

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 08 июля 2020 г.
№ N030171

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рекормон, 2000 МЕ/0.3 мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Эпоэтин бета

2.2 Качественный и количественный состав

Один шприц-тюбик (0.3 мл) содержит

активное вещество – эпоэтин бета, 2000 МЕ

вспомогательные вещества: фенилаланин, 0.150 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный, бесцветный, слегка опалесцирующий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Рекормон показан для:

- лечения симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью.
- профилактики анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 750-1500 г до 34-й недели беременности
- лечения симптоматической анемии у взрослых пациентов с солидными немиелоидными опухолями, получающих химиотерапию
- увеличение объема аутологичной крови у взрослых, предназначенной для последующей аутотрансфузии. При назначении препарата для данного показания следует принимать во внимание зарегистрированный риск возникновения тромбозомболических явлений. Пациентам с умеренной анемией (уровень гемоглобина 100-130 г/л [6.21-8.07 ммоль/л] без дефицита железа) препарат назначают только в том случае, когда получить достаточное количество консервированной крови не представляется возможным, а плановое крупное элективное оперативное вмешательство может потребовать большого объема крови (>4 единиц для женщин или >5 единиц для мужчин). См. раздел 5.1

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение следует начинать под наблюдением опытного врача. Поскольку в единичных случаях наблюдалось развитие анафилактоидных реакций, введение первой дозы рекомендуется выполнять под наблюдением врача.

Режим дозирования

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной

недостаточностью

Симптомы и осложнения анемии могут варьировать в зависимости от возраста, пола пациента и характера заболевания; тяжесть заболевания и состояние пациента должны оцениваться врачом в каждом индивидуальном случае.

Препарат следует вводить либо подкожно, либо внутривенно, до достижения целевого уровня гемоглобина (Hb) не выше 120 г/л (7.5 ммоль/л). Пациентам, не получающим гемодиализ, препарат предпочтительно вводить подкожно, во избежание пункции периферических вен. Пациентам, находящимся на гемодиализе, препарат вводят на протяжении около 2 минут через артериовенозный шунт в конце сеанса диализа.

Ввиду индивидуальной вариабельности, показатели уровня Hb у одного и того же пациента могут находиться выше или ниже желаемого уровня. Изменения уровня Hb следует регулировать, корректируя дозу препарата, с учетом необходимости поддержания целевого уровня Hb в диапазоне от 100 г/л (6.2 ммоль/л) до 120 г/л (7.5 ммоль/л). Следует избегать поддержания устойчивого уровня Hb выше 120 г/л (7.5 ммоль/л); руководство по коррекции дозы при уровне Hb выше 120 г/л (7.5 ммоль/л) приведено ниже.

Следует избегать повышения уровня Hb более чем на 20 г/л (1.25 ммоль/л) через четыре недели. Если повышение происходит, необходимо соответственно скорректировать дозу препарата. Если уровень Hb повышается на 20 г/л (1.25 ммоль/л) через один месяц, либо, увеличивается и приближается к уровню 120 г/л (7.45 ммоль/л), дозу следует уменьшить приблизительно на 25%. В случае, если уровень Hb продолжает повышаться, лечение следует приостановить до начала его снижения, и, с этого момента возобновить лечение в дозе примерно на 25% меньше предыдущей.

Следует проводить тщательное наблюдение за пациентом с целью подбора минимальной дозы, достаточной для обеспечения максимального эффекта препарата и поддержания уровня Hb ниже 120 г/л (7.45 ммоль/л).

Следует соблюдать осторожность при увеличении дозы препарата у пациентов с хронической почечной недостаточностью. При неполном ответе на лечение следует исключить возможные причины неэффективности терапии (см. разделы 4.4 и 5.1).

При гипертонии или сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях и заболеваниях периферических сосудов, недельное увеличение уровня Hb и целевой уровень Hb следует определять индивидуально, принимая во внимание клиническую картину.

Лечение препаратом Рекормон проводится в 2 этапа.

1. Стадия коррекции

– Подкожное введение:

Начальная доза составляет 20 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю. Дозу можно увеличивать каждые 4 недели на 20 МЕ/кг 3 раза в неделю и каждую неделю, если Hb повышается недостаточно (<2.5 г/л в неделю). Недельную дозу также можно делить на ежедневные введения.

– Внутривенное введение:

Начальная доза составляет 40 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю. Дозу можно увеличивать каждые 4 недели до 80 МЕ/кг – 3 раза в неделю – и далее повышать на 20 МЕ/кг, при необходимости, 3 раза в неделю с месячным интервалом.

Максимальная доза при любом способе введения не должна превышать 720 МЕ/кг в неделю.

2. Поддерживающая терапия

Для поддержания целевого уровня Hb от 100 до 120 г/л, дозу вначале следует уменьшить наполовину от предыдущей. Далее доза подбирается индивидуально, с интервалом в 1 или 2 недели (поддерживающая доза).

При подкожном введении недельную дозу вводят за один прием или делят на 3-7 введений в течение недели. Если при режиме однократного введения в неделю состояние

пациента стабилизировалось, пациента можно перевести на режим однократного введения в 2 недели, что может потребовать увеличения дозы.

Результаты клинических исследований с участием детей продемонстрировали, что, как правило, чем меньше возраст, тем более высокие дозы препарата Рекормон требуются. Тем не менее, следует соблюдать рекомендуемую схему дозирования, так как индивидуальный ответ не может быть спрогнозирован.

Лечение препаратом Рекормон, как правило, длительное. Тем не менее, его можно прекратить в любое время в случае необходимости. В клинических исследованиях получены результаты применения препарата 1 раз в неделю на протяжении 24 недель.

Профилактика анемии у недоношенных новорожденных

Раствор вводится подкожно в дозе 250 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю. При гемотрансфузии, проведенной недоношенным новорожденным до начала лечения препаратом Рекормон, равнозначный ответ на терапию, подобный тому, что может быть достигнут у новорожденных, которым не выполнялась гемотрансфузия, маловероятен. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 6 недель.

Лечение симптоматической анемии, индуцированной химиотерапией у пациентов с опухолями

Пациентам с анемией (уровень Hb \leq 100 г/л (6.2 ммоль/л)) препарат вводят подкожно. Симптомы и осложнения анемии могут варьировать в зависимости от возраста, пола и характера заболевания; тяжесть заболевания и состояние пациента должны оцениваться врачом в каждом индивидуальном случае.

Недельная доза может быть введена один раз в неделю или поделена на 3-7 введений в неделю.

Рекомендуемая начальная доза составляет 30,000 МЕ в неделю (что соответствует примерно 450 МЕ/кг средневзвешенной массы тела пациента).

Ввиду индивидуальной вариабельности, показатели уровня Hb у одного и того же пациента могут находиться выше или ниже желаемого уровня. Изменения уровня Hb следует регулировать, корректируя дозу препарата, с учетом необходимости поддержания целевого уровня Hb в диапазоне от 100 г/л (6.2 ммоль/л) до 120 г/л (7.5 ммоль/л). Следует избегать поддержания устойчивого уровня Hb выше 120 г/л (7.5 ммоль/л); руководство по коррекции дозы при уровне Hb выше 120 г/л (7.5 ммоль/л) приведено ниже.

При повышении Hb на 10 г/л (0.62 ммоль/л) через 4 недели - терапию следует продолжать в той же дозе. При повышении Hb менее чем на 10 г/л (0.62 ммоль/л) через 4 недели - дозу следует удвоить. При отсутствии повышения Hb на 10 г/л (0.62 ммоль/л) через 8 недель - лечение следует прервать, т. к. ответ на терапию препаратом Рекормон маловероятен.

Терапию следует продолжать до 4 недель после окончания химиотерапии.

Максимальная доза не должна превышать 60,000 МЕ в неделю.

При достижении целевого показателя Hb для конкретного пациента дозу препарата следует уменьшить на 25-50%. Следует рассмотреть необходимость соответствующего титрования дозы.

Если показатель Hb превышает 120 г/л (7.5 ммоль/л), дозу следует уменьшить примерно на 25-50%. Лечение должно быть приостановлено, если показатель Hb превышает 130 г/л (8.1 ммоль/л). Терапию следует возобновлять в дозе примерно на 25% меньше предыдущей, после того, как уровень Hb снизился до 120 г/л (7.5 ммоль/л) или ниже.

При повышении Hb более чем на 20 г/л (1.3 ммоль/л) через 4 недели дозу следует уменьшить на 25-50 %.

Следует проводить тщательное наблюдение за пациентами с целью подбора минимальной дозы, достаточной для обеспечения максимального эффекта препарата.

Увеличение количества аутологичной крови

Препарат вводится внутривенно приблизительно в течение 2 минут или подкожно, 2 раза

в неделю на протяжении 4 недель. Если показатель гематокрита ($\geq 33\%$) позволяет осуществить забор крови, препарат вводят в конце процедуры.

На протяжении всего курса лечения гематокрит не должен превышать 48%.

Дозу препарата определяют врач-трансфузиолог и хирург индивидуально, в зависимости от того какой объем крови будет взят у пациента и от его эритроцитарного резерва:

1. Объем крови, который будет взят у пациента, зависит от предполагаемой кровопотери, имеющихся в наличии методик консервации крови и общего состояния пациента. Объем крови должен быть достаточным для того, чтобы избежать переливания крови от другого донора. Необходимый объем забранной крови зависит от предполагаемой кровопотери, применения методик консервации крови и общего состояния пациента.

Объем крови, который будет взят у пациента, выражается в единицах (1 единица эквивалентна 180 мл эритроцитов).

2. Возможность донорства преимущественно зависит от объема крови у пациента и исходного показателя гематокрита. Оба показателя определяют эндогенный эритроцитарный резерв, который рассчитывается по следующей формуле:

Эндогенный эритроцитарный резерв = объем крови [мл] \times (гематокрит - 33) \div 100

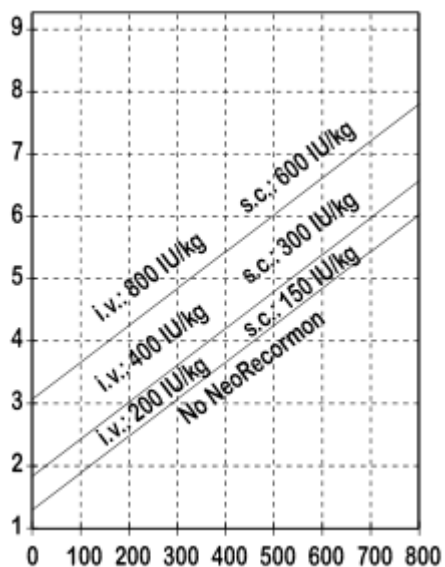
Женщины: объем крови [мл] = 41 [мл/кг] \times масса тела [кг] + 1200 [мл]

Мужчины: объем крови [мл] = 44 [мл/кг] \times масса тела [кг] + 1600 [мл]

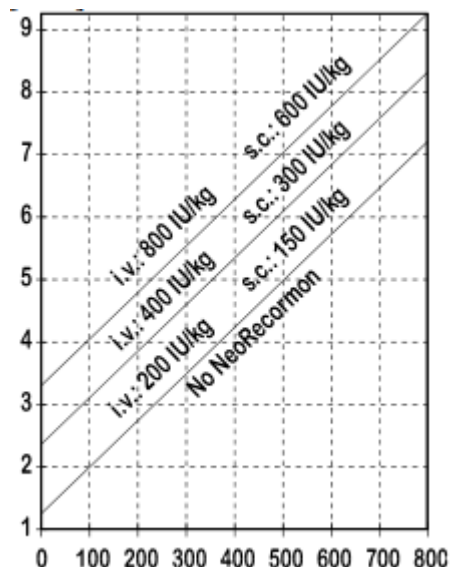
(масса тела >45 кг)

Показание к применению препарата Рекормон и его разовая доза определяются по номограммам, исходя из требуемого объема донорской крови и эндогенного эритроцитарного резерва.

Женщины
Требуемый объем донорской крови [единиц]



Мужчины
Требуемый объем донорской крови [единиц]



Эндогенный эритроцитарный резерв [мл] Эндогенный эритроцитарный резерв [мл]
(i.v. – внутривенно; s.c. – подкожно; IU/kg - МЕ/кг; No NeoRecormon – без препарата Рекормон)

Разовая доза, определенная таким образом, вводится 2 раза в неделю на протяжении 4 недель.

Максимальная доза не должна превышать 1600 МЕ/кг массы тела в неделю при внутривенном введении и 1200 МЕ/кг в неделю при подкожном введении.

Способ применения

Шприц-тюбик с препаратом Рекормон готов к употреблению. Применять следует только

светлый прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, не содержащий видимых включений.

Раствор в шприц-тюбиках стерилен и не содержит консервантов. Если после инъекции в шприц-тюбике осталось некоторое количество препарата, повторное введение его недопустимо; лекарственный препарат предназначен только для однократного применения.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1
- Неконтролируемая артериальная гипертензия
- При назначении с целью увеличения количества аутологичной крови: инфаркт миокарда или инсульт в течение предшествующего месяца, нестабильная стенокардия, повышенный риск тромбоза глубоких вен, например, венозная тромбоэмболическая болезнь в анамнезе
- Фенилкетонурия

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при рефрактерной анемии при наличии бласттрансформированных клеток, эпилепсии, тромбоцитозе и хронической печеночной недостаточности. До начала лечения необходимо исключить дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, поскольку снижается эффективность терапии.

Следует соблюдать осторожность при повышении дозы препарата у пациентов с хронической почечной недостаточностью, поскольку высокие кумулятивные дозы эпоэтина могут приводить к повышенному риску летальности, серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. У пациентов с неполным ответом на терапию эпоэтинами следует рассмотреть возможность наличия альтернативных причин недостаточного повышения уровня Hb в ответ на лечение (см. разделы 4.2 и 5.1).

Следует исключить дефицит железа до начала лечения препаратом Рекормон, а также в течение всего периода терапии. При необходимости может быть назначена дополнительная терапия препаратами железа в соответствии с клиническими рекомендациями.

Эффективность препарата Рекормон может быть снижена при увеличении концентрации алюминия на фоне лечения почечной недостаточности.

Решение о применении препарата Рекормон у пациентов с нефросклерозом, не получающих диализ, необходимо принимать индивидуально, так как не исключается возможное ускорение прогрессирования почечной недостаточности.

Истинная эритроцитарная аплазия (ИЭА)

Во время терапии эритропоэтинами, включая препарат Рекормон, сообщалось о развитии истинной эритроцитарной аплазии, вызванной образованием нейтрализующих антител к эритропоэтину. Доказано наличие перекрестной реакции нейтрализующих антител со всеми эритропоэтинами, поэтому пациентов, у которых имеется подозрение на наличие или подтверждение наличия нейтрализующих антител к эритропоэтину не следует переводить на Рекормон (см. раздел 4.8).

Истинная эритроцитарная аплазия у пациентов с гепатитом С

Резкое падение уровня гемоглобина и развитие тяжелой анемии, в сочетании с низким уровнем ретикулоцитов, должно служить обоснованием для прекращения лечения эпоэтином и проведения анализа на наличие антител к эритропоэтину. При одновременном применении эпоэтинов с интерфероном и рибавирином у пациентов с гепатитом С сообщалось о случаях развития ИЭА. Применение эпоэтинов для лечения анемии у пациентов с гепатитом С не показано.

Контроль артериального давления

Возможно повышение артериального давления или усугубление имеющейся артериальной гипертензии, особенно на фоне резкого повышения гематокрита. Повышение артериального давления может быть купировано антигипертензивными препаратами. Если артериальная гипертензия не поддается медикаментозному контролю, рекомендовано временное прекращение лечения препаратом Рекормон. Рекомендуется регулярный контроль артериального давления, особенно на начальной стадии лечения, а также в промежутках между сеансами диализа. Возможно развитие гипертонического криза с явлениями энцефалопатии, требующего немедленного обращения к врачу и интенсивного лечения. Особое внимание следует уделять резкой острой мигреноподобной головной боли, которая является возможным тревожным признаком.

Имеются сообщения о развитии тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, в т. ч. синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут угрожать жизни или привести к смертельному исходу (см. раздел 4.8). Наиболее тяжелые случаи наблюдались при применении эпоэтинов пролонгированного действия. В момент назначения препарата, пациенту должно быть сообщено о признаках и симптомах, во время лечения следует тщательно наблюдать пациента на предмет развития нежелательных реакций со стороны кожи. Если признаки и симптомы указывают на проявление подобных реакций, прием препарата Рекормон следует немедленно прекратить и рассмотреть возможность назначения альтернативного лечения. В случае развития синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза на фоне применения препарата Рекормон, лечение стимуляторами эритропоэза у данных пациентов в будущем возобновлять нельзя.

Хроническая почечная недостаточность

Во время лечения препаратом Рекормон, особенно после внутривенного введения, у пациентов с хронической почечной недостаточностью может наблюдаться умеренное дозозависимое повышение числа тромбоцитов, не выходящее за пределы нормы, обратимое после продолжения терапии. На протяжении первых 8 недель терапии рекомендовано вести регулярный контроль числа тромбоцитов.

Концентрация гемоглобина

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, поддержание уровня гемоглобина не должно превышать верхний предел целевой концентрации гемоглобина, рекомендованной в разделе 4.2. В ходе клинических исследований наблюдался повышенный риск смертельного исхода и сердечно-сосудистых или цереброваскулярных осложнений, в т. ч. инсульта, при применении стимуляторов эритропоэза для достижения целевого показателя гемоглобина выше 120 г/л (7.5 ммоль/л).

Контролируемые клинические исследования не продемонстрировали значимой пользы назначения эпоэтинов при повышении концентрации гемоглобина выше уровня, необходимого для контроля симптомов анемии и исключения переливания крови.

У недоношенных новорожденных возможно незначительное повышение числа тромбоцитов, особенно на 12-14 день жизни, следовательно, необходим регулярный контроль этого показателя.

Влияние на рост опухолей

Эпоэтины являются факторами роста, которые, прежде всего, стимулируют выработку эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток. Как и в отношении всех факторов роста, существует обеспокоенность, что эпоэтины могут стимулировать рост опухолей. По данным нескольких контролируемых исследований, эпоэтины не показали улучшения общей выживаемости или уменьшения риска прогрессирования опухоли у пациентов с анемией, ассоциированной со злокачественными опухолями.

