостатнiстю, якi щe не перебували на гемодiалiзi, спостерiгалося погiршення прохiдностi дихальних шляхiв, у т.ч. закладення нosa та назофарингiт.

Серйознi побiчнi реакцiї включали венозний та артерiальний тромбоз, емболiю (у тому числi з летальним наслiдком), зокрема глибокий венозний тромбоз, легеневу емболiю, артерiальний тромбоз (включуючи iнфаркт мiокарда та iшемiю мiокарда), тромбоз сiткiвки та шунтовий тромбоз (включуючи оклюзiю дiалiзної системи). Також у клiнiчних дослiдженнях епoетинu-альфа спостерiгались цереброваскулярнi ускладнення (включуючи iнсульт та мозковi крововиливи) та транзиторнi iшемiчнi атаки, аневризми та реакцiї гiперчутливостi, включуючи висип, кропив'янку, анафiлактичнi реакцiї та ангiоневротичний набряк.

До того ж пiд час лiкування епoетином-альфа пацiєнтiв з нормальним або пониженим тиском спостерiгались гiпертензивний криз iз енцефалопатiєю та судомами, що вимагають негайної уваги лiкаря та iнтенсивної медичної допомоги. Особливу увагу слiд придiляти раптовому гострому мiгренеподiбному головному болю як можливому попереджуvalьному сигналu.

Дуже рiдко (< 1/10000 випадкiв на рiк) спостерiгалась антитiлоопосередкована iстинна еритроцитарна аплазiя пiсля багатомiсячного або багаторiчного лiкування Емавейлом.

Частота виникнення побiчних реакцiй: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рiдко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рiдко ($< 1/10000$). Частота визначена як невiдома, якщо побiчна реакцiя не спостерiгалась у плацебо-контрольованому дослiдженiї, подвiйному слiпому клiнiчному дослiдженiї або частоту не можна встановити з iнших доступних даних.

У кожнiй групi побiчнi реакцiї представленi у порядку зменшення ступеня тяжкостi.

З боку кровi та лiмфатичної системи.

Нечасто – тромбоцитемiя (пацiєнти, хворi на рак).

Невiдомо – антитiлозалежна iстинна еритроцитарна аплазiя, тромбоцитемiя (пацiєнти з хронiчною нирковою недостатнiстю).

З боку iмунної системи.

Невiдомо – анафiлактичнi реакцiї, реакцiї гiперчутливостi.

З боку нервової системи.

Дуже часто – головний бiль (пацiєнти, хворi на рак).

Часто – судоми (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), головний біль (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Нечасто – крововиливи у мозок, судоми (пацієнти, хворі на рак).

Невідомо – цереброваскулярний інсульт, гіпертензивна енцефалопатія, транзиторна ішемічна атака.

З боку органів зору.

Невідомо – ретинальний тромбоз.

З боку серця.

Невідомо – інфаркт міокарда.

З боку судинної системи.

Часто – глибокий тромбоз вен (пацієнти, хворі на рак), артеріальна гіпертензія.

Невідомо – глибокий тромбоз вен (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), артеріальний тромбоз, гіпертензивний криз.

З боку дихальної системи.

Часто – емболія легень (пацієнти, хворі на рак).

Невідомо – емболія легень (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто – нудота.

Часто – діарея (пацієнти, хворі на рак), бл涓ання.

Нечасто – діарея (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

З боку шкіри та її придатків.

Часто – висип.

Невідомо – ангіоневротичний набряк, крапив'янка.

З боку м'язової, сполучної тканини та кісток.

Дуже часто – артралгія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Часто – артралгія (пацієнти, хворі на рак).

Нечасто – міальгія (пацієнти, хворі на рак).

Невідомо – міальгія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Вродженні та спадкові/генетичні розлади.

Невідомо – порфірія.

Загальні розлади та стан місця введення.

Дуже часто – пірексія (пацієнти, хворі на рак), грипоподібний стан (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Часто – грипоподібний стан (пацієнти, хворі на рак).

Невідомо – неефективність ліків, периферичні набряки, пірексія (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю), реакції в місці ін'єкції.

Дослідження.

Невідомо – наявність антитіл до еритропоетину.

Пошкодження, отруєння та процедурні ускладнення.

Часто – тромбоз шунта, включаючи обладнання для діалізу (пацієнти з хронічною нирковою недостатністю).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю рівень гемоглобіну понад 12 г/Дл підвищує ризик серцево-судинних ускладнень, у тому числі з летальним наслідком.

У деяких хворих, які перебували на гемодіалізі, особливо у пацієнтів зі склонністю до гіпотензії або при наявності ускладнень з боку артеріовенозної фістули (стенози, аневризми тощо), спостерігалися випадки тромбозу шунта.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями.

Розвиток тромботичних ускладнень спостерігався у пацієнтів, які застосовували терапію препаратами, які стимулюють еритопоез, включаючи епоетин-альфа (див. «Особливості застосування»).

Дорослі хірургічні пацієнти.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів зі сталим рівнем гемоглобіну від 10 до 13 г/дЛ, які підлягають елективній ортопедичній хірургії, частота тромботичних/судинних ускладнень (найчастіше – глибокий венозний тромбоз) була подібною у різних групах дозування епоетину-альфа та групах плацебо, не дивлячись на те, що клінічний досвід обмежений.

Крім того, у пацієнтів зі сталим рівнем гемоглобіну >13 г/дЛ лікування епоетином-альфа асоційоване з підвищеним ризиком післяопераційних тромботичних/судинних випадків.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 °C до 8 °C в оригінальній упаковці. Необхідно дотримуватися режиму холодового ланцюга протягом застосування препарату. Не струшувати та не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Шприци, які будуть застосовувати або які можуть бути застосовані, мають зберігатися при кімнатній температурі (не вище 25 °C) протягом максимального разового терміну 7 днів.

Несумісність. Оскільки дослідження сумісності не проводились, препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 мл у попередньо наповненому шприці; по 1 шприцу у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

Категорія відпуску. За рецептром.

Виробник.

Шеньян Саншайн Фармасьютікал Ко., Лтд. / Shenyang Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd.

Місцезнаходження виробника.

Китай, провінція Ляонін, Шеньян, Економік & Текнолоджи Девелопмент Зоун, Роуд 10, № 3 A1/ No.3 A1, 10th Road, Economic & Technology Development Zone, Shenyang, Liaoning Province, China

Заявник. ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження заявника. Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10 Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Дата останнього перегляду.

14

Мечт Узгородсько

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє