

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НЕУЛАСТИМ

Регистрационный номер: ЛС-002332

Торговое название: Неуластим

Международное непатентованное название: пэгфилграстим

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

СОСТАВ

Один предварительно заполненный шприц 0,6 мл содержит:

Активное вещество: пэгфилграстим – 6,0 мг

Вспомогательные вещества: уксусная кислота – 0,35 мг, натрия гидроксид – для коррекции pH, сорбитол – 30 мг, полисорбат 20 – 0,02 мг, вода для инъекций до 0,6 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный, бесцветный раствор, свободный от механических включений.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Иммуностимуляторы, колониестимулирующий фактор, лейкопоэза стимулятор.

Код АТХ: L03AA13

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Пэгфилграстим - ковалентный конъюгат филграстима (рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [Г-КСФ]) с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) 20 кДа. Повышение количества лейкоцитов (лейкоцитоз)

является ожидаемым последствием терапии пэгфилграс тимом. О нежелательных явлениях, непосредственно сопряженных с лейкоцитозом, не сообщалось. Повышение уровня лейкоцитов носит транзиторный характер и соответствует фармакодинамическим эффектам пэгфилграс тима.

Ввиду отмечаемого саморегулирующегося клиренса молекулы при восстановлении когорты гранулоцитов и клеток-предшественников, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) после максимального снижения (надира) является прогностическим фактором концентрации пэгфилграс тима в сыворотке крови. В действительности, показатель АЧН после надира больше $10 \times 10^9/\text{л}$ позволяет с высокой прогностической точностью говорить о субтерапевтической циркулирующей концентрации пэгфилграс тима.

Фармакокинетика

После однократного подкожного введения, максимальная концентрация пэгфилграс тима в сыворотке крови достигается через 16-120 часов после дозирования, при этом концентрация пэгфилграс тима в сыворотке поддерживается в течение периода нейтропении после миелосупрессивной химиотерапии у пациентов с солидными опухолями, неходжинской и ходжинской лимфомой и острым миелоидным лейкозом. Распределение пэгфилграс тима ограничено плазмой. Выведение пэгфилграс тима нелинейное относительно дозы; сывороточный клиренс пэгфилграс тима снижается с увеличением дозы. Насыщаемый клиренс осуществляется посредством нейтрофилов и их клеток-предшественников (нейтрофил-опосредованный саморегулирующийся клиренс). Результаты построения фармакокинетической/фармакодинамической модели подтверждают нейтрофил-опосредованный клиренс в качестве основного пути выведения (> 99%). В соответствии с саморегулирующимся механизмом клиренса, концентрация пэгфилграс тима в сыворотке быстро снижается с началом восстановления числа нейтрофилов.

Пациенты пожилого возраста: Фармакокинетика пэгфилграс тима у пациентов старше 65 лет аналогична фармакокинетике у молодых взрослых.

Почечная недостаточность: Различные степени почечной недостаточности, в том числе у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, не влияли на фармакокинетiku пэгфилграс тима.

Дети: Безопасность и фармакокинетiku Неуластима изучали у 37 детей с саркомой. Средняя (\pm стандартное отклонение) системная экспозиция (AUC_{0-inf}) Неуластима после подкожного введения 100 мкг/кг, составляла 22,0 (\pm 13,1) мкг•ч/мл в возрастной группе 6-11 лет (n=10), 29,3 (\pm 23,2) мкг•ч/мл в возрастной группе 12-21 лет (n=13) и

47,9 (\pm 22,5) мкг•ч/мл в самой младшей возрастной группе (0-5 лет, n=11). Терминальные периоды полувыведения соответствующих возрастных групп составили 20,2 (\pm 11,3) часов, 21,2 (\pm 16,0) часов и 30,1 (\pm 38,2) часов, соответственно. Наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией была боль в костях.

Клиническая эффективность

Пэгфилграстим, вводимый через 24 часа после первого цикла химиотерапии и всех последующих циклов химиотерапии, был безопасным и эффективным в снижении нейтропении и клинических осложнений нейтропении. Сравнительные клинические исследования (пэгфилграстим в сравнении с филграстимом) у больных раком молочной железы, продемонстрировали клинически достоверное снижение продолжительности тяжелой нейтропении и частоты фебрильной нейтропении. Продолжительность тяжелой нейтропении также была сопоставима между группами лечения при всех последующих циклах.