Контролируемые клинические исследования с применением препарата Рекормон и других стимуляторов эритропоэза (СЭ) продемонстрировали:

- укорочение времени до прогрессирования опухоли у пациентов с опухолями головы и шеи на поздней стадии, получающих лучевую терапию, при применении для достижения целевого показателя гемоглобина выше 140 г/л (8.7 ммоль/л),
- снижение показателя общей выживаемости и увеличение смертности, связанные с прогрессированием заболевания через 4 месяца у пациенток с метастатическим раком молочной железы, получающих химиотерапию, при применении СЭ для достижения целевого показателя гемоглобина 120-140 г/л (7.5-8.7 ммоль/л),
- повышение риска смертельного исхода при применении СЭ для достижения целевого уровня гемоглобина 120 г/л (7.5 ммоль/л) у пациентов с активным злокачественным заболеванием, не получающих ни лучевую терапию, ни химиотерапию. Стимуляторы эритропоэза не показаны к применению у данной популяции пациентов.

Принимая во внимание вышеизложенное, в некоторых клинических ситуациях, у пациентов с опухолями переливание крови должно быть предпочтительным методом лечения анемии. Решение о применении рекомбинантных эритропоэтинов должно быть основано на оценке соотношения польза-риск в каждом индивидуальном случае с учетом характера заболевания. При оценке следует учитывать тип опухоли и ее стадию; степень анемии; предполагаемую продолжительность жизни; условия, в которых пациент принимает лечение; предпочтения пациента (см. раздел 5.1)

Возможно повышение артериального давления, которое может быть купировано медикаментозно. Таким образом, у пациентов с опухолями рекомендовано вести контроль артериального давления, особенно на начальной стадии лечения.

У пациентов с опухолями также следует регулярно контролировать число тромбоцитов и уровень гемоглобина.

У пациентов, *сдающих аутологичную кровь*, возможно увеличение числа тромбоцитов, преимущественно в пределах нормы. У таких пациентов рекомендовано определять число тромбоцитов, по меньшей мере, один раз в неделю. При увеличении числа тромбоцитов более чем до $150 \times 10^9/\text{л}$ или в случае превышения пределов нормы, лечение препаратом Рекормон следует прекратить.

Поскольку у *недоношенных новорожденных* не может быть исключен потенциальный риск развития ретинопатии на фоне лечения эритропоэтином, следует соблюдать осторожность, и решение о лечении недоношенных новорожденных должно быть принято с учетом потенциальной пользы и риска, а также имеющихся альтернативных вариантов терапии.

У *пациентов с хронической почечной недостаточностью* во время гемодиализа, ввиду повышения гематокрита во время терапии препаратом Рекормон, зачастую требуется увеличение дозы гепарина. При неоптимальной гепаринизации возможна окклюзия диализной системы.

Следует рассмотреть необходимость ранней ревизии шунта и профилактики тромбоза, например, назначением ацетилсалициловой кислоты, у пациентов с хронической почечной недостаточностью с учетом риска возникновения тромбоза шунта.

Во время лечения следует регулярно контролировать уровни калия и фосфата в сыворотке. Повышение уровня калия на фоне приема препарата Рекормон наблюдалось у некоторых пациентов с уремией, несмотря на то, что прямая связь с приемом препарата не установлена. При повышении уровня калия следует рассмотреть приостановить прием препарата Рекормон до того момента, пока уровень калия не будет скорректирован.

В отношении применения препарата Рекормон при заборе аутологичной крови, следует принимать во внимание принципы забора крови, в частности:

- уровень гематокрита должен составлять $\geq 33\%$ (гемоглобин ≥ 110 г/л [6.83

- ммоль/л)];
- следует соблюдать особую осторожность у пациентов с массой тела менее 50 кг;
 - объем одномоментно забираемой крови не должен превышать 12% от расчетного объема крови пациента.

Лечение препаратом показано только тем пациентам, которым наиболее важно избежать гомологичной гемотрансфузии, принимая во внимание соотношение риск-польза при гомологичной трансфузии.

Ненадлежащее применение

Применение препарата не по назначению у здоровых людей может привести к избыточному повышению гематокрита, что может приводить к сердечно-сосудистым осложнениям с угрозой для жизни.

Вспомогательные вещества

Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми формами фенилкетонурии, так как один предварительно наполненный шприц содержит вспомогательное вещество фенилаланин в количестве до 0.3 мг/шприц.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одном шприце, т. е. по существу «свободен от натрия».

Отслеживаемость препарата Рекормон

Для улучшения отслеживаемости в истории болезни пациента следует четко записывать торговое название назначенного стимулятора эритропоэза.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Имеющиеся на данный момент результаты клинических исследований не указывают на наличие какого-либо взаимодействия препарата Рекормон с другими лекарственными средствами.

По результатам экспериментов на животных выявлено, что эпоэтин бета не повышает миелотоксичность цитостатических лекарственных средств, таких как этопозид, цисплатин, циклофосфамид и фторурацил.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Фертильность

Результаты исследований на животных не продемонстрировали прямого либо косвенного отрицательного воздействия на течение беременности, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие (см. раздел 5.3).

Беременность

Опыт применения эпоэтина бета у беременных женщин отсутствует.

