

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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 или группировочное наименование:

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, маннитол – 50,0 мг, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Описание

Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Лейкопоза стимулятор

Код АТХ: L03AA16

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эмпэгфилграстим – ковалентный конъюгат филграстима (рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, рчГ-КСФ) 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) медиана достижения максимальной концентрации (T_{max}) эмпэгфилграстима в крови была достигнута в течение 36 – 48 часов. У больных раком молочной железы, получающих химиотерапию комбинацией доцетаксела и доксорубина, во время первого цикла химиотерапии, после однократного подкожного введения эмпэгфилграстима в дозе 7,5 мг, медиана максимальной сывороточной концентрации (C_{max}) составляла 1568565 пг/мл, медиана времени достижения максимальной сывороточной концентрации (T_{max}) составляла 72 часа, а медиана периода полувыведения ($T_{1/2}$) составила 79,79 часов.

Распределение

Концентрация эмпэгфилграсима в сыворотке крови поддерживается в течение периода нейтропении после миелосупрессивной химиотерапии. Медиана системной экспозиции $AUC_{(0-\infty)}$ эмпэгфилграсима после однократного подкожного введения в дозе 7,5 мг составила 21243724,04 (пг/мл)·ч.

Выведение

Выведение эмпэгфилграсима нелинейное, дозозависимое, насыщаемое. Клиренс в основном осуществляется нейтрофилами. В соответствии с саморегулирующимся механизмом клиренса, концентрация эмпэгфилграсима 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 доксорубицина, во время первого цикла химиотерапии после однократного подкожного введения эмпэгфилграсима 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 эмпэгфилграсима 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 эмпэгфилграсима 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 эмпэгфилграсима 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;

129278

- 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.

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. Препарат не рекомендован к применению во время беременности и женщинам репродуктивного возраста, не применяющим контрацепцию.

Период грудного вскармливания

Исследования у кормящих женщин не проводились. В настоящее время отсутствует информация об экскреции эмпэгфилграстима или его метаболитов в грудное молоко, в связи с чем невозможно исключить риск со стороны новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Необходимо прекратить грудное вскармливание или воздержаться от применения эмпэгфилграстима, на основании оценки потенциальной пользы грудного вскармливания для ребенка и потенциальной пользы терапии для женщины.

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® 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). Препарат противопоказан к применению пациентами в возрасте до 18 лет.

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 подогревать 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).

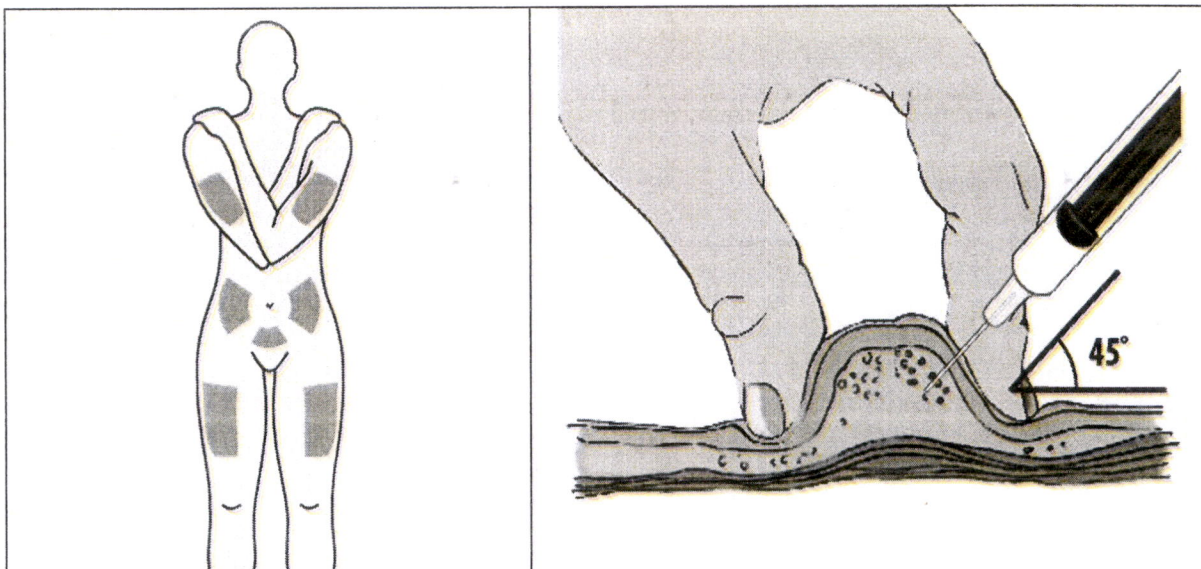


Рис. 1

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

Ниже приведен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших препарат Экстимия® после цитотоксической химиотерапии. 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 ($< 0,01\%$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота.

Часто: диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: алопеция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: боли различной локализации, слабость.

Часто: гиперемия кожи в месте введения.

Ниже приведен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у здоровых добровольцев получавших эмпэгфилграстим в дозировках 1 мг, 3 мг, 9 мг:

Общие расстройства и нарушения в месте введения: боль в левом подреберье

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия, боль в спине, артралгия

Нарушения стороны сосудистой системы: гипотензия.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль.

Ниже приведен перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших другие препараты пегилированного филграстима (в частности, пэгфилграстим). Есть вероятность возникновения подобных реакций у получающих эмпэгфилграстим пациентов, так как препараты относятся к одному классу и имеют сходный механизм действия.

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 ($< 0,01\%$).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, одышку, эритему, гиперемию, анафилаксия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: лейкоцитоз.

Нечасто: серповидно-клеточный криз, спленомегалия, разрыв селезенки.

Нарушения питания и обмена веществ

Нечасто: повышение концентрации мочевой кислоты.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: синдром повышенной проницаемости капилляров.

Редко: аортит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: интерстициальная пневмония, отек легких, фиброз легких и инфильтраты в легких, острый респираторный дистресс-синдром, кровохарканье.

Редко: легочное кровотечение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: контактный дерматит.

Нечасто: синдром Свита, кожный васкулит.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Очень часто: боль в костях

Часто: скелетно-мышечные боли (миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в шее, боль в спине)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: гломерулонефрит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: боль в месте введения, некардиогенная боль в груди.

Нечасто: реакции в месте инъекции.

Изменение результатов лабораторных и инструментальных исследований

Нечасто: повышение активности лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, транзиторное повышение функциональных проб печени (АЛТ, АСТ).

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, артралгия; все нежелательные явления имели степень связи с препаратом от сомнительной до вероятной. Все нежелательные явления прошли без последствий, самостоятельно или после применения симптоматической терапии (купировались применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС)).

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, тем не менее, эмпэгфилграстим не рекомендуется смешивать с другими препаратами.

Цитотоксическая химиотерапия

Из-за возможной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической терапии препарат Экстимия® следует вводить не ранее, чем через 24 часа после введения цитотоксических химиотерапевтических средств. В клинических и пострегистрационных исследованиях пегилированных филграстимов изучались режимы при которых Г-КСФ назначались за 10-20 дней до следующей химиотерапии.

Взаимодействие с другими гемопозитическими 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, желательно, имеющего опыт применения Г-КСФ и необходимые диагностические возможности.

Г-КСФ 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.

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.

Безопасность и эффективность препарата Экстимия® при мобилизации периферических стволовых клеток крови у больных соответствующим образом не оценивались.

На основании известных данных для других препаратов Г-КСФ:

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит наблюдался у пациентов, которым вводили филграстим и пэгфилграстим. Обычно после снижения дозы или отмены терапии филграстимом и пэгфилграстимом, признаки гломерулонефрита разрешались. Рекомендуется контроль показателей мочи.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

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

Аортит

У здоровых добровольцев и пациентов со злокачественными новообразованиями, получавших Г-КСФ, отмечались случаи аортита. Симптомами данного состояния являются повышение температуры тела, боли в животе, недомогание, боль в спине и повышение уровня воспалительных маркеров (в частности, С-реактивного белка и количества лейкоцитов). В большинстве случаев диагноз аортита устанавливался при помощи компьютерной томографии и заболевание обычно разрешалось после отмены Г-КСФ

Спленомегалия и разрыв селезенки

Зарегистрированы очень редкие случаи разрыва селезенки после применения препаратов пегилированного филграстима, некоторые – с фатальным исходом, поэтому следует тщательно наблюдать за размерами селезенки (например, путем клинического осмотра или ультразвукового исследования). 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.

