

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

РЕКОРМОН
(RECORMON®)

Загальна характеристика:

основні фізико-хімічні властивості: безбарвний, від прозорого до злегка опалесцентного кольору розчин;

склад: 1 шприц-тюбик 0,3 мл містить 1000 МО (8,3 мкг), 2000 МО (16,6 мкг) або 5000 МО (41,5 мкг) розчину епоетину бета;

1 шприц-тюбик 0,6 мл містить 30 000 МО (250 мкг) розчину епоетину бета;

допоміжні речовини: сечовина, натрію хлорид, полісорбат 20, натрію дигідрофосфат, натрію моногідрофосфат, кальцію хлорид, гліцин, лейцин, ізолейцин, треонін, кислота глутамінова, фенілаланін, вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Код АТС В03ХА 01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Епоетин бета – це глікопротеїд, який є фактором стимуляції мітозу і гормоном диференціювання, сприяє утворенню еритроцитів із клітин-попередників (класу стовбурних клітин). Рекombінантний епоетин бета, отриманий методом генної інженерії, за своїм амінокислотним і вуглеводним складом ідентичний еритропоетину, виділеному із сечі хворих, що страждають на анемію. Епоетин бета має високий ступінь очищення, що відповідає сучасним технологічним можливостям. Зокрема в активній речовині, що вводиться людині, не виявляється залишків клітинних ліній, що використовуються для одержання препарату. Епоетин бета після внутрішньовенного і підшкірного введення збільшує число еритроцитів, ретикулоцитів і рівень гемоглобіну, а також швидкість включення ⁵⁹Fe у клітини, не впливає на лейкопоез. Цитотоксичної дії еритропоетину на кістковий мозок або на клітини шкіри людини не виявлено. Ні в доклінічних, ні в клінічних дослідженнях ознак прогресування пухлинного процесу при застосуванні еритропоетину не спостерігалось. В дуже рідких випадках можуть утворюватись нейтралізуючі антитіла до епоетину бета з розвитком червоноклітинної аплазії кісткового мозку чи без нього.

Фармакокінетика. У здорових осіб і у хворих з уремією період напіввиведення введеного внутрішньовенно епоетину бета складає 4 – 12 годин. Обсяг розподілу дорівнює обсягу циркулюючої плазми або в два рази перевищує його.

При підшкірному введенні препарату хворим з уремією тривале всмоктування забезпечує плато концентрацій препарату в сироватці, а максимальна концентрація досягається у середньому через 12 – 28 годин. Період напіввиведення термінальної фази більший, ніж після внутрішньовенного введення, і дорівнює в середньому 12 – 28 годинам. Біодоступність епоетину бета при підшкірному введенні складає 23 – 42 %.

Показання для застосування.

Лікування анемії ниркового генезу у хворих із хронічною нирковою недостатністю, що знаходяться на діалізі, і у хворих, що не отримували діаліз.

Лікування симптоматичної анемії у хворих із солідними пухлинами, котрі одержують хіміотерапію.

Профілактика та лікування анемії у дорослих хворих з солідними пухлинами, що отримують хіміотерапію платини та схильні до анемії (при прийомі циплатину 75 мг/м² на цикл; карбоплатину – 350 мг/м² на цикл).

Анемія у дорослих хворих мієломною хворобою, неходжкінськими лімфомами з низьким ступенем

злюкисності і хронічним лімфоцитарним лейкозом, що одержують протипухлинну терапію, при відносній недостатності ендogenous еритропоетину.

Збільшення обсягу аутологічної крові, призначеної для наступної аутотрансфузії пацієнтам з метою уникнення гемотрансфузій.

Профілактика анемії у недоношених новонароджених, що народилися з масою тіла 750 – 1500 г до 34-го тижня вагітності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування анемії у хворих із хронічною нирковою недостатністю.

Препарат вводиться підшкірно або внутрішньовенно.

При внутрішньовенному введенні препарат слід вводити протягом 2 хв. Хворим, що перебувають на гемодіалізі – через артеріовенозний шунт в кінці сеансу діалізу. Хворим, яким не проводять гемодіаліз, краще вводити препарат підшкірно, щоб не пунктувати периферичні вени. Мета лікування – досягти рівень гематокриту 30 – 35 % або усунення необхідності переливання крові. Щотижневий приріст гематокриту не повинен перевищувати 0,5 %. Показник гематокриту не повинен перевищувати більше 35 %. У хворих з артеріальною гіпертензією, серцево-судинними і цереброваскулярними захворюваннями щотижневий приріст гематокриту та його показники слід визначати індивідуально, залежно від клінічної картини. Для деяких хворих оптимальний рівень гематокриту є нижчим 30 %.