При назначении препарата беременным женщинам следует соблюдать осторожность.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли эпоэтин бета в грудное молоко. Решение о продолжении/прекращении кормления грудью, либо о продолжении/прекращении приема эпоэтина бета должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Рекормон не оказывает влияния на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По результатам клинических исследований, проведенных с участием 1725 пациентов,

примерно у 8% пациентов, получавших лечение препаратом Рекормон, ожидалось развитие нежелательных реакций.

Пациенты с анемией на фоне хронической почечной недостаточностью

Наиболее частой нежелательной реакцией во время приема препарата Рекормон, являлось повышение артериального давления или усугубление существующей артериальной гипертензии, особенно в случае резкого увеличения гематокрита (см. раздел 4.4). Гипертонический криз с явлениями энцефалопатии (например, головная боль и спутанное состояние, сенсомоторные нарушения, такие как: расстройство речи или нарушение походки – вплоть до судорог) также могут возникать у отдельных пациентов с нормальным или пониженным артериальным давлением (см. раздел 4.4).

Может возникать тромбоз шунта, особенно у пациентов, имеющих склонность к гипотензии, либо у пациентов с осложнениями артериовенозной фистулы (например, стеноз, аневризма), см. раздел 4.4. В большинстве случаев, одновременно с повышением гематокрита наблюдается снижение концентрации сывороточного ферритина (см. раздел 4.4). Также, в отдельных случаях наблюдалось преходящее увеличение уровней кальция и фосфата в сыворотке (см. раздел 4.4).

Имеются сообщения об отдельных случаях возникновения истинной эритроцитарной аплазии, опосредованной нейтрализующими антителами к эритропоэтину. В случае развития истинной эритроцитарной аплазии лечение препаратом Рекормон необходимо прекратить и пациентов не следует переводить на терапию другими стимуляторами эритропоэза (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции перечислены в Таблице 1 ниже.

Пациенты с онкологическими заболеваниями

На фоне лечения эпоэтином бета часто отмечаются головная боль и артериальная гипертензия, купируемые медикаментозно (см. раздел 4.4).

У некоторых пациентов наблюдается снижение показателей сывороточного железа (см. раздел 4.4).

Клинические исследования продемонстрировали более высокую частоту развития тромбозэмболических осложнений среди пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших Рекормон, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения из контрольных групп или из группы, получавшей плацебо. У пациентов, получавших Рекормон, частота развития тромбозэмболических событий составляет 7% по сравнению с 4% в контрольной группе; что не связано с повышением уровня смертности по причине тромбозэмболий по сравнению с контрольной группой.

Нежелательные реакции перечислены в Таблице 2 ниже.

Пациенты, которым проводился забор аутологичной донорской крови

У пациентов, которым назначали забор аутологичной донорской крови, отмечена более высокая частота тромбозэмболических событий. Однако причинной связи с лечением препаратом Рекормон не установлено.

По данным плацебо контролируемых исследований, временный дефицит железа был более выраженным среди пациентов, получавших Рекормон, нежели в контрольной группе (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции перечислены в Таблице 3 ниже.

Имеются сообщения о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, сочетанных с приемом эпоэтина, в т. ч. синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), которые могли представляли угрозу для жизни или приводили к смертельному исходу (см. раздел 4.4).

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам в соответствии с MedDRA и категориям частоты развития. Для описания частоты случаев возникновения НР используют следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$)

до <1/10); нечасто ($\geq 1/1,000$ до <1/100); редко ($\geq 1/10,000$ до <1/1,000); очень редко (<1/10,000); не известно (не может быть вычислено по имеющимся данным).

Таблица 1: Нежелательные реакции, связываемые с приемом препарата Рекормон в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия	Часто
	Гипертонический криз	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	Тромбоз шунта Тромбоцитоз	Редко Очень редко

Таблица 2: Нежелательные реакции, связываемые с приемом препарата Рекормон в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с онкологическими заболеваниями

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия	Часто
	Тромбоэмболическое осложнение	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто

Таблица 3: Нежелательные реакции, связываемые с приемом препарата Рекормон в контролируемых клинических исследованиях у пациентов, сдающих аутологичную кровь

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто

Недоношенные новорожденные

Часто наблюдается снижение показателей уровня сывороточного ферритина (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций

На фоне терапии эпоэтином бета редко могут возникать кожные реакции в виде сыпи, кожного зуда, крапивницы или реакции в месте инъекции. Зарегистрированы очень редкие случаи развития анафилактикоидных реакций, сочетанных с приемом эпоэтина бета. Однако, по данным контролируемых клинических исследований, увеличение частоты развития реакций гиперчувствительности не выявлено.

