

МНН

Эпоэтин альфа

Лекарственная форма

лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения

Химическое название

альфа - (1 - 165) - эритропоэтин (генно - инженерный)

Фармакологическое действие

Средство, стимулирующее эритропоэз, активирует митоз, стимулирует образование эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Очищенный гликопротеин, синтезируется в клетках млекопитающих, в которые встроен ген, кодирующий эритропоэтин человека. По биологическим и иммунологическим свойствам идентичен эритропоэтину человека, выделяемому из мочи. Приводит к повышению гематокрита и Hb, улучшению кровоснабжения тканей и работы сердца. Наиболее выраженный эффект при анемиях, обусловленных хроническими заболеваниями почек. Повышение показателя гематокрита проявляется через 4 нед после начала лечения.

Фармакокинетика

Биодоступность при п/к введении - 25%, T_{Сmax} - 12-18 ч; после п/к введения C_{max} значительно ниже, чем после в/в; T_{1/2} - 16-24 ч при п/к введении и 5-6 ч при в/в. Не кумулирует.

Показания к применению

Анемия (для профилактики и лечения):

при ХПН у взрослых и детей, в т.ч. находящихся на гемо- или перитонеальном диализе, а также у преддиализных пациентов:

у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне лечения зидовудином (при концентрации эндогенного эритропоэтина 500 МЕ/мл или менее);

при немиелоидных опухолях (в т.ч. на фоне цитостатической терапии).

Подготовка пациентов к операции с ожидаемой массивной кровопотерей (2-4 единицы или 900-1800 мл) без анемии, а также с легкой или средней анемией (Hb 100-130 г/л) для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и улучшения эритропоэза.

Подготовка пациентов с гематокритом 33-39% к обширным хирургическим вмешательствам в рамках предепозитной программы для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий (при ожидаемой потребности в переливаемой крови выше, чем количество, которое можно получить без применения эпоэтина альфа).

Противопоказания

Гиперчувствительность; парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином, неконтролируемая артериальная гипертензия; невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии, беременность, период лактации.

В рамках предепозитной программы сбора крови перед хирургическими операциями - тяжелые окклюзионные заболевания коронарных, сонных, мозговых и периферических артерий и их последствия (в т.ч. острый и недавно перенесенный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения).

С осторожностью

Злокачественные новообразования, эпилептический синдром (в т.ч. в анамнезе, эпилепсия), тромбоцитоз, тромбоз (в анамнезе), серповидно-клеточная анемия, железо-, В12- или фолиевые дефицитные состояния, порфирия.

Режим дозирования

Вводят п/к или в/в. При изменении способа введения препарат вводят в прежней дозе, затем дозу при необходимости корректируют (для достижения одинакового терапевтического эффекта при п/к введении требуется доза на 20-30% меньше, чем при в/в введении). Оптимальная концентрация Hb у пациентов с анемией на фоне ХПН - 100-120 г/л у взрослых и 95-110 г/л у детей.

Взрослым, находящимся на перитонеальном диализе, п/к, начальная доза - 50 ЕД/кг 2 раза в неделю. При необходимости дозу увеличивают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации Hb. Поддерживающая доза - 25-50 ЕД/кг 2 раза в неделю.

Взрослым преддиализным пациентам начальная доза - п/к 50 ЕД/кг или в/в 3 раза в неделю. При необходимости разовую дозу увеличивают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации Hb. Поддерживающая доза - 17-33 ЕД/кг 3 раза в неделю.

Детям, находящимся на гемодиализе, начальная доза - 50 ЕД/кг 3 раза в неделю. При необходимости разовую дозу повышают 1 раз в 4 нед на 25 ЕД/кг до достижения оптимальной концентрации Hb. Поддерживающая доза у детей с массой тела менее 10 кг - 75-150 ЕД/кг (в среднем 100 ЕД/кг), 10-30 кг - 60-150 ЕД/кг (в среднем 75 ЕД/кг), более 30 кг - 30-100 ЕД/кг (в среднем 33 ЕД/кг).

Пациентам с исходной тяжелой анемией (Hb менее 68 г/л) требуется большая поддерживающая доза, чем с более легкой анемией.