Влияние пэгфилграстима на частоту фебрильной нейтропении после режима химиотерапии и внутривенного (в/в) применения противомикробных средств, в связи с клиническим диагнозом фебрильной нейтропении, оценивали в плацебо-контролируемом исследовании. Частота госпитализации и в/в применения противомикробных средств, в связи с клиническим диагнозом фебрильной нейтропении, была значительно ниже у пациентов, получавших пэгфилграстим.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Неуластим показан 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*, пэгфилграстиму, филграстиму 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.

Возраст до 18 лет.

Беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

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

В комбинации с высокодозной химиотерапией.

Серповидно-клеточная анемия.

Наследственная непереносимость фруктозы (в составе содержится сорбитол).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Исследования у беременных женщин не проводились. Доступных достаточных данных по опыту применения пэгфилграсима у беременных женщин нет. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Потенциальный риск, связанный с влиянием на эмбрион или плод человека, неизвестен.

Неуластим не рекомендован к применению во время беременности и женщинам репродуктивного возраста, не применяющим контрацепцию (см. раздел «Противопоказания»).

Исследования у кормящих женщин не проводилось. При необходимости применения препарата в период лактации, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или применения препарата на основании оценки потенциальной пользы грудного вскармливания для ребенка и потенциальной пользы терапии для матери (см. раздел «Противопоказания»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом Неуластим должно проводиться только под контролем опытного онколога или гематолога.

Режим дозирования

Взрослые (≥ 18 лет): 6 мг однократно на цикл химиотерапии.

Способ применения

Неуластим следует применять приблизительно через 24 часа после проведения каждого цикла цитотоксической химиотерапии и не менее чем за 14 дней до химиотерапии. При

повышении общего количества лейкоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, необходимо отменить препарат.

Неуластим вводится подкожно (п/к). Инъекцию необходимо делать в бедро, живот или наружную поверхность плеча.

Особые группы пациентов

Дети

Эффективность и безопасность применения Неуластима у детей не установлены. Имеющиеся данные описаны в разделе «Фармакокинетика», но рекомендации в отношении режима дозирования не могут быть определены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Изменение дозы у пациентов с почечной недостаточностью, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, не рекомендуется.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению

Предварительно заполненный шприц с препаратом Неуластим предназначен только для однократного использования.

Неуластим представляет собой стерильный раствор без консервантов.

Перед введением раствор препарата 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 дают раствору в предварительно заполненном шприце достичь комнатной температуры.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто при применении препарата сообщалось о боли в костях (очень часто $\geq 1/10$) и скелетно-мышечной боли (часто). Боль в костях обычно была слабой или умеренной, кратковременной и у большинства пациентов купировалась ненаркотическими анальгезирующими средствами.

Реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, одышку, эритему, гиперемию и снижение артериального давления, развивались как в начале терапии, так и при последующем введении Неуластима (нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$). У пациентов, получающих Неуластим, возможно возникновение

серьезных аллергических реакций, включая анафилаксии (нечасто) (см. раздел «Особые указания»).

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.

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) у пациентов, получающих химиотерапию, сопровождающуюся введением Г-КСФ, сообщалось о синдроме повышенной проницаемости капилляров, который может быть жизнеугрожающим в случае отсутствия своевременной терапии (см. раздел «Особые указания» и раздел «Описание выделенных нежелательных реакций» ниже).

Спленомегалия, обычно асимптоматичная, возникала нечасто.

Нечасто после введения пэгфилграстима сообщалось о разрыве селезенки, включая случаи с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»).

О нежелательных реакциях со стороны легких, включая интерстициальную пневмонию, отек легких, легочные инфильтраты и фиброз легких сообщалось нечасто. Нечасто, эти случаи приводили к дыхательной недостаточности или острому респираторному дистресс-синдрому, который может быть летальным (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с серповидно-клеточной анемией или серповидно-клеточной аномалией эритроцитов (нечасто у пациентов с серповидными эритроцитами), сообщалось о единичных случаях развития серповидно-клеточного криза (см. раздел «Особые указания»).

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях, а также из рутинной клинической практики (спонтанные сообщения).

Нежелательные реакции приведены в соответствии со следующей градацией частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

В каждой группе, сформированной по частоте развития нежелательных реакций, соответствующие реакции приведены в порядке убывания их серьезности.

