

возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Побочное действие

На основании результатов клинических исследований ожидается, что у ~8% пациентов будут отмечаться нежелательные реакции при применении препарата Рекормон®.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, представлены согласно классам систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Частоты нежелательных реакций, отмечавшихся в ходе клинических исследований, представлены ниже. Они отражают разницу между группой пациентов, получавшей Рекормон®, и контрольной группой.

Лечение анемии у пациентов с хроническим заболеванием почек

Наиболее частыми нежелательными реакциями (часто 1-10%), в особенности на раннем этапе лечения препаратом Рекормон®, были гипертензивные явления, включая артериальную гипертензию, гипертонический криз с или без симптомов подобных энцефалопатии (головные боли и спутанность сознания, сенсорно-двигательные нарушения – такие как нарушения речи или походки – вплоть до тонико-клонических судорог). Подобные повышения артериального давления могут возникать у пациентов с нормальным артериальным давлением или проявляться в виде усиления уже имеющейся артериальной гипертензии (см. раздел «Особые указания»).

Могут возникать тромбозы шунтов, особенно у пациентов с тенденцией к артериальной гипотензии или с осложнениями в связи с артериовенозной фистулой (например, стенозы, аневризмы) (см. раздел «Особые указания»). В большинстве случаев, отмечалось снижение показателя сывороточного ферритина с одновременным повышением показателя Hb. Кроме того, в отдельных случаях наблюдалось временное увеличение уровня сывороточного калия и фосфатов.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия; нечасто – гипертонический криз.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоз шунтов; очень редко – тромбоцитоз.

Лечение симптоматической анемии у онкологических пациентов, получающих химиотерапию

Гипертензивные явления – частые (1-10%) нежелательные реакции, в особенности на раннем этапе лечения препаратом Рекормон®.

У некоторых пациентов наблюдалось снижение показателя сывороточного железа. В клинических исследованиях регистрировали более высокую частоту тромбоэмболических явлений у онкологических пациентов, получавших препарат Рекормон® (7%), по сравнению с пациентами, которые его не получали (4%) (в обеих группах явление относится к категории частоты – «часто»); данное различие не было связано с каким-либо увеличением смертности от тромбоэмболического явления по сравнению с пациентами, которые не получали Рекормон®.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – тромбоэмболическое явление.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Увеличение объема донорской крови, предназначенной для последующей ауотрансфузии

Отмечалось небольшое увеличение частоты тромбоэмболических явлений. Однако, причинно-следственная связь с лечением препаратом Рекормон® не может быть установлена.

Возможно возникновение временного дефицита железа (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Недоношенные новорожденные

Очень часто (>10%) наблюдалось снижение показателя сывороточного ферритина.

Все показания

Редко ($\geq 1/10000$ и $\leq 1/1000$) могут возникать нарушения со стороны кожи: сыпь, зуд, крапивница или реакции в месте введения. Анафилактические реакции наблюдались очень редко ($\leq 1/10000$). Однако, в контролируемых клинических исследованиях увеличения частоты реакций гиперчувствительности не отмечено.

Очень редко ($\leq 1/10000$) наблюдались гриппоподобные симптомы (особенно в начале терапии) такие как лихорадка, озноб, головные боли, боли в конечностях, недомогание и/или боли в костях. Данные реакции были выражены слабо или умеренно и исчезали через несколько часов или дней.

Пострегистрационное применение

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе пострегистрационного применения, представлены ниже согласно классам систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: неизвестно – парциальная красноклеточная аплазия^{1,2}.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: неизвестно – синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз².

¹ См. раздел «Особые указания».

² Частота и категория частоты не может быть установлена на основании имеющихся данных.

Отклонения лабораторных показателей при пострегистрационном применении соответствуют данным, полученным в ходе клинических исследований (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Терапевтический индекс препарата Рекормон® очень широкий, однако, следует принимать во внимание индивидуальный ответ на терапию в начале лечения. Возможен чрезмерный фармакодинамический ответ, т.е. чрезмерный эритропоэз с жизнеугрожающими сердечно-сосудистыми осложнениями. При высоком показателе Hb необходимо временно прервать терапию препаратом Рекормон® (см. «Способ применения и дозы»). При необходимости может быть проведена флеботомия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Полученные до настоящего времени данные не выявили каких-либо взаимодействий препарата Рекормон® с другими препаратами. Во избежание несовместимости или снижения активности препарата нельзя использовать другой растворитель и смешивать препарат с другими лекарственными средствами или инъекционными растворами.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование и номер серии препарата. Замена препарата Рекормон® любым биологическим лекарственным препаратом требует согласования с лечащим врачом.

Неадекватное применение препарата здоровыми людьми (например, в качестве допинга) может вызывать резкое увеличение показателя Hb, сопровождающееся угрожающими жизни осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Поскольку в отдельных случаях отмечались анафилактикоидные реакции, первая доза препарата должна вводиться под контролем врача.

Следует регулярно контролировать показатели тромбоцитов, гематокрита и Hb на фоне терапии препаратом Рекормон®.

Следует с осторожностью применять препарат Рекормон® при рефрактерной анемии при наличии бласттрансформированных клеток, эпилепсии, тромбоцитозе и хронической печеночной недостаточности. До начала лечения препаратом Рекормон® необходимо исключить дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, т. к. они снижают эффективность терапии.

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.

