

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭКСТИМИЯ®

Внимательно прочтите эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства.

Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.

Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.

Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Экстимия®

Международное непатентованное название: эмпэгфилграстим

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав

В 1 шприце содержится:

Действующее вещество: пегилированный рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (эмпэгфилграстим) 7,5 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат 0,23 мг, уксусная кислота ледяная до pH 4,0, полисорбат 20 0,04 мг, маннитол 50,0 мг, вода для инъекций до 1,0 мл

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Лейкопозеза стимулятор

Код АТХ: L03AA13

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 003566 - 130416

СОГЛАСОВАНО

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эмпэгфилграстим – ковалентный конъюгат филграстима (рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, рчГКСФ) с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 30 кДа, с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса.

Эмпэгфилграстим связывается с рецептором Г-КСФ подобно филграстиму и пэгфилграстиму. Аналогично филграстиму, эмпэгфилграстим 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.

По данным клинических исследований установлено, что однократное подкожное введение эмпэгфилграстима после каждого цикла миелосупрессивной цитотоксической терапии уменьшает продолжительность нейтропении 4 степени примерно в 2 раза, по сравнению с ежедневным введением филграстима. Частота возникновения фебрильной нейтропении была сопоставима с частотой в группе пациентов, получавших ежедневное введение филграстима. Общая частота нейтропении после химиотерапии при однократном введении эмпэгфилграстима и ежедневном введении филграстима была сопоставима на первом цикле, а на последующих циклах наблюдалась явная тенденция к уменьшению общей частоты нейтропении в группе эмпэгфилграстима с каждым циклом, по сравнению с группой филграстима.

Фармакокинетика

Всасывание:

У здоровых добровольцев после однократного подкожного введения различных доз эмпэгфилграстима (3 мг – 9 мг) максимальная концентрация (C_{max}) эмпэгфилграстима в крови достигалась в среднем через 36 – 48 часов. У больных раком молочной железы, получающих химиотерапию комбинацией доцетаксела и доксорубицина, во время первого цикла химиотерапии после однократного подкожного введения эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг C_{max} , составлявшая в среднем 192143,6 пг/мл, достигалась в крови в среднем через 61 час, а период полувыведения ($T_{1/2}$) составил 78 часов.

Распределение: Концентрация эмпэгфилграса в сыворотке крови поддерживается в течение периода нейтропении после миелосупрессивной химиотерапии. Средняя системная экспозиция $AUC_{(0-\infty)}$ эмпэгфилграса после однократного подкожного введения в дозе 7,5 мг составила 27718704 (пг/мл)•ч.

Выведение: Выведение эмпэгфилграса нелинейное, дозозависимое, насыщаемое. Клиренс в основном осуществляется нейтрофилами. В соответствии с саморегулирующимся механизмом клиренса, концентрация эмпэгфилграса в сыворотке медленно снижается во время преходящего снижения числа нейтрофилов, связанного с химиотерапией, и быстро – после начала восстановления числа нейтрофилов. У больных раком молочной железы, получающих химиотерапию комбинацией доцетаксела и доксорубина, во время первого цикла химиотерапии после однократного подкожного введения эмпэгфилграса в дозе 7,5 мг медиана клиренса составила 368,8 мл/ (ч•кг), а медиана константы элиминации - 0,0087 ч⁻¹.

Фармакокинетика в особых группах пациентов:

Фармакокинетика эмпэгфилграса у особых групп пациентов (пациенты с почечной и печеночной недостаточностью, дети и пациенты пожилого возраста) на сегодняшний день не изучалась.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Поскольку механизм выведения эмпэгфилграса не связан с почками или печенью (выведение осуществляется, главным образом, нейтрофилами), не ожидается изменений его свойств у больных с нарушениями функции этих органов.

Дети и пациенты пожилого возраста

Данные о применении эмпэгфилграса у детей или пожилых пациентов (старше 65 лет) отсутствуют.

Показания к применению

Для снижения продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, при цитостатической терапии по поводу злокачественных новообразований.