Класс системы органов MedDRA	Нежелательные реакции			
	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до < 1/100)	Редко ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1000)
Со стороны крови и лимфатической системы		Тромбоцитопения ¹ Лейкоцитоз ¹	Серповидно-клеточный криз ² Спленомегалия ² (боль в левой верхней части живота) Разрыв селезенки ²	
Со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности (включая кожную сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, одышку, эритему, гиперемию и снижение артериального давления) Анафилаксия	
Со стороны обмена веществ и питания			Повышение концентрации мочевой кислоты	
Со стороны нервной системы	Головная боль ¹			
Со стороны сосудов			Синдром повышенной проницаемости капилляров ¹	

Класс системы органов MedDRA	Нежелательные реакции			
	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до < 1/100)	Редко ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1000)
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Острый респираторный дистресс-синдром ² ; Побочные реакции со стороны легких (интерстициальная пневмония, отек легких, инфильтраты в легких и фиброз легких)	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота ¹			
Со стороны кожи и подкожных тканей			Синдром Свита (острый фебрильный дерматоз) ^{1,2} Кожный васкулит ^{1,2}	
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в костях	Скелетно-мышечная боль (миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине, боль в шее)		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Боль в месте введения ¹ Некардиальная боль в груди	Реакция в месте введения ²	

Класс системы органов MedDRA	Нежелательные реакции			
	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до < 1/100)	Редко ($\geq 1/10\ 000$ до < 1/1000)
Данные лабораторных и инструментальных исследований			Повышение концентрации лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы ¹ ; Транзиторное повышение активности аспартатамино-трансферазы и аланинамино-трансферазы ¹	
Со стороны почек и мочевыводящих путей			Гломерулонефрит ²	

¹ см. раздел «Описание выделенных нежелательных реакций» ниже.

² Данная нежелательная реакция была обнаружена при применении препарата в рутинной клинической практике, но не наблюдалось в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Частота была оценена путем статистического расчета с учетом 1576 пациентов, получающих Неуластим в девяти рандомизированных клинических исследованиях.

Описание выделенных нежелательных реакций

Нечасто сообщалось о случаях синдрома Свита, в основе некоторых из них могут лежать злокачественные гематологические новообразования.

У пациентов, получающих Неуластим, сообщалось о нечастых случаях возникновения кожного васкулита, механизм которого не известен.

Реакция в месте введения, включая эритему в месте введения (нечасто ($\geq 1/1000$ до < 1/100)), и боль в месте введения (часто ($\geq 1/100$ до < 1/10)), возникали при первичном и последующих введениях Неуластима.

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) сообщалось о случаях лейкоцитоза (количество лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$) (см. раздел «Особые указания»).

Обратимое, слабое или умеренное повышение мочевой кислоты и щелочной фосфатазы, без клинических проявлений, были нечастыми; обратимое, слабое или умеренное повышение лактатдегидрогеназы, без клинических проявлений, было нечастым у пациентов, получающих Неуластим с последующей цитотоксической терапией.

Тошнота и головная боль очень часто наблюдались у пациентов, получающих химиотерапию.

Нечастое повышение маркеров печени (аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы) наблюдалось у пациентов, получающих пэгфилграстим с последующей цитотоксической терапией. Эти повышения транзиторные и обратимые.

Часто сообщалось о случаях возникновения тромбоцитопении.

При применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в рутинной клинической практике, сообщалось о возникновении синдрома повышенной проницаемости капилляров. Данный синдром обычно возникал у пациентов с опухолью на поздней стадии, сепсисом, принимающих несколько химиотерапевтических средств или находящихся на аферезе (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Недостаточно данных о применении препарата у детей. Наиболее высокая частота возникновения серьезных нежелательных реакций наблюдалась у детей в возрасте 0-5 лет (92%) в сравнении с детьми старшего возраста 6-11 и 12-21 года (80% и 67% соответственно) и взрослыми. Боль в костях была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При однократном п/к введении препарата в дозе 300 мкг/кг ограниченному количеству здоровых добровольцев и пациентов с немелкоклеточным раком легкого, развития серьезных нежелательных реакций не наблюдалось. Нежелательные реакции не отличались от таковых, отмечаемых при применении меньших доз пэгфилграстима.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Цитотоксическая химиотерапия

Из-за возможной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической терапии, Неуластим следует вводить не ранее, чем через 24 ч после

введения цитотоксических химиотерапевтических средств. В клинических исследованиях Неуластим безопасно применялся за 14 дней до введения цитотоксических химиотерапевтических средств. Одновременное применение Неуластима с другими химиотерапевтическими агентами у пациентов не изучалось. У животных, одновременное введение Неуластима и фторурацила с другими антиметаболитами показало усиление угнетения миелосупрессии.

Безопасность и эффективность Неуластима не изучалась у пациентов получающих химиотерапию, приводящую к отсроченной миелосупрессии, например, нитрозомочевину.