При лечении пациентов с тяжелыми формами фенилкетонурии следует принимать во внимание наличие фенилаланина в качестве вспомогательного вещества: 0.15 мг в шприц-тюбике 0.3 мл (в дозировке 2000 МЕ) или 0.3 мг в шприц-тюбике 0.6 мл (в дозировках 10000 МЕ, 20000 МЕ, 30000 МЕ).

Отсутствие эффекта: наиболее частыми причинами неполного ответа на лечение средствами, стимулирующими эритропоэз, являются дефицит железа и воспаление (как результат уремии или прогрессирующего метастатического рака). Следующие состояния снижают эффективность лечения средствами, стимулирующими эритропоэз: хроническая кровопотеря, фиброз костного мозга, резкое увеличение концентрации алюминия, обусловленное гемодиализом, дефицит фолиевой кислоты или витамина B₁₂, гемолиз. Если все перечисленные состояния исключены и у пациента наблюдается внезапное снижение Hb, ретикулоцитопения и обнаруживаются антитела к эритропоэтину, необходимо провести исследование костного мозга для исключения парциальной красноклеточной аплазии (ПККА). При развитии ПККА терапию препаратом Рекормон® необходимо прекратить и пациентов не следует переводить на терапию другими стимуляторами эритропоэза.

ПККА, вызванная нейтрализующими анти-эритропоэтин антителами, может быть ассоциирована с терапией стимуляторами эритропоэза, в том числе и с терапией препаратом Рекормон®. Не рекомендуется переводить пациентов на терапию препаратом Рекормон® при подозрении на наличие или при подтвержденном наличии нейтрализующих эритропоэтин антител.

Эффект на опухолевый рост: эпоэтины являются факторами роста, которые в основном стимулируют образование эритроцитов. Эритропоэтиновые рецепторы могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток. Нельзя исключить, что средства, стимулирующие эритропоэз, могут стимулировать рост злокачественного образования любого типа.

В клинических исследованиях при лечении анемии у онкологических пациентов эпоэтином бета статистически достоверного ухудшения показателя выживаемости и прогрессирования опухоли не зарегистрировано.

У пациентов с хроническим заболеванием почек или со злокачественными опухолями, получающих химиотерапию, могут возникать эпизоды повышения АД и ухудшение течения уже

имеющейся артериальной гипертензии, особенно при резком повышении Нб. Повышение АД может быть устранено медикаментозно, при отсутствии эффекта необходим временный перерыв в лечении препаратом Рекормон®. Рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление (особенно в начале терапии), в том числе между сеансами диализа у пациентов с анемией почечного генеза. У отдельных пациентов с хроническим заболеванием почек может возникать гипертонический криз с явлениями энцефалопатии даже при нормальном или низком АД. Необходима немедленная консультация терапевта и особенно при возникновении внезапных острых мигренеподобных головных болей.

У пациентов с хроническим заболеванием почек отмечалось увеличение уровня калия в сыворотке крови, однако причинно-следственная связь с препаратом не была установлена. В ходе лечения препаратом Рекормон® рекомендуется периодически контролировать уровень калия в сыворотке крови. При возникновении гиперкалиемии необходимо временно отменить Рекормон® до нормализации концентрации калия.

Пациентам с хроническим заболеванием почек требуется увеличение дозы гепарина во время сеанса гемодиализа вследствие повышения Нб. Возможна окклюзия диализной системы при неадекватной гепаринизации. Рекомендуется ранняя ревизия шунта и своевременная профилактика тромбозов (например, прием ацетилсалициловой кислоты).

Возможно умеренное дозозависимое увеличение количества тромбоцитов в пределах нормы, особенно после в/в назначения препарата Рекормон®, с последующим самостоятельным возвращением к нормальным значениям при продолжении терапии. В первые 8 недель терапии необходим еженедельный подсчет форменных элементов крови и, особенно, тромбоцитов.

Если Рекормон® назначают *перед забором аутологичной донорской крови*, следует придерживаться рекомендаций по процедуре донорства:

- кровь можно брать только у пациентов с величиной гематокрита $\geq 33\%$ (или гемоглобином не менее 110 г/л (6.83 ммоль/л));
- особую осторожность следует соблюдать у пациентов с массой тела менее 50 кг;
- объем крови, забираемый одномоментно, не должен превышать 12% от расчетного объема крови пациента.

Возможно увеличение количества тромбоцитов в пределах нормы у пациентов, получающих Рекормон® перед забором аутологичной донорской крови, поэтому следует контролировать число тромбоцитов еженедельно. Лечение препаратом Рекормон® прерывают при повышении тромбоцитов более чем на $150 \times 10^9/\text{л}$ или при тромбоцитозе.

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

Возможно незначительное повышение числа тромбоцитов *при профилактике анемии у недоношенных новорожденных* (вплоть до 12-14 дня), поэтому рекомендован регулярный контроль тромбоцитов.

Решение о применении препарата Рекормон® у пациентов с нефросклерозом, не получающих диализ, необходимо принимать индивидуально, так как нельзя полностью исключить возможность более быстрого ухудшения функции почек.

В большинстве случаев одновременно с повышением гемоглобина снижается концентрация ферритина в сыворотке. Поэтому всем пациентам с анемией почечного генеза и с концентрацией ферритина сыворотки менее 100 мкг/л или насыщением трансферрина менее 20% рекомендуется пероральный прием препаратов железа (Fe^{2+}) в дозе 200-300 мг/сутки. Пациентам с