Противопоказания

- 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 грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет;
- Гиперчувствительность к белкам, полученным с использованием *E. coli*, филграстиму, эмпэгфилграстиму, пэгфилграстиму, пегилированным белкам, вспомогательным веществам препарата.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНИТЕЛЬНОЙ
РОССИИ
ЛП - 003566 - 130416
СОГЛАСОВАНО

С осторожностью

- Злокачественные и предопухолевые заболевания миелоидного характера (в т.ч. острый миелобластоз *de novo* и вторичный);
- В комбинации с высокодозной химиотерапией;
- Серповидно-клеточная анемия

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследований у беременных женщин не проводилось. Потенциальный риск, связанный с влиянием на эмбрион или плод человека, неизвестен.

Период грудного вскармливания

Исследования у кормящих женщин не проводились, поэтому не следует применять препарат в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Взрослые (≥ 18 лет): однократно, подкожно, в дозе 7,5 мг (один шприц), не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов. Препарат вводится подкожно, в область плеча, передней брюшной стенки или бедра.

Коррекция режима дозирования

Не следует применять препарат Экстимия[®] менее чем за 14 дней до, во время и менее чем через 24 часа после введения цитотоксических химиотерапевтических средств.

Необходимо отменить запланированное введение препарата Экстимия[®] при повышении общего количества лейкоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$.

Применение у особых групп пациентов

Дети: рекомендаций по применению препарата Экстимия[®] у детей и подростков в возрасте до 18 лет нет (недостаточно данных).

Пациенты с почечной / печеночной недостаточностью: коррекции дозы не требуется.

Информация для пациента по технике проведения п/к инъекции.

Перед проведением инъекции необходимо пройти специальное обучение у лечащего врача или медицинской сестры.

Самостоятельное введение препарата:

1. Достаньте из холодильника один блистер со шприцом. Для того, чтобы инъекция была более комфортной, следует выдержать шприц при комнатной температуре в течение 30 минут или согреть его в руке. Нельзя подогреть препарат другими способами.
2. Проверьте дату истечения срока годности на этикетке. Не применяйте препарат по истечению срока годности.
3. Тщательно вымойте руки.
4. Подготовьте все необходимое для инъекции (салфетку, смоченную спиртом, стерильный марлевый тампон).
5. Извлеките шприц с препаратом
6. Проверьте внешний вид раствора. Он должен быть прозрачным, бесцветным и без видимых твердых частиц. Не используйте препарат, если раствор мутный или содержит видимые частицы.
7. Осторожно, не вращая, потянув по прямой линии, не дотрагиваясь до иглы, снимите защитный колпачок с иглы.
8. При наличии в шприце небольших пузырьков воздуха осторожно постучите по шприцу пальцем, держа его иглой вверх, чтобы пузырьки воздуха собрались в верхней части шприца, и медленным осторожным надавливанием на поршень удалите весь воздух из шприца. Шприц с препаратом не следует встряхивать.
9. Наиболее оптимальными зонами для подкожного введения являются переднебоковая поверхность бедра и живот, за исключением области вокруг пупка (рис. 1). Можно также сделать инъекцию в наружную поверхность плеча.
10. Продезинфицируйте кожу в месте инъекции с помощью смоченной в спирте салфетки. Соберите кожу в складку большим и указательным пальцем без надавливания.
11. Полностью введите иглу в основание кожной складки под углом не менее 45 градусов (рис. 2).

