

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
НЕУЛАСТИМ (NEULASTIM®)

Регистрационный номер
ЛС-002332

Торговое название препарата
Неуластим

Международное непатентованное название
Пэгфилграстим (Pegfilgrastim)

Лекарственная форма
Раствор для подкожного введения

Состав
Один шприц-тюбик (0.6 мл) содержит:
активное вещество: пэгфилграстим 6 мг
вспомогательные вещества: натрия ацетат, сорбитол, полисорбат 20, вода для инъекций.

Описание
Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа
Лейкопоза стимулятор
Код АТХ [L03AA13]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гемопозитический фактор роста.

Пэгфилграстим - ковалентный конъюгат филграстима (рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [Г-КСФ]) с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) 20 кДа, с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса. Аналогично филграстиму, пэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов.

Как и другие гемопозитические факторы роста, Г-КСФ может стимулировать эндотелиальные клетки *in vitro*.

Транзиторное увеличение лейкоцитов (лейкоцитоз) является ожидаемым последствием терапии пэгфилграстимом, т.к. соответствует его фармакодинамическим эффектам. Каких-либо побочных явлений, непосредственно связанных с таким лейкоцитозом, не описано.

Однократное введение пэгфилграстима после каждого цикла миелосупрессивной цитостатической терапии снижает продолжительность нейтропении и частоту возникновения феб-

рильной нейтропении аналогично ежедневному введению филграстима (в среднем, 11 ежедневных введений).

Фармакокинетика

После однократного подкожного введения время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) пэгфилграстима 16-120 ч. Концентрация пэгфилграстима в сыворотке крови поддерживается в течение периода нейтропении после миелосупрессивной химиотерапии.

Распределение пэгфилграстима ограничено плазмой.

Выведение пэгфилграстима нелинейное, дозозависимое, насыщаемое. Клиренс, в основном, осуществляется нейтрофилами (>99%) и снижается с увеличением дозы пэгфилграстима. В соответствии с саморегулирующимся механизмом клиренса, концентрация пэгфилграстима в сыворотке быстро снижается с началом восстановления числа нейтрофилов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Учитывая клиренс с участием нейтрофилов, вероятно, что фармакокинетика пэгфилграстима не изменяется при почечной или печеночной недостаточности.

Пожилрой возраст

Фармакокинетика пэгфилграстима у пациентов старше 65 лет аналогична фармакокинетике у взрослых.

Показания

Для снижения продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, при цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний.

Противопоказания

Гиперчувствительность к белкам, получаемым с использованием *E.coli*, филграстиму, пэгфилграстиму или к любому другому компоненту препарата.

Нейтропения при хроническом миелолейкозе и миелодиспластических синдромах.

Острый лейкоз.

Для увеличения доз цитотоксической химиотерапии выше установленных в режимах дозирования.

Одновременное назначение с цитотоксической химио- и лучевой терапией.

Беременность и период кормления грудью.

Возраст до 18 лет.

С осторожностью

Злокачественные и предопухолевые заболевания миелоидного характера (в т. ч. острый миелолейкоз *de novo* и вторичный).

В комбинации с высокодозной химиотерапией.

Серповидноклеточная анемия.

Способ применения и дозы

Взрослые (≥ 18 лет): подкожно, 6 мг (один шприц-тюбик) через 24 ч после проведения каждого цикла цитотоксической химиотерапии.

Особые группы больных

Дети: рекомендаций по применению Неуластима у детей и подростков в возрасте до 18 лет нет (недостаточно данных).

Инструкции по применению, обращению и уничтожению

Шприц-тюбик с препаратом Неуластим предназначен только для однократного использования.

Препарат Неуластим представляет собой стерильный раствор без консервантов.

Перед введением раствор Неуластима следует осмотреть на наличие посторонних видимых частиц. Допускается введение только прозрачного и бесцветного раствора.

Чрезмерное встряхивание может разрушить пэгфилграстим, сделав его биологически неактивным.

Перед инъекцией раствор в шприц-тюбике следует согреть до комнатной температуры.

Любой неиспользованный препарат или его остатки следует уничтожить в соответствии с санитарными требованиями.

Препарат Неуластим можно хранить при комнатной температуре (не выше 30°C) в течение максимального однократного периода не более 72 ч.

Препарат Неуластим, подвергшийся воздействию комнатной температуры в течение более 72 ч, применять не следует.

Случайное воздействие отрицательных температур в течение однократного периода менее 24 ч не оказывает отрицательного влияния на стабильность Неуластима.

Побочное действие

Очень частые ($\geq 10\%$) и частые ($\geq 1\%$, $< 10\%$) побочные эффекты.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - слабые или умеренные боли в костях, которые, в большинстве случаев, проходят самостоятельно или купируются обычными анальгетиками; часто - артралгия, миалгия, боли в спине, конечностях и шее.

Организм в целом: часто - боль в груди (некардиальная), боль, лихорадка.

Реакции гиперчувствительности: редко - анафилаксия, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, одышка и гипотензия, эритема и гиперемия в начале или при последующем введении. Иногда возобновление лечения сопровождается рецидивом симптомов. В случае развития серьезных аллергических реакций следует назначить соответствующее лечение с тщательным наблюдением за пациентом в течение нескольких дней. Необходимо прекратить терапию пэгфилграстимом при развитии серьезных аллергических реакций.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Местные реакции: часто - боль в месте инъекции.