Лікування проводиться в два етапи.

Початкова терапія (стадія корекції). При підшкірному введенні початкова доза – 20 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень. Сумарну тижневу дозу препарату можна розділити також на щоденні введення в менших дозах. При недостатньому підвищенні гематокриту (менше 0,5 % на тиждень) дозу можна збільшувати щомісяця на 20 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень.

При внутрішньовенному введенні препарату початкова доза складає 40 МО/кг 3 рази на тиждень. При недостатньому підвищенні гематокриту через місяць дозу можна збільшити до 80 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень. За необхідності подальшого підвищення дози, слід збільшувати на 20 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень з місячним інтервалом.

Незалежно від методу введення, максимальна доза не повинна перевищувати 720 МО/кг маси тіла на тиждень.

Підтримуюча терапія. Для підтримки гематокриту на рівні 30–35%, дозу спочатку варто зменшити вдвічі від попередньої. Згодом підтримуючу дозу корегують індивідуально, з інтервалом в один або два тижні.

Лікування Рекормоном звичайно є довготривалим. При необхідності його можна перервати у будь-який час.

У дітей доза препарату залежить від віку, як правило, чим менший вік дитини, тим більші дози препарату потрібні. Але так як індивідуальну відповідь на препарат передбачити неможливо, доцільно починати лікування із рекомендованого режиму дозування.

Профілактика анемії у недоношених новонароджених. Препарат вводять підшкірно у дозі 250 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень. Лікування еритропоетином повинно починатися якомога раніше, переважно з 3-го дня життя, і продовжуватися 6 тижнів.

Профілактика і лікування анемії у хворих з солідними пухлинами. Препарат вводять підшкірно, ділячи тижневу дозу на 3 або 7 введень.

Хворим із солідними пухлинами, що одержують хіміотерапію, лікування Рекормоном показане при рівні гемоглобіну до початку хіміотерапії не вище 13 г/дл. Рекомендована початкова доза складає 450 МО/кг маси тіла на тиждень. Якщо через 4 тижні гемоглобін підвищується недостатньо, дозу варто збільшити вдвічі. Лікування продовжують до 3 тижнів після закінчення хіміотерапії. Якщо під час першого циклу хіміотерапії рівень гемоглобіну, незважаючи на лікування бета-епоетином, знижується більш ніж на 1 г/дл, подальше застосування препарату може бути неефективним.

Слід уникати підвищення рівня гемоглобіну більш ніж на 2 г/дл на місяць або більше 14 г/дл. При зростанні гематокриту більш ніж на 2 г/дл на місяць дозу бета-епоетину необхідно знизити на 50 %. Якщо рівень гематокриту перевищує 14 г/дл, препарат відмінюють поки гемоглобін не знизиться до

рівня нижче 12 г/дл, а потім відновлюють лікування в дозі, що складає половину від тієї, що вводилась на попередньому тижні.

Лікування анемії у хворих з мієломною хворобою, неходжкінською лімфомою низького ступеню злоякісності або хронічним лімфоцитарним лейкозом.

У цих хворих звичайно спостерігається недостатність ендogenous еритропоетину. Її діагностують за співвідношенням між ступенем анемії і недостатньою концентрацією еритропоетину в сироватці. Відносна недостатність еритропоетину має місце, якщо:

| гемоглобін (г/л) | концентрація еритропоетину в сироватці дорівнює (МЕ/мл) |
|------------------|---|
| 90 < 100 | 100 |
| 80 90 | 180 |
| 80 | 300 |

Вищевказані параметри варто визначати не менш ніж через 7 днів після останньої гемотрансфузії й останнього циклу цитотоксичної хіміотерапії.

Препарат вводять підшкірно; рекомендована початкова доза складає 450 МЕ/кг маси тіла на тиждень. Тижневу дозу можна поділяти на 3 або 7 введень. Якщо через 4 тижні рівень гемоглобіну підвищується не менш ніж на 10 г/л, лікування продовжують у тій же дозі. Якщо через 4 тижні гемоглобін підвищується менш ніж на 10 г/л, можна збільшити дозу до 900 МЕ/кг маси тіла на тиждень. Якщо через 8 тижнів лікування гемоглобін не підвищився хоча б на 10 г/л, позитивний ефект малоімовірний, і препарат варто відмінити.