Серповидно-клеточная анемия

У пациентов с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидно-клеточной анемией отмечалось развитие серповидно-клеточных кризов на фоне терапии препаратами пегилированного филграстима. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении препаратов пегилированного филграстима пациентам с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S или серповидно-клеточной анемией, осуществляя при этом контроль соответствующих клинических и лабораторных параметров, а также проявлять внимание к возможной ассоциации применения данного препарата с увеличением селезенки и вазоокклюзивным кризом.

Нежелательные явления со стороны легких

После введения Г-КСФ отмечались нежелательные явления со стороны легких, в частности, интерстициальная пневмония. Группу повышенного риска могут составлять пациенты, имеющие в недавнем анамнезе инфильтраты в легких или пневмонию.

Развитие клинических проявлений со стороны легких, в частности, кашля, повышения температуры тела и диспноэ, ассоциирующихся с появлением инфильтратов легких по данным лучевых исследований, а также ухудшение функции легких наряду с повышением количества нейтрофилов, могут являться ранними проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В этих условиях необходимо прекратить применение препарата Экстимия® по решению врача и назначить соответствующее лечение.

Лейкоцитоз

Повышение количества лейкоцитов до уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше отмечалось у $< 1\%$ пациентов, получавших пегилированный филграстим. Не регистрировалось нежелательных явлений, которые могли быть обусловлены лейкоцитозом данной степени выраженности. Транзиторное повышение количества лейкоцитов такой степени выраженности обычно отмечается в течение 24-48 ч после введения препарата и согласуется с его фармакодинамическими эффектами. Учитывая соответствующие клинические эффекты и потенциальный риск развития лейкоцитоза, в процессе терапии необходим регулярный контроль уровня лейкоцитов. Если количество лейкоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ после

ожидаемого периода минимальных значений показателя, необходимо немедленно отменить препарат Экстимия®.

Гиперчувствительность

У пациентов, получающих пегилированный филграстим, сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, на фоне начальной или последующей терапии. Необходимо отменить препарат Экстимия® без последующего возобновления его использования у пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью. Препарат Экстимия® не следует применять у пациентов с реакциями повышенной чувствительности к эмпэгфилграстиму, пэгфилграстиму или филграстиму в анамнезе. В случае развития серьезных аллергических реакций, следует назначить соответствующее лечение с тщательным наблюдением за пациентом в течение нескольких дней.

Иммуногенность

Как и со всеми терапевтическими белками, возможно проявление иммуногенности. Частота появления антител к пегилированному филграстиму, как правило, низкая. Продукция связывающих антител является ожидаемым при применении всех биологических средств; однако, согласно имеющимся данным, они не обладают нейтрализующей активностью.

Другие предупреждения

Повышение гемопоетической активности костного мозга в ответ на терапию факторами роста ассоциировалось с транзиторными ложноположительными результатами остеосцинтиграфии. Это должно учитываться при интерпретации результатов остеосцинтиграфии.

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

Раствор для подкожного введения 7,5 мг/мл.

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 гидrolитического 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.

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

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

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

Производитель:

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

Организация, принимающая претензии потребителей

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

Тел.: +7 (812) 380 49 33, Факс: +7 (812) 380 49 34, e-mail: biocad@biocad.ru

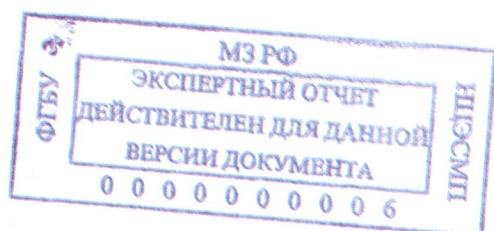
Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу:

safety@biocad.ru

Директор департамента
регистрации лекарственных средств

О.Г. Кравцова

ЗАО «БИОКАД» «____» _____



129278