

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**Нейпомакс®**

**Регистрационный номер:** ЛСР-004332/07

**Торговое название препарата:** Нейпомакс®

**Международное непатентованное название:** филграстим (filgrastim)

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и подкожного введения.

### **Состав**

1 мл раствора содержит:

*активное вещество:* филграстим 300 мкг (30 млн ЕД.)

*вспомогательные вещества:* кислота уксусная ледяная, натрия гидроксид (натр едкий), сорбитол (сорбит), полисорбат 80, вода для инъекций.

### **Описание**

Прозрачная или слабо опалесцирующая бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** лейкопоза стимулятор.

**Код АТХ:** L03A A02

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика.**

Активным веществом препарата является филграстим – рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Филграстим обладает такой же биологической активностью, как и эндогенный человеческий Г-КСФ, и от последнего отличается лишь тем, что представляет собой негликозилированный белок с дополнительным N-концевым остатком метионина. Филграстим, получаемый по технологии рекомбинантной ДНК, выделяют из клеток бактерии *Escherichia coli*, в состав генетического аппарата которых введен ген, кодирующий белок Г-КСФ.

Филграстим стимулирует образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга, применяется в лечении больных с нейтропенией различного происхождения.

#### **Фармакокинетика.**

Как при внутривенном, так и при подкожном введении филграстима наблюдается положительная линейная зависимость его сывороточной концентрации от дозы. Объем распределения в крови составляет примерно 150 мл/кг.

Среднее значение периода полувыведения филграстима из сыворотки составляет около 3,5 часов, а скорость клиренса равна приблизительно 0,6 мл/мин/ кг.

Непрерывная инфузия филграстима в течение периода до 28 дней больным после аутологичной пересадки костного мозга не сопровождается признаками кумуляции и увеличения периода полувыведения.

### **Показания к применению.**

• Нейтропения, фебрильная нейтропения, вследствие миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома), с целью сокращения периода нейтропении и частоты фебрильной нейтропении.

- Нейтропения при миелоаблативной терапии с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга с целью сокращения продолжительности нейтропении.
- Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК) у доноров и пациентов.
- Тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов  $\leq 500/\text{мкл}$ ) у детей и взрослых с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.
- Стойкая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов  $\leq 1000/\text{мкл}$ ) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции (снижение риска бактериальных инфекций при неэффективности или невозможности использования других способов лечения).

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к филграстиму или другим компонентам препарата.
- Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костмана) с цитогенетическими нарушениями.
- Применение препарата с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных.

### **С осторожностью**

Злокачественные и предопухолевые заболевания миелоидного характера (в т.ч. острый миелолейкоз), серповидно-клеточная болезнь.

### **Беременность и лактация**

Препарат категории С.

Безопасность филграстима для беременных женщин не установлена. При назначении филграстима беременным следует соотнести терапевтический эффект с возможным риском для плода.

Неизвестно, проникает ли филграстим в грудное молоко. Применять филграстим у кормящих матерей не рекомендуется.

### **Способ применения и дозы.**

Нейпомакс можно вводить путем ежедневных подкожных (п/к) инъекций или ежедневных коротких (30-минутных) внутривенных (в/в) инфузий. Также препарат можно вводить в виде 24 часовых внутривенных или подкожных инфузий.

Выбор пути введения должен зависеть от конкретной клинической ситуации, однако в большинстве случаев предпочтителен подкожный путь введения.

Во избежание болевых ощущений, при введении лучше всего ежедневно менять место инъекции.

### ***Стандартные схемы цитотоксической химиотерапии***

По 5 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки ежедневно подкожно или в/в капельно в течение 30 мин до тех пор, пока после наступления ожидаемого максимального снижения уровня нейтрофилов, их количество не восстановится до нормального показателя, при достижении которого препарат может быть отменен.

Первую дозу Нейпомакса следует вводить не ранее, чем через 24 часа после окончания курса цитотоксической химиотерапии. Длительность терапии до 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелолейкоза продолжительность применения Нейпомакса может увеличиться до 38 дней в зависимости от типа, доз и использованной схемы химиотерапии.

Обычно преходящее увеличение числа нейтрофилов наблюдается через 1-2 дня после начала лечения филграстимом. Для достижения стабильного терапевтического эффекта прерывать лечение до достижения нормальных значений нейтрофилов после ожидаемого

максимального снижения их уровня, не рекомендуется. При абсолютном количестве нейтрофилов превышающем 10000/мкл лечение Нейпомаксом прекращают.

#### ***Миелоаблативная терапия с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией костного мозга***

Начальная доза - 10 мкг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 30 мин или 24 часов, или в виде 24-часовой п/к инфузии.