При хронічному лімфоцитарному лейкозі лікування варто продовжувати до 4 тижнів після закінчення хіміотерапії. Максимальна доза – 900 МЕ/кг на тиждень. Якщо за 4 тижні лікування гемоглобін зростає більш ніж на 20 г/л, дозу Рекормона варто зменшити вдвічі. Якщо показник гемоглобіну перевищує 140 г/л, лікування Рекормоном потрібно перервати, поки гемоглобін не досягне ≤ 130 г/л, після чого терапію відновлюють у дозі, рівній 50 % від попередньої тижневої дози.

Лікування варто відновляти тільки в тому випадку, якщо найбільш ймовірною причиною анемії є недостатність еритропоетину.

Підготовка хворих до взяття аутологічної крові для наступної аутогемотрансфузії. Препарат вводиться два рази на тиждень протягом 4 тижнів. У тих випадках, коли показник гематокриту у хворого (> 33 %) дозволяє здійснити забір крові, бета-епоедин вводять наприкінці процедури. Протягом всього курсу лікування гематокрит не повинен перевищувати 48 %.

Дозу препарату визначають лікар-трансфузіолог і хірург індивідуально, залежно від того, який об'єм крові буде взятий у хворого і від його еритроцитарного резерву. Об'єм крові, що буде взятий у хворого, залежить від передбачуваної крововтрати, від наявності методик консервації крові і загального стану пацієнта; він повинний бути достатнім для того, щоб уникнути переливання крові від іншого донора. Об'єм крові, що буде взятий у хворого, виражається в одиницях (одна одиниця еквівалентна 180 мл еритроцитів).

Можливість донорства залежить, головним чином, від об'єму крові у даного пацієнта і вихідного гематокриту. Обидва показники визначають ендogenous еритроцитарний резерв, який можна розрахувати за наступною формулою:

Ендogenous еритроцитарний резерв = об'єм крові [мл] x (гематокрит - 33) : 100

Жінки: об'єм крові [мл] = 41 [мл/кг] x маса тіла [кг] + 1200 [мл]

Чоловіки: об'єм крові [мл] = 44 [мл/кг] x маса тіла [кг] + 1600 [мл] (при масі тіла ≥ 45 кг).

Показання до застосування Рекормону і його разова доза визначаються за номограмами, виходячи з необхідного об'єму донорської крові й ендogenous еритроцитарного резерву.

Вища доза не повинна перевищувати 1600 МЕ/кг на тиждень при внутрішньовенному введенні і 1200 МЕ/кг на тиждень при підшкірному введенні.

Інструкція по застосуванню шприць-тюбика

1. Вийняти один шприць-тюбик з упаковки і переконатися в тому, що розчин прозорий, безбарвний і

не містить видимих домішок. Зняти ковпачок зі шприца.

2. Вийняти з упаковки одну голку, надіти її на шприц і зняти з голки захисний ковпачок.

3. Видалити повітря зі шприца і голки, тримаючи шприц вертикально й обережно просуваючи поршень до верху. Натискати на поршень доти, поки в шприці не залишиться необхідна доза Рекормону.

4. Протерти шкіру в місці ін'єкції змоченою спиртом ватою. Великим і вказівним пальцем узяти шкіру в складку. Тримаючи корпус шприца ближче до голки, ввести голку під шкіру. Ввести розчин Рекормону. Швидко вийняти голку і притиснути місце уколу стерильною сухою ватою.

Побічна дія.

Серцево-судинна система. *Часті:* виникнення або посилення вже наявної артеріальної гіпертензії (>1 %, <10 %), особливо у випадку швидкого підвищення гематокриту; гіпертонічний криз з явищами енцефалопатії (головний біль і сплутаність свідомості, чутливі і рухові порушення – порушення мовлення, ходи, аж до тоніко-клонічних судом), головний біль (>1 %, <10 %), (у т.ч. раптово виникаючий мігреноподібний головний біль), тромбоемболітичні ускладнення в онкологічних хворих (чіткого причинного зв'язку з препаратом не встановлено).

Система кровотворення. Дозозалежне збільшення числа тромбоцитів (що не виходить за межі норми і зникає при продовженні терапії), особливо після внутрішньовенного введення препарату. *Рідкі* (<0,01 %): тромбоз шунтів (>0,01 %, <0,1 %), (можливо при неадекватній гепаринізації), особливо в хворих з тенденцією до зниження артеріального тиску або з ускладненнями артеріовенозної фістули (наприклад, стеноз, аневризма й ін.).

Лабораторні показники. Зниження концентрації феритину в сироватці одночасно з підвищенням гематокриту, зниження сироваткових показників обміну заліза. У хворих з уремією – гіперкаліємія, гіперфосфатемія.