В очень редких случаях, особенно в начале лечения, сообщалось о гриппоподобных симптомах, сочетанных с приемом эпоэтина бета: лихорадка, озноб, головная боль, боль в конечностях, чувство недомогания и(или) боль в костях. Реакции были слабыми или умеренными и проходили спустя пару часов или дней.

По данным контролируемого клинического исследования сообщения о частых случаях развития инсульта на фоне приема эпоэтина альфа или дарбэпоэтина альфа.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Терапевтический индекс препарата Рекормон очень широкий. Даже при очень высоких уровнях эпоэтина бета в сыворотке крови симптомов передозировки не наблюдалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антианемические препараты. Другие антианемические препараты. Эритропоэтин.

Код АТХ: В03ХА01

Механизм действия

Эритропоэтин является гликопротеином, стимулирующим выработку эритроцитов из коммитированных клеток-предшественников. Эритропоэтин выступает в качестве митогенного стимулирующего фактора и гормона дифференцировки. Активное вещество препарата Рекормон - эпоэтин бета, по своему аминокислотному и углеводному составу идентично эритропоэтину, выделенному из мочи пациентов с анемией.

Биологическая эффективность эпоэтина бета продемонстрирована после внутривенного и подкожного введения на различных моделях у животных *in vivo* (здоровые и крысы с уреимией, мыши, собаки с полицитемией). После введения эпоэтина бета увеличивается число эритроцитов, ретикулоцитов и уровень гемоглобина, а также скорость включения железа ^{59}Fe в клетки.

После инкубирования с эпоэтином бета установлено повышение включения ^3H -тимидина в эритроидные ядродержащие клетки селезенки *in vitro* (культура клеток селезенки мыши).

Исследования культуры клеток костного мозга человека показали, что эпоэтин бета специфически стимулирует эритропоэз, не влияя на лейкопоэз. Цитотоксического действия эпоэтина бета на костный мозг или клетки кожи человека не выявлено.

После введения разовой дозы влияния эпоэтина бета на поведенческую или локомоторную активность мышей, кровообращение или респираторную функцию у собак не установлено.

Клиническая эффективность и безопасность

В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования 4 038 пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получающих диализ, с диабетом 2 типа и уровнем гемоглобина ≤ 110 г/л, получали лечение дарбэпоэтином альфа для достижения целевого уровня гемоглобина 130 г/л, или плацебо (см. раздел 4.4). В исследовании не достигнута первичная конечная точка, заключающаяся в демонстрации уменьшения риска общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости или развития терминальной стадии почечной недостаточности. Анализ отдельных компонентов комбинированных конечных точек показал следующие степени высокого риска (95% ДИ): смертельный исход: 1.05 (0.92, 1.21), инсульт: 1.92 (1.38, 2.68), застойная сердечная недостаточность: 0.89 (0.74, 1.08),

инфаркт миокарда: 0.96 (0.75, 1.23), госпитализация по поводу ишемии миокарда: 0.84 (0.55, 1.27), терминальная почечная недостаточность: 1.02 (0.87, 1.18).

По результатам, полученным в клинических исследованиях применения стимуляторов эритропоэза у пациентов с хронической почечной недостаточностью (на диализе, не на диализе, с и без диабета), выполнен ретроспективный анализ. Выявлена тенденция к повышению риска общей смертности, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, связанного с высокими кумулятивными дозами стимуляторов эритропоэза, независимо от наличия диабета или получения диализа (см. разделы 4.2 и 4.4).

Эритропоэтин является фактором роста, который, прежде всего, стимулирует выработку эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток.

Показатель выживаемости и прогрессирования опухоли изучен в рамках пяти крупных контролируемых исследований, с участием в общей сложности 2833 пациентов; четыре исследования имели двойной слепой, плацебо контролируемый дизайн, и одно исследование было открытым. В два исследования были включены пациенты, получающие химиотерапию. Целевая концентрация гемоглобина в двух исследованиях составила >130 г/л; в остальных трех составила 120-140 г/л. В открытом исследовании разницы в показателях общей выживаемости среди пациентов, получавших лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином, и пациентов из контрольных групп не наблюдалось. В четырех плацебо контролируемых исследованиях отношение рисков общей выживаемости варьировало от 1.25 до 2.47 в пользу контрольных групп. В данных исследованиях продемонстрирована согласующаяся статически значимая необъяснимая избыточная смертность среди пациентов с анемией, ассоциированной с различными распространенными типами опухолей, получавших лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином, по сравнению с контрольными группами. Конечные выводы по оценке показателя общей выживаемости в исследованиях невозможно описать в удовлетворительной степени ввиду разницы в частоте развития тромбоза и сопутствующих осложнений у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин, и пациентов из контрольной группы.