Первую дозу Нейпомакса следует вводить не ранее, чем через 24 часа после проведения цитотоксической химиотерапии, а при трансплантации костного мозга - не позже, чем через 24 часа.

Длительность терапии не более 28 дней. Суточная доза препарата корректируется в зависимости от динамики содержания нейтрофилов. При абсолютном количестве нейтрофилов более 1000/мкл в течение трех дней подряд дозу Нейпомакса снижают до 5 мкг/кг/сутки. Если при применении этой дозы еще в течение 3-х дней подряд абсолютное количество нейтрофилов превышает 1000/мкл введение Нейпомакса прекращают. Если во время лечения абсолютное количество нейтрофилов снижается до уровня менее 1000/мкл дозу Нейпомакса увеличивают вновь, в соответствии с вышеприведенной схемой.

#### ***Мобилизация периферических стволовых клеток крови у больных с опухолевыми заболеваниями***

По 10 мкг/кг 1 раз в сутки п/к или путем непрерывной 24-часовой п/к инфузии в течение 6 дней подряд. При этом обычно проводят 2 лейкафереза подряд, на 5-й и 6-й дни. В случае дополнительного лейкафереза введение Нейпомакса следует продолжать до проведения последнего лейкафереза.

#### ***Мобилизация ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии***

По 5 мкг/кг в сутки путем ежедневных подкожных инъекций, начиная с первого дня после завершения химиотерапии и до тех пор, пока число нейтрофилов не достигнет нормальных значений.

Лейкаферез следует проводить только тогда, когда абсолютное число нейтрофилов превысит нормальные значения ( $> 2000/\text{мкл}$ ).

#### ***Мобилизация ПСКК у здоровых доноров для аллогенной трансплантации***

По 10 мкг/кг/сутки п/к в течение 4-5 дней и проведение 1 или 2-х лейкаферезов обычно позволяет получить более  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг массы тела реципиента. Данных по безопасности и эффективности применения филграстима у здоровых доноров младше 16 и старше 60 лет нет.

#### ***Тяжелая хроническая нейтропения (ТХН)***

Нейпомакс назначается в начальной дозе 12 мкг/кг/сутки при врожденной нейтропении и 5 мкг/кг/сутки при идиопатической или периодической нейтропении подкожно однократно или путем нескольких введений ежедневно до тех пор, пока число нейтрофилов не будет стабильно превышать 1500/мкл. После достижения терапевтического эффекта определяют минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить, в зависимости от реакции больного на терапию. Впоследствии каждые 1-2 недели можно производить индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего числа нейтрофилов в диапазоне 1500-10000/мкл. У больных с тяжелыми инфекциями можно применить схему с более быстрым увеличением дозы. Безопасность применения филграстима при длительном лечении больных с ТХН дозами более 24 мкг в сутки не установлена.

#### ***Нейтропения при ВИЧ-инфекции***

Начальная доза 1-4 мкг (0,1 – 0,4 млн ЕД)/кг подкожно 1 раз в сутки до нормализации количества нейтрофилов. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мкг/кг. После достижения терапевтического эффекта, рекомендуется применять Нейпомакс в поддерживающей дозе: по 300 мкг п/к через день. Впоследствии дозы корректируются в

каждом индивидуальном случае отдельно для поддержания среднего числа нейтрофилов более 2000/мкл.

#### **Применение в детской практике**

Рекомендации по дозированию для больных детского возраста - такие же, как для взрослых.

#### **Пожилые пациенты, пациенты с нарушением функции почек или печени**

Коррекция дозы Нейпомакса не требуется.

#### **Указания по разведению**

*При подкожном введении* препарат дополнительно разводить не следует.

*При приготовлении раствора для инфузий* Нейпомакс разводят только 5 % раствором декстрозы. Разведение 0,9 % раствором натрия хлорида не допускается (фармацевтическая несовместимость).

Нейпомакс в разведенном виде в концентрации от 2 до 15 мкг/мл может адсорбироваться стеклом и пластмассами. В этом случае для предупреждения абсорбции в раствор необходимо добавить сывороточный альбумин человека в необходимом количестве для достижения его концентрации в конечном растворе 2 мг/мл. Для разведенного раствора Нейпомакса в концентрации более 15 мкг/мл добавления альбумина не требуется.

Разводить Нейпомакс до концентрации менее 2 мкг/мл нельзя.

#### **Побочное действие**

*Со стороны костно-мышечной системы:* боли в костях, мышцах и суставах, остеопороз.

*Со стороны системы пищеварения:* анорексия, диарея, гепатомегалия, тошнота и рвота.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, крапивница, отек лица, свистящее дыхание, одышка, понижение артериального давления, тахикардия.

*Со стороны органов кроветворения:* нейтрофилез и лейкоцитоз (как следствие фармакологического действия филграстима), анемия, тромбоцитопения, увеличение и разрыв селезенки.

