МИНЗДРАВ России
ЛП 002515 - 260614
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лонквекс

Регистрационный номер:

Торговое название: Лонквекс

Международное непатентованное название: липэгфилграстим

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

В 1 шприце содержится *активное вещество* липэгфилграстим (в пересчете на белок) 6,0 мг; *вспомогательные вещества*: уксусная кислота ледяная 0,36 мг, полисорбат-20 0,02 мг, сорбитол 30,0 мг, натрия гидроксид (1 М) до pH 5,0, вода для инъекций до 0,6 мл.

Описание: прозрачная бесцветная жидкость

Фармакотерапевтическая группа: лейкопоэза стимулятор

Код АТХ: L03AA14

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Липэгфилграстим - ковалентный конъюгат филграстима, связанного с одной молекулой метоксиполиэтиленгликоля посредством углеводного линкера, состоящего из глицина, N-ацетилнейраминовой кислоты и N-ацетилгалактозамина.

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) - гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в периферическую кровь из костного мозга. Филграстим - негликозилированный рекомбинантный человеческий Г-КСФ с дополнительным остатком метионина. Липэгфилграстим является пролонгированной формой филграстима благодаря сниженному почечному клиренсу. Липэгфилграстим связывается с рецептором Г-КСФ подобно филграстиму и пэгфилграстиму.

Липэгфилграстим значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови в первые 24 ч после введения, вызывая при этом небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов. Благодаря наличию части Г-КСФ в молекуле липэгфилграстима этот фактор роста обладает ожидаемой активностью: стимулирует пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников, их дифференцировку в зрелые клетки и выход в периферическую кровь. Г-КСФ является специфическим фактором не только для нейтрофилов, он также обладает действием и на другие клетки-

предшественники, которые дают от одной до нескольких линий дифференцировки, и на полипотентные гемопоэтические стволовые клетки. Кроме того, Г-КСФ повышает фагоцитарную и антибактериальную активность нейтрофилов, усиливая клеточные механизмы противоинфекционного иммунитета путем праймирования нейтрофилов.

По данным клинических исследований было установлено, что продолжительность тяжелой нейтропении в первом цикле химиотерапии при лечении липэгфилграстимом и пэгфилграстимом в целом сходна, частота возникновения фебрильной нейтропении достоверно выше в группе плацебо по сравнению с группой пациентов, которым проводили лечение липэгфилграстимом, эффективной дозой является 6 мг липэгфилграстима.

Фармакокинетика

У здоровых добровольцев после однократной подкожной (п/к) инъекции различных доз максимальная концентрация (Cmax) липэгфилграстима в плазме крови достигалась в среднем через 10-30 ч, при этом конечный период полувыведения (T1/2) в среднем составлял 32-49 ч.

Специальные группы пациентов

У пациентов с раком молочной железы, получавших химиотерапию комбинацией доксорубицина и доцетаксела, после однократной п/к инъекции 3, 4,5 или 6 мг липэгфилграстима в первый цикл химиотерапии Cmax липэгфилграстима в крови достигалась в среднем через 47 ч, при этом конечный T1/2 в среднем составлял 23-32 ч. После однократной п/к инъекции 3, 4,5 или 6 мг липэгфилграстима в четвертый цикл химиотерапии Cmax липэгфилграстима в плазме крови достигалась в среднем через 11 ч, при этом конечный T1/2 в среднем составлял 26-41 ч.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих химиотерапию комбинацией цисплатина и этопозида, средняя Cmax липэгфилграстима в крови, равная 317 нг/мл, достигалась в среднем через 