У онкологических пациентов оптимальный Hb должен составлять 120 г/л. Для лечения и профилактики анемии вводят п/к 3 раза в неделю в начальной разовой дозе - 150 ЕД/кг. Если после 4 нед терапии повышение Hb составляет менее 10 г/л, то в последующие 4 нед дозу увеличивают до 300 ЕД/кг. Если в течение 4 нед повышение Hb составляет менее 10 г/л, препарат следует отменить. Если Hb повышается более чем на 20 г/л в течение 4 нед, дозу уменьшают на 25%. Если Hb превышает 140 г/л, лечение приостанавливают до его снижения до 120 г/л и затем продолжают терапию, снизив дозы на 25%.

ВИЧ-инфицированные пациенты, принимающие зидовудин (при концентрации эндогенного эритропозтина не менее 500 МЕ/мл): начальная доза - 100 ЕД/кг 3 раза в неделю п/к или в/в в течение 8 нед. При необходимости разовую дозу повышают 1 раз в 4 нед на 50-100 ЕД/кг при той же частоте введения. При отсутствии эффекта от введения препарата в дозе 300 ЕД/кг 3 раза в неделю дальнейшая терапия нецелесообразна. Поддерживающая доза должна обеспечивать гематокрит в пределах 30-35%. Если он превышает 40%, применение препарата следует прекратить до его снижения до 36%. При возобновлении терапии доза должна быть снижена на 25%. Нб у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию зидовудином, не должен превышать 120 г/л.

Для пациентов перед хирургическими вмешательствами с использованием аутологичной крови - 600 ЕД/кг 2 раза в неделю. При необходимости меньшей стимуляции эритропоза - 150-300 ЕД/кг 2 раза в неделю. Курс лечения - 3 нед. Забор крови осуществляется при величине гематокрита 33% или более и/или Нб 110 г/л и более.

Пациентам в пред- и операционном периоде, не участвующим в программе сбора аутологичной крови, - п/к 600 ЕД/кг в неделю на протяжении 3 нед, предшествующих операции (21, 14, 7 день перед операцией), и в день операции. Если предоперационный период следует сократить, то вводят ежедневно по 300 ЕД/кг в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции.

Побочное действие

Гриппоподобная симптоматика (в начале лечения): головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, головная боль, миалгия, артралгия.

Аллергические реакции: кожная сыпь (слабо или умеренно выраженная), экзема, крапивница, зуд, ангионевротический отек.

Со стороны ССС: дозозависимое повышение АД, ухудшение течения артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с ХПН), в отдельных случаях - гипертонический криз, резкое повышение АД с симптомами энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитоз, в отдельных случаях - тромбозы шунта (у пациентов на гемодиализе со склонностью к артериальной гипотензии или с аневризмой, стенозом и т.д.), аплазия эритроцитарного ростка.

Местные реакции: гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения (чаще возникают при п/к введении).

Со стороны лабораторных показателей: снижение концентрации ферритина в сыворотке, при уремии- гиперкалиемия, гиперфосфатемия).

Прочие: осложнения, связанные с нарушением дыхания или со снижением АД; иммунные реакции (индукция образования антител), обострение порфирии.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое, при высоком Hb - кровопускание.

Взаимодействие

Снижает концентрацию циклоспорина из-за увеличения степени связывания его с эритроцитами (может возникнуть необходимость в коррекции дозы циклоспорина).

Фармацевтически несовместим с растворами др. ЛС.

Особые указания

Во время лечения необходимо еженедельно контролировать АД и проводить общий анализ крови (включая тромбоциты, гематокрит, ферритин). В пред- и послеоперационном периоде Hb следует контролировать чаще, если исходный составлял менее 140 г/л.

Необходимо помнить, что эпоэтин альфа при лечении анемии не заменяет гемотрансфузию, но снижает необходимость ее повторного применения.

У больных с контролируемой артериальной гипертензией или тромботическими осложнениями в анамнезе может потребоваться повышение дозы гипотензивных ЛС и антикоагулянтов соответственно.