*Со стороны органов дыхания:* респираторный дистресс-синдром взрослых, инфильтраты в легких.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* понижение или повышение артериального давления, кожный васкулит.

*Со стороны лабораторных показателей:* обратимое повышение содержания лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, преходящая гипогликемия после приема пищи; очень редко: протеинурия, гематурия.

*Прочие:* головная боль, повышенная утомляемость, общая слабость, носовое кровотечение, петехии, узловатая эритема.

Филграстим не увеличивает частоту побочных реакций цитотоксической терапии.

#### **Передозировка.**

Влияние передозировки Нейпомакса неизвестно. Через 1-2 дня после отмены препарата число циркулирующих нейтрофилов обычно снижается на 50 %, с возвратом к норме через 1-7 дней.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Безопасность и эффективность введения филграстима в тот же день, что и миелосупрессивных противоопухолевых препаратов не установлены.

Имеются отдельные сообщения об усилении тяжести нейтропении при одновременном назначении филграстима и 5-фторурацила.

Данных о возможном взаимодействии с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами в настоящее время нет.

Литий, симулирующий выход нейтрофилов, может усиливать действие филграстима.

Фармацевтически не совместим с 0,9% раствором хлорида.

### **Особые указания**

Лечение Нейпомаксом должно проводиться только под контролем врача, имеющего опыт применения колониестимулирующих факторов, при наличии необходимых диагностических возможностей. Процедуры мобилизации и афереза клеток должны проводиться в специализированных медицинских учреждениях.

Безопасность и эффективность применения филграстима у больных с миелодиспластическим синдромом и хроническим миелолейкозом не установлены, в связи с чем при этих заболеваниях применять филграстим не рекомендуется. Особое внимание следует уделять дифференциальному диагнозу между острым миелолейкозом и бластным кризом хронического миелолейкоза.

Перед назначением Нейпомакса больным с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) следует тщательно провести дифференциальный диагноз, чтобы исключить другие гематологические заболевания такие как апластическая анемия, миелодисплазия и хронический миелолейкоз (перед началом терапии следует обязательно провести морфологический и цитогенетический анализ костного мозга).

При применении филграстима у больных с ТХН были отмечены случаи развития миелодиспластического синдрома и острого миелобластного лейкоза. Несмотря на то, что связь развития этих заболеваний с применением филграстима не установлена применять препарат при ТХН следует с осторожностью под контролем морфологического и цитогенетического анализа костного мозга (1 раз в 12 месяцев). При появлении цитогенетических аномалий в костном мозге следует тщательно оценить риск и пользу дальнейшей терапии филграстимом. При развитии МДС или лейкоза Нейпомакс следует отменить.

Лечение Нейпомаксом следует проводить под регулярным контролем общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов (перед началом терапии и далее 2 раза в неделю при стандартной химиотерапии и не менее 3 раз в неделю при мобилизации ПСКК с или без последующей трансплантации костного мозга). При применении Нейпомакса для мобилизации ПСКК, препарат отменяют при превышении количества лейкоцитов 100000/мкл. При стабильном количестве тромбоцитов менее 100000/мкл рекомендуется временно отменить терапию филграстимом или уменьшить его дозу.

Филграстим не предотвращает обусловленную миелосупрессивной химиотерапией тромбоцитопению и анемию.

Во время лечения Нейпомаксом следует регулярно проводить анализ мочи (для исключения гематурии и протеинурии) и контролировать размеры селезенки.

Филграстим следует применять с осторожностью у больных с серповидно-клеточной болезнью в связи с возможным развитием выраженного увеличения количества серповидных клеток.

Безопасность и эффективность применения препарата у новорожденных и больных с аутоиммунной нейтропенией не установлены.

Больным с сопутствующими костной патологией и остеопорозом, получающим непрерывное лечение Нейпомаксом более 6 месяцев, показан контроль за плотностью костной ткани.

Влияние филграстима на реакцию «трансплантат против хозяина» не установлено.

**Форма выпуска.**

Раствор для внутривенного и подкожного введения, 300 мкг (30 млн ЕД) в 1 мл.  
По 1,0 мл (300 мкг, 30 млн ЕД) или 1,6 мл (480 мкг, 48 млн ЕД) в стеклянных флаконах, укупоренных пробками из резиновой смеси с обкаткой алюминиевыми колпачками.

5 флаконов, уложенных в контурную упаковку из пленки поливинилхлоридной вместе с инструкцией по применению, помещают в пачку из картона.

**Условия хранения.**

Список Б. Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять позже срока, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель/организация, принимающая претензии потребителей:**

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077 г. Уфа, ул. Худайбердина, 28,

телефон/факс (347) 272 92 85