Литий

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

Несовместимость

Неуластим несовместим с растворами натрия хлорида.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Безопасность и эффективность применения препарата Неуластим не была изучена у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию. Данный препарат не следует применять для повышения дозы цитотоксической химиотерапии выше установленных режимов дозирования.

Неуластим содержит сорбитол. Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы не следует вводить данный препарат.

Гиперчувствительность

У пациентов, получающих пэгфилграстим, сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, на фоне начальной или последующей терапии. У пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью, терапию пэгфилграстимом следует отменить. Пэгфилграстим не следует применять у пациентов с реакциями повышенной чувствительности к пэгфилграстиму или филграстиму в анамнезе. В случае развития серьезных аллергических реакций, следует назначить соответствующее лечение с тщательным наблюдением за пациентом в течение нескольких дней.

Спленомегалия или разрыв селезенки

Очень редко сообщалось о случаях разрыва селезенки, включая некоторые случаи с летальным исходом, после введения пэгфилграстима. Пациентов, получающих

пэгфилграстим и жалующихся на боль в верхней левой части живота и/или верхней части левого плеча, следует обследовать на наличие спленомегалии или разрыва селезенки.

Серповидно-клеточная анемия

Развитие серповидно-клеточного криза ассоциировалось с использованием пэгфилграстима у пациентов с серповидно-клеточной аномалией эритроцитов или серповидно-клеточной анемией.

Лейкоцитоз

Менее чем у 1% пациентов, получавших пэгфилграстим, наблюдался лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ или более. Не сообщалось о нежелательных реакциях, непосредственно связанных с данной степенью лейкоцитоза. Такое повышение лейкоцитов носит временный характер, обычно наблюдается через 24-48 ч после введения и соответствует фармакодинамическим эффектам препарата.

Визуализация костей

Возросшая 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 такой визуализации.

Мониторинг лабораторных показателей

Во время терапии пэгфилграстимом рекомендуется выполнять мониторинг гематокрита и количества тромбоцитов в крови.

Острый респираторный дистресс-синдром

Приступы кашля, лихорадки и одышки в сочетании с рентгенологическими инфильтративными изменениями, ухудшением функции легких и увеличением количества нейтрофилов могут служить признаками острого респираторного дистресс-синдрома. В таких случаях по усмотрению врача пэгфилграстим следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Иммуногенность

Как и со всеми терапевтическими белками, возможно проявление иммуногенности. С учетом всех источников данных по иммуногенности, частота появления антител к пэгфилграстиму как правило низкая. Связывающие антитела образуются, как и следует ожидать, со всеми биологическими препаратами, однако они не ассоциируются с нейтрализующими антителами и нежелательными клиническими последствиями.

Выявление образования антител в высокой степени зависит от чувствительности и специфичности анализа. Кроме того, на наблюдаемую частоту положительного результата анализа на антитела (в том числе нейтрализующие антитела) могут повлиять несколько

факторов, в частности методология исследования, процедура обращения с образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и первопричинное заболевание. Ввиду этого, сравнение частоты появления антител к пэгфилграстиму с частотой появления антител к другим препаратам, может быть неверным.

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит наблюдался у пациентов, которым вводили филграстим и пэгфилграстим.

Обычно после снижения дозы или отмены филграстима и пэгфилграстима, признаки гломерулонефрита пропадали. Рекомендуется наблюдение анализа мочи.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

Синдром повышенной проницаемости капилляров наблюдался после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и отличался наличием гипотензии, гипоальбуминемии, отека и сгущения крови. Пациенты, у которых развился синдром повышенной проницаемости капилляров, подлежат тщательному мониторингу и стандартному симптоматическому лечению, которое может включать необходимость применения интенсивной терапии.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения, 10 мг/мл.

По 0,6 мл препарата в шприце 1 мл из стекла I гидролитического класса со встроенной иглой, эластомерным колпачком и плунжером, ламинированным фторполимером. Колпачок иглы предварительно заполненного шприца (ПЗШ) состоит из натуральной обезвоженной резины (производное латекса).

Один ПЗШ помещают в картонную пачку, снабженную картонным фиксатором, вместе с инструкцией по применению.

Альтернативно, один ПЗШ помещают в контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку помещают вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

На каждую пачку наклеивают прозрачные защитные этикетки - контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2 - 8°C.

Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩАЯ ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед

Роуд 31, 24.6 Километр, Джанкос,

00777-4060, Пуэрто-Рико, США

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИИ

ООО «Амджен»

123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж

Тел: +7 (495) 745 0478

Факс: +7 (499) 995 1965