Мета-анализ на основе индивидуальных данных пациентов, в который вошли данные всех 12 контролируемых клинических исследований с участием онкологических пациентов с анемией, получавших препарат Рекормон (n=2301), выявил точечную оценку общего отношения рисков показателя выживаемости: 1.13 в пользу контрольных групп (95 % ДИ: 0.87, 1.46). У пациентов с исходным уровнем гемоглобина ≤ 100 г/л (n=899), точечная оценка отношения рисков показателя выживаемости составила 0.98 (95 % ДИ: от 0.68 до 1.40). Повышенный относительный риск тромбоэмболических осложнений наблюдался у всей популяции (ОР: 1.62, 95 % ДИ: 1.13, 2.31).

Также выполнен индивидуальный анализ данных 13 900 пациентов с онкологическими заболеваниями (химио-, лучевая-, химиолучевая терапия, и без терапии) из 53 контролируемых клинических исследований, с применением нескольких эпоэтинов. В результате мета-анализа данных общей выживаемости получена точечная оценка отношения рисков, равная 1.06 в пользу контрольных групп (95% ДИ: 1.00, 1.12; 53 исследования и 13 933 пациентов), в отношении пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, отношения рисков показателя общей выживаемости составил: 1.04 (95% ДИ: 0.97, 1.11; 38 исследований и 10 441 пациентов). Мета-анализ также систематически указывает на существенно повышенный относительный риск тромбоэмболических явлений у онкологических пациентов, получающих рекомбинантный человеческий эритропоэтин (см. раздел 4.4).

В очень редких случаях, во время терапии рекомбинантными человеческими эритропоэтинами обнаруживали нейтрализующие антитела к эритропоэтину с развитием или без развития истинной эритроцитарной аплазии.

5.2 Фармакокинетические свойства

Исследования фармакокинетики с участием здоровых добровольцев и пациентов с уремией показывают, что период полувыведения эпоэтина бета, вводимого внутривенно, составляет от 4 до 12 часов, объем распределения соответствует от одной до двух частей объема плазмы. Аналогичные результаты получены по данным экспериментов на животных у здоровых крыс и с уремией.

При подкожном введении препарата пациентам с уремией длительное всасывание обеспечивает плато концентрации препарата в сыворотке крови, а максимальная концентрация достигается, в среднем, через 12-28 часов. Конечный период полувыведения при подкожном введении дольше, чем после внутривенного введения, и в среднем равен 13-28 часам.

Биодоступность эпоэтина бета после подкожного введения по сравнению с внутривенным введением составляет 23-42%.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные доклинических исследований, в том числе результаты стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при введении многократных доз, генотоксичности и репродуктивной токсичности, подтверждают отсутствие специфического риска для человека.

В исследовании канцерогенности гомологического эритропоэтина у мышей признаков пролиферативного или опухолеобразующего потенциала не обнаружено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

динатрия гидрофосфат (12-водный),

натрия дигидрофосфат (2-водный),

натрия хлорид,

кальция хлорид (2-водный),

мочевина,

полисорбат 20,

глицин,

L-лейцин,

L-изолейцин,

L-треонин,

L- глутаминовая кислота,

L-фенилаланин,

вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Исследования несовместимости не проводились, лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

При необходимости транспортировки допускается изменение температурного режима (до 25 °С), но не более чем на 5 дней.

В домашних условиях шприц-тюбики следует хранить в холодильнике при температуре от 2 °С до 8 °С. При использовании в амбулаторных условиях шприц-тюбик можно однократно извлечь из холодильника и хранить при температуре до 25 °С не более 3 дней.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 2000 МЕ/0.3 мл в одноразовые шприцы из бесцветного стекла, с поршнем и колпачком.

По 3 шприца и по 3 одноразовые иглы вкладывают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки.

По 2 упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Перед началом следует вымыть руки!

1. Вынуть один шприц из упаковки и убедиться в том, что раствор прозрачен, бесцветен и не содержит видимых частиц. Снять колпачок со шприца.

2. Вынуть из упаковки одну иглу, надеть ее на шприц и снять с иглы защитный колпачок.

3. Удалить воздух из шприца и иглы, держа шприц вертикально и осторожно продвигая поршень вверх. Нажимать на поршень до тех пор, пока в шприце не останется необходимая доза препарата.

4. Очистить кожу в месте инъекции с помощью салфетки, смоченной спиртом. Большим и указательным пальцем взять кожу в складку. Держа корпус шприца ближе к игле, быстрым и уверенным движением ввести иглу в кожу. Ввести препарат. Быстро вынуть иглу и прижать место укола стерильным сухим диском.

Данный лекарственный препарат предназначен только для однократного применения. Любое неиспользованное количество препарата или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Тел. + 41 61 688 11 11

Факс: 41 61 691 93 91

info@roche.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Рош Казахстан»

050020, Республика Казахстан,

г. Алматы, ул. Луганского, д. 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№015703

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 01 марта 2010 г.

Дата обновления регистрации: 08 июля 2015 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>