У недоношених новонароджених. Зниження концентрації феритину в сироватці, невелике збільшення числа тромбоцитів, особливо з 12 по 14-й день життя.

Інші. Рідко – шкірні алергійні реакції, висип, свербіж, кропивниця, анафілактоїдні реакції, реакції в місці ін'єкції. Рідко, особливо на початку терапії, – грипоподібні симптоми, звичайно виражені слабо або помірно і зникають через кілька годин або кілька днів: гарячка, озноб, головний біль, болі в кінцівках або кістах, нездужання. При застосуванні еритропоєтинів при підшкірному введенні, можливе утворення антиеритропоєтинових антитіл з розвитком червоноклітинної аплазії кісткового мозку (PRCA). Якщо PRCA діагностована, терапія еритропоєтинами повинна бути припинена.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до епоєтину бета або одного з компонентів препарату; важка артеріальна гіпертензія.

Інфаркт міокарда або інсульт протягом попереднього місяця, нестабільна стенокардія або підвищений ризик тромбозу глибоких вен і тромбоемболій – при призначенні для збільшення об'єму аутологічної крові для аутогемотрансфузії.

Передозування.

Терапевтичний індекс Рекормону дуже широкий. Навіть при дуже високих концентраціях препарату у сироватці симптомів інтоксикації не спостерігалось. Проте реакція на бета-епоєтин є індивідуальною і залежить від дози. З терапевтичної точки зору, при передозуванні може розвинути гіпертензія та еритроцитоз. У випадку гіпертензії необхідно виключити гіпергідратацію. При наявності еритроцитозу і гіпергідратації перед заходами щодо виведення надлишку рідини необхідно зробити венесекцію, інакше може відбутися подальше збільшення гематокриту і підвищення в'язкості крові. При стійкій артеріальній гіпертензії показана антигіпертензивна терапія.

Особливості застосування.

Необхідно дотримуватись обережності при призначенні Рекормону хворим із рефрактерною анемією

при наявності бласттрансформованих клітин, хворим із тромбоцитозом, епілепсією і хронічною печінковою недостатністю.

До початку лікування епоетином бета необхідно виключити дефіцит вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти, тому що вони знижують ефективність Рекормону.

В окремих випадках відмічались анафілактоїдні реакції, тому першу дозу препарату слід вводити під контролем лікаря.

Слід періодично контролювати величину гематокриту до досягнення значення 30–35 % (гемоглобін 100–120 г/л). У подальшому ці показники потрібно визначати щотижня. Через підвищений гематокрит часто стає потрібним підвищити дозу гепарину під час гемодіалізу. У хворих з тенденцією до зниження артеріального тиску або з ускладненнями артеріовенозної фістули (наприклад стеноз, аневризма та ін.) рекомендується рання ревізія шунта та своєчасна профілактика тромбозів (наприклад, прийом ацетилсаліцилової кислоти).

Різка збільшення змісту алюмінію, обумовлене лікуванням ниркової недостатності, може послабити ефективність епоетину бета.

Рішення про застосування Рекормону у хворих з нефросклерозом, що не одержують діаліз, необхідно приймати індивідуально, тому що не можна цілком виключити можливість більш швидкого погіршення функції нирок.

Пацієнтам, які раніше лікувались іншими еритропоетичними препаратами та у яких виявлені антиеритропоетинові антитіла та парціальна червоноклітинна аплазія, не можна проводити лікування Рекормоном до визначення перехресної чутливості до всіх еритропоетичних субстанцій.

У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю може спостерігатись дозозалежне підвищення тромбоцитів в межах норми з наступним самостійним поверненням до норми під час лікування Рекормоном, особливо при внутрішньовенному введенні препарату.

Потрібно проводити регулярний моніторинг тромбоцитів протягом перших 8 тижнів лікування.

При збільшенні тромбоцитів більше ніж на $150 \times 10^9/\text{л}$ порівняно з вихідним значенням, лікування Рекормоном слід припинити.

При лікуванні Рекормоном слід періодично контролювати рівень калію та фосфатів у сироватці крові. При виникненні гіперкаліємії необхідно тимчасово відмінити Рекормон до нормалізації концентрації калію.

Рекомендується контролювати артеріальний тиск, в тому числі між сеансами діалізу, при швидкому підвищенні рівня гематокриту, а в онкологічних хворих – особливо на початку лікування. Підвищення артеріального тиску корегується медикаментозно, а при відсутності ефекту необхідно зробити тимчасову перерву в лікуванні.

Якщо епоетин бета призначають перед забором аутологічної донорської крові, варто дотримуватись рекомендацій із процедури донорства: кров можна брати тільки у пацієнтів з величиною гематокриту $\geq 33\%$ (або гемоглобіном не менше 110 г/л). Особливої обережності варто дотримуватись у хворих з масою тіла менше 50 кг. Об'єм крові, що забирається одномоментно, не повинний перевищувати 12 % від розрахункового об'єму крові пацієнта.

У більшості випадків одночасно з підвищенням гематокриту знижується концентрація феритину в сироватці. Тому усім хворим з анемією ниркового генезу і з концентрацією феритину сироватки менше 100 мкг/л або насиченням трансферину менше 20 % рекомендується пероральний прийом препаратів заліза (Fe²⁺) у дозі 200–300 мг/добу. Недоношеним дітям пероральна терапія препаратами заліза в дозі 2 мг Fe²⁺ на добу повинна призначатися якомога раніше (найпізніше – на 14-й день життя). Дозу заліза коригують у залежності від рівня сироваткового феритину. Якщо він зберігається на рівні, нижче 100 мкг/мл, або є інші ознаки дефіциту заліза, дозу препаратів заліза варто збільшити до 5–10 мг/добу і проводити терапію до усунення ознак недостатності заліза. Хворим з мієломною хворобою, неходжкінськими лімфомами або хронічним лімфоцитарним лейкозом з концентрацією феритину сироватки менш 100 мкг/л або насиченням трансферину менше 20% рекомендується пероральний прийом препаратів заліза (Fe²⁺) у дозі 200–300 мг/добу.

При застосуванні Рекормону для збільшення обсягу аутологічної крові, призначеної для наступної аутотрансфузії пацієнтам з метою уникнення гемотрансфузій, потрібно співвіднести переваги

застосування еритропоєтину з підвищенням ризику тромбоемболій при його застосуванні. Препарат варто призначати тільки хворим із помірною анемією (рівень гемоглобіну 10 – 13 г/дл без дефіциту заліза), у тому випадку, якщо неможливо одержати достатню кількість консервованої крові, а для запланованого значного оперативного втручання потрібна велика кількість крові.

У хворих, що готуються до здачі крові для наступної аутотрансфузії, з тимчасовим дефіцитом заліза, пероральну терапію препаратами заліза (Fe^{2+}) у дозі 300 мг на добу варто починати одночасно з терапією Рекормоном і продовжувати до нормалізації показників феритину. Якщо незважаючи на пероральну замісну терапію залізом, розвиваються ознаки недостатності заліза (рівень феритину ≤ 20 мкг/л або насичення трансферину менше 20 %), необхідно розглянути питання про додаткове внутрішньовенне введення препаратів заліза.

В кожному шприц-тюбику міститься фенілаланін – до 0,3 мг (у дозуваннях 1 000 МО – 5 000 МО) або до 0,6 мг (30 000 МО). Це варто брати до уваги для хворих з важкими формами фенілкетонурії.

Вагітність і лактація

Дослідження на тваринах показали відсутність тератогенної дії еритропоєтину. Достатнього досвіду застосування препарату у період вагітності і лактації у людини немає.

Під час вагітності і лактації бета-епоетин варто призначати тільки в тому випадку, якщо можливі переваги його застосування для матері перевищують потенційний ризик для дитини.

Вплив на спроможність керувати транспортними засобами і роботу з машинами і механізмами.

Препарат не впливає на здатність керувати транспортними засобами та роботу з машинами і механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Отримані дотепер дані не виявили яких-небудь взаємодій епоєтину бета з іншими препаратами. Щоб уникнути несумісності або зниження активності препарату не можна змішувати препарат з іншими лікарськими засобами або ін'єкційними розчинами.

Умови та термін зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі 2 – 8 °С (у холодильнику). При необхідності транспортування припускається зміна температурного режиму (до 25 °С), але не більш ніж на 3 дні. Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Шприц-тюбик по 1000 МО/0,3 мл, 2000 МО/0,3 мл або 5000 МО/0,3 мл з голкою 27G1/2 у пластиковому контейнері, 6 пластикових контейнерів в картонній коробці.

Шприц-тюбик по 30 000 МО/0,6 мл з голкою 27G1/2 у пластиковому контейнері, 4 пластикових контейнерів в картонній коробці.

Виробник. Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина, дочірнє підприємство Ф.Хоффманн – Ля Рош Лтд, Швейцарія.

Адреса. Сандоферштрассе, 116, 68298 Маннхайм, Німеччина.