При назначении пациентам с печеночной недостаточностью возможно замедление метаболизма эпоэтина альфа и выраженное усиление эритропоэза. Безопасность применения препарата у этой категории пациентов не установлена. Хотя препарат стимулирует эритропоэз, нельзя полностью исключить возможность воздействия эпоэтина альфа на рост некоторых типов опухолей, в т.ч. костного мозга.

Следует учитывать возможность того, что предоперационное повышение Hb может служить предрасполагающим фактором к развитию тромботических осложнений. Перед проведением планового хирургического вмешательства пациенты должны получать адекватную профилактическую антиагрегантную терапию. В пред- и послеоперационном периоде не рекомендуют назначать пациентам с исходным Hb более 150 г/л. У взрослых пациентов с ХПН и клинически выраженной ИБС или ХСН Hb не должен превышать 100-120 г/л.

Перед началом лечения следует исключить возможные причины неадекватной реакции на препарат (дефицит Fe, фолиевой кислоты, цианкобаламина, тяжелое отравление Al³⁺, сопутствующие инфекции, воспалительные процессы и травмы, скрытые кровотечения, гемолиз, фиброз костного мозга различной этиологии) и при необходимости скорректировать лечение. До начала лечения следует оценить запасы железа в организме. У большинства больных с ХПН, у онкологических и ВИЧ-инфицированных пациентов концентрация ферритина в плазме уменьшается одновременно с увеличением гематокрита. Концентрацию ферритина необходимо определять в течение всего курса лечения. Если она составляет менее 100 нг/мл, рекомендуется заместительная терапия препаратами Fe для приема внутрь из расчета 200-300 мг/сут (100-200 мг/сут для детей). Пациенты, сдающие аутологичную кровь и находящиеся в пред- или послеоперационном периоде, должны также получать адекватное количество Fe внутрь в дозе 200 мг/сут.

У пациентов с ХПН коррекция анемии может вызвать улучшение аппетита и увеличение всасывания К⁺ и белков. Может потребоваться периодическая коррекция параметров диализа для поддержания концентрации мочевины, креатинина и К⁺ в пределах нормы. У пациентов с ХПН необходимо контролировать электролиты в сыворотке крови.

По имеющимся данным, применение эпоэтина альфа у преддиализных пациентов не ускоряет прогрессирование ХПН. Из-за повышения гематокрита часто требуется увеличить дозу гепарина во время гемодиализа. При неадекватной гепаринизации возможны закупорка диализной системы, тромбоз шунтов, особенно у больных с тенденцией к гипотензии или с осложнениями артериовенозной фистулы (стеноз, аневризма и др.). У таких больных рекомендуется ранняя ревизия шунта и своевременная профилактика тромбозов (например, АСК).

Применение при беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли эпоэтин альфа с грудным молоком. При применении у женщин репродуктивного возраста с анемией на фоне ХПН возможно возобновление менструаций. Пациентку следует предупредить о возможности наступления беременности и необходимости применения надежных методов контрацепции до начала терапии.

В экспериментальных исследованиях на крысах и кроликах не обнаружено тератогенное действие при в/в введении в дозах до 500 ЕД/кг массы тела в сутки; в более высоких дозах отмечено слабое, статистически незначимое снижение фертильности.

При исследовании хронической токсичности (на крысах и собаках) эпоэтина альфа выявлено развитие субклинического фиброза тканей костного мозга. В ходе 13 нед исследования у собак, которым п/к или в/в вводили препарат в дозе 80, 240 или 520 ЕД/кг/сут, развилась анемия без или с признаками гипоплазии костного мозга. В связи с тем что эпоэтин альфа является гликопротеином человека, признано, что эти изменения могли быть вызваны действием антител к эпоэтину альфа. Аналогичные явления отмечались в отдельных случаях при использовании препарата в ветеринарной практике и объяснялись появлением антител к эпоэтину альфа. Исследований канцерогенности не проводилось. Эпоэтин альфа не вызывает мутаций генов у бактерий (тест Эймса), хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих, микронуклии у мышей, а также мутаций генов в локусе HGRТ.

В период лечения, до установления оптимальной поддерживающей дозы пациентам с ХПН, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (увеличение риска повышения АД в начале терапии).

Пациентов можно переводить с одного стимулятора на другой только по согласованию с лечащим врачом.