Со стороны органов дыхания: кашель, одышка, инфильтраты в легких, нарушение функции дыхания, респираторный дистресс-синдром.

Со стороны органов кроветворения: спленомегалия, боли в верхнем левом квадранте живота; редко - тромбоз сосудов; очень редко - разрыв селезенки (в некоторых случаях с фатальным исходом), лейкоцитоз.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: редкие случаи острого фебрильного дерматоза (синдром Свита).

Со стороны лабораторных показателей: обратимое, слабое или умеренное клинически незначимое повышение мочевой кислоты; очень часто - повышение щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы.

Передозировка

При однократном подкожном введении препарата в дозе 300 мкг/кг серьезных нежелательных явлений не возникло ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Побочные явления при передозировке не отличались от побочных явлений при обычном применении препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Цитотоксическая химиотерапия. Из-за возможной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической терапии Неуластим следует вводить через 24 ч после введения цитотоксических химиотерапевтических средств. В клинических исследованиях препарат безопасно применялся за 14 дней до введения цитотоксических химиотерапевтических средств.

5-фторурацил (5-FU) или другие антиметаболиты. Усиление угнетения кроветворения *in vivo*. Взаимодействие с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами неизвестно.

Возможность взаимодействия с литием, который также способствует высвобождению нейтрофилов, специально не исследовали. Нет подтверждения, что данное взаимодействие может быть опасным.

Исследования, посвященные специфическим взаимодействиям или метаболизму, не проводили.

Признаков взаимодействия Неуластима с другими лекарственными препаратами на настоящее время не зафиксировано.

Несовместимость. Неуластим несовместим с растворами натрия хлорида.

Особые указания

Лечение Неуластимом должно проводиться только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт применения Г-КСФ.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что эффективность пэгфилграстима и филграстима одинакова в отношении времени купирования тяжелой нейтропении у пациентов с острым миелолейкозом *de novo*. Однако, следует проявлять осторожность при терапии Неуластимом у пациентов с острым миелолейкозом *de novo*, поскольку не установлены отдаленные результаты такой терапии.

Г-КСФ стимулирует эндотелиальные клетки и может ускорять рост миелоидных клеток, включая злокачественные клетки, и некоторые немиелоидные клетки *in vitro*.

Неуластим не следует использовать при миелодиспластических синдромах, хроническом миелолейкозе, вторичном остром миелолейкозе, поскольку безопасность и эффективность препарата у данных групп пациентов не оценивались. Следует особенно тщательно проводить дифференциальную диагностику между бласт-трансформацией при хроническом миелолейкозе и острым миелолейкозом.

Безопасность и эффективность Неуластима у больных с острым миелолейкозом *de novo* моложе 55 лет с транслокацией t(15;17) не изучались.

Безопасность и эффективность Неуластима у больных, получавших высокодозную химиотерапию, не изучались.

Кашель, лихорадка и одышка в сочетании с рентгенологическими инфильтративными изменениями, ухудшением функции легких и увеличением количества нейтрофилов могут служить признаками респираторного дистресс-синдрома у взрослых (РДС). В таком случае, по усмотрению врача, Неуластим следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Зарегистрированы очень редкие случаи разрыва селезенки после применения пэгфилграстима, некоторые - с фатальным исходом. Следует тщательно наблюдать за размерами селезенки

ки. Следует предусмотреть возможность спленомегалии или разрыва селезенки у больных с жалобами на боль в верхней левой части живота и/или в верхней части левого плеча.

Монотерапия Неуластимом не исключает развития тромбоцитопении и анемии при продолжении миелосупрессивной химиотерапии в полной дозе. Рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и гематокрит.

Неуластим не следует использовать для увеличения доз цитотоксической химиотерапии выше установленных в режимах дозирования.

Развитие серповидно-клеточного криза ассоциировалось с терапией пэгфилграстимом у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Терапия пэгфилграстимом у пациентов с серповидно-клеточной анемией должна проводиться с осторожностью только после тщательного определения потенциального риска и пользы.

Лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ или более наблюдается менее чем у 1% больных, получающих Неуластим, носит временный характер и обычно наблюдается через 24-48 ч после введения препарата в соответствии с его фармакодинамическими эффектами. Каких-либо побочных явлений, непосредственно связанных с таким лейкоцитозом, не описано. Безопасность и эффективность пэгфилграстима при мобилизации периферических стволовых клеток крови у больных соответствующим образом не оценивались.

Взросшая гемопоэтическая активность костного мозга в ответ на терапию факторами роста приводит к транзиторным положительным изменениям при визуализации костей, что следует принимать во внимание при интерпретации результатов.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 6 мг/0.6 мл

По 6 мг/0.6 мл в шприц-тюбик, корпус которого изготовлен из стекла (гидролитический класс 1 по ЕФ), поршень - из пластмассы, с пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером. С другой стороны шприц-тюбик укупорен наконечником из бутилкаучука, ламинированного фторполимером. 1 стерильная игла для инъекций в тубе из полиэтилена, герметично укупоренной фольгой алюминиевой с ПВХ покрытием.

1 шприц-тюбик вместе с 1 иглой для инъекций и инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре 2-8°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария

Юридический адрес производителя:

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Neulastim[®] - товарный знак Амген Инк США

Neulastim[®] продается по лицензии Амген Инк США

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

107031, Трубная площадь, д.2

тел. +7 (495) 229 29 99, факс: +7 (495) 229 79 99