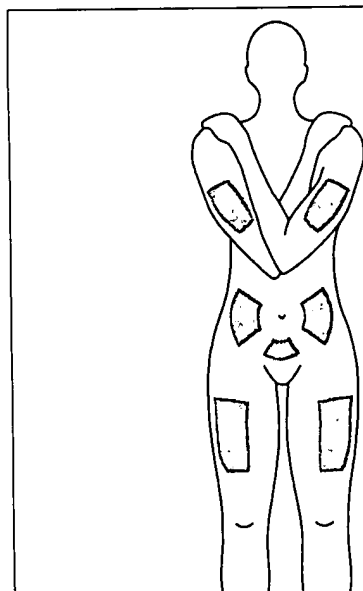


Рис. 1

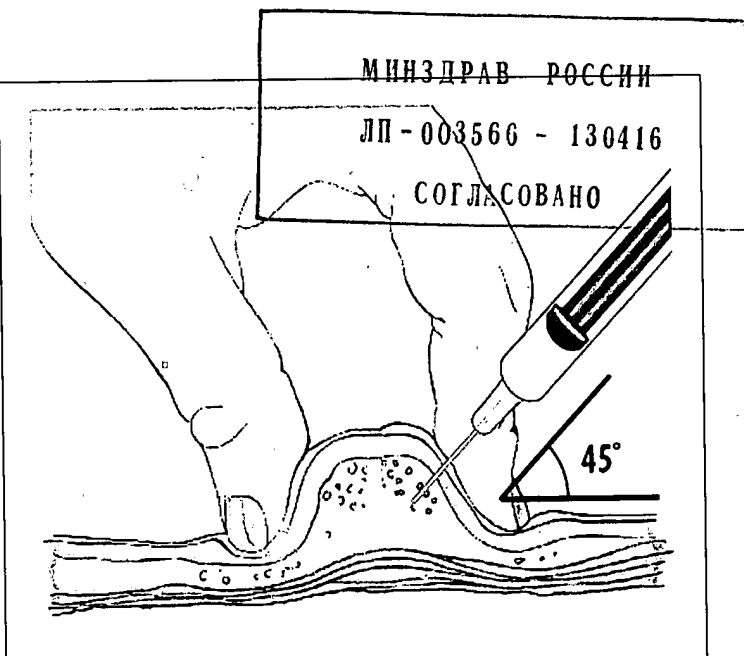


Рис. 2

12. Осторожно потяните за поршень шприца, чтобы убедиться, что не произошло прокола сосуда. Если в шприце появилась кровь, извлеките иглу и введите ее в другое место.

13. После введения иглы начинайте вводить раствор под кожу, медленно и равномерно надавливая на поршень шприца, продолжая удерживать кожу в складке.

14. Продолжайте надавливать на поршень, пока не будет введен весь раствор. После введения всей дозы извлеките иглу из места инъекции и наденьте на иглу защитный колпачок.

15. На несколько секунд приложите к месту инъекции стерильный марлевый тампон.

16. Используйте каждый шприц только для одной инъекции. Не вводите повторно оставшийся в шприце раствор.

При возникновении каких-либо проблем, обращайтесь за помощью к лечащему врачу или медицинской сестре.

Побочное действие

Для оценки частоты нежелательных явлений использовалась классификация согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$).

Ниже приведен перечень нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов, получавших препарат Экстимия® после цитотоксической химиотерапии, и у здоровых добровольцев в рамках клинического исследования. Подавляющее большинство нежелательных явлений были обусловлены основным злокачественным заболеванием или цитотоксической химиотерапией и не были связаны с применением препарата Экстимия®.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: острая респираторная вирусная инфекция.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфоцитоз, лейкопения, нейтропения и лимфопения.

Часто: фебрильная нейтропения.

Лейкопения, нейтропения, лимфопения, и фебрильная нейтропения, по всей вероятности, связаны с использовавшимися химиопрепаратами. У здоровых добровольцев зафиксирован случай увеличения селезенки.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, парестезии, сенсорная нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: слезотечение.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипо- и гипертензия, флебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель, сухость слизистой оболочки носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея.

Часто: стоматит, рвота, боль в животе, диспепсия, запор, геморрой, отрыжка, зуд десен, потеря аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение общего билирубина, повышение аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы.

Часто: повышение гамма-глутамилтранспептидазы, боль в правом подреберье, гепатотоксичность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: алопеция.

Часто: сухость кожи лица, гиперемия кожи лица, зуд кожи, изменение ногтей.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень часто: артралгия, оссалгия.

Часто: миалгия, боль в спине, боль в конечностях.

Оссалгии и артралгии являются характерными для препаратов Г-КСФ нежелательными реакциями. Как правило, они слабые или умеренные и купируются самостоятельно.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень часто: гиперкреатининемия.

Часто – повышение уровня мочевины, протеинурия, бактериурия, лейкоцитурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: боли в области молочной железы, маточное кровотечение.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: повышение температуры тела, слабость, утомляемость.

Часто: местные реакции (гиперемия кожи в месте введения), отеки, астения, гриппоподобный синдром, лимфостаз.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: гипергликемия, гиперальбуминемия, гиперкалиемия, гиперхлоремия.

Часто: гипернатриемия, гиперурикемия.

Передозировка

Максимальная дозировка препарата Экстимия[®], изучавшаяся у человека, составляет 9 мг однократно. При использовании препарата Экстимия[®] в дозе 9 мг у здоровых добровольцев наблюдались головная боль, миалгия, боль в спине, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гиперурикемия, гипергликемия, повышение АСТ, ЩФ, гипонатриемия, гипохлоремия. Все нежелательные явления прошли без последствий, самостоятельно или после применения симптоматической терапии (головная боль, миалгия, артралгия, костные боли купировались применением НПВС). Таким образом, нежелательные явления при передозировке не отличаются от явлений при применении препарата в рекомендованных дозах.

Безопасность препарата Экстимия[®] в дозе более 9 мг не изучалась. При введении более высоких доз препарата Экстимия[®] можно ожидать усиления описанных нежелательных явлений, гиперлейкоцитоза и развития рикошетной нейтропении.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования, посвященные специфическим взаимодействиям или метаболизму, не проводились.

Поскольку эмпэгфилграстим выводится преимущественно нейтрофилами, т.е. с помощью специфического механизма, не пересекающегося с путями метаболизма большинства лекарственных средств, вероятность лекарственных взаимодействий представляется минимальной.

Цитотоксическая химиотерапия

Из-за возможной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической терапии препарат Экстимия® следует вводить через 24 часа после введения цитотоксических химиотерапевтических средств.

Взаимодействие с другими гемопэтическими факторами роста и цитостатиками неизвестно.

Известно, что литий усиливает высвобождение нейтрофилов. Хотя фармакодинамическое взаимодействие с литием не доказано ни для филграстима, ни для пэгфилграстима, следует учитывать его возможность при использовании препарата Экстимия®.

Оценка безопасности и эффективности препарата Экстимия® у пациентов, получающих химиотерапевтические препараты, применение которых сопровождается отсроченной миелосупрессией (например, производные нитрозомочевины), не проводились.

Признаков взаимодействия препарата Экстимия® с другими лекарственными препаратами на настоящее время не зафиксировано.

Особые указания

Лечение препаратом Экстимия® должно проводиться только под контролем врача, имеющих опыт применения Г-КСФ, при наличии необходимых диагностических возможностей.

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

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

Безопасность и эффективность препарата Экстимия® у больных с острым миелолейкозом не изучались.

Безопасность и эффективность препарата Экстимия® 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. В таком случае на усмотрение врача препарат Экстимия® следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Зарегистрированы очень редкие случаи разрыва селезенки после применения препаратов пегилированного филграстима, некоторые – с фатальным исходом, поэтому следует

тщательно наблюдать за размерами селезенки с помощью инструментального обследования (ультразвуковое исследование). 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 препаратом Экстимия® не исключает развития тромбоцитопении и анемии при продолжении миелосупрессивной химиотерапии в полной дозе. Рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и гематокрит.

Препарат Экстимия® не следует использовать для увеличения доз цитотоксической химиотерапии выше установленных в режимах дозирования.

Развитие серповидно-клеточного криза ассоциировалось с терапией препаратами пегилированного филграстима у пациентов с серповидно-клеточной анемией. Терапия препаратом Экстимия® у пациентов с серповидно-клеточной анемией должна проводиться с осторожностью только после тщательного определения потенциального риска и пользы. Наблюдались единичные случаи лейкоцитоза $100 \times 10^9/\text{л}$ или более у больных, получающих препарат Экстимия®. Данное явление носило временный характер и обычно наблюдалось 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 препарата Экстимия® при мобилизации периферических стволовых клеток крови у больных соответствующим образом не оценивались.

Возросшая гемопозитическая 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты препарата Экстимия®, в период лечения пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания.

Форма выпуска

По 1,0 мл раствора для подкожного введения с концентрацией 7,5 мг/мл эмпэгфилграстима в стерильные шприцы типа BD Нурак из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. На каждый шприц наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 шприцу в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ.

По 1 контурной ячейковой упаковке с инструкцией по применению в пачку из картона.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 003566 - 130416

СОГЛАСОВАНО

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ЗАО «БИОКАД», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, литер А.

Произведено:

ЗАО «БИОКАД», Россия, 143422, Московская обл., Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

Телефон: +7 (495) 992 66 28, факс: +7 (495) 992 82 98; e-mail: biocad@biocad.ru

Вице-президент

по разработкам и исследованиям

ЗАО «БИОКАД»



Р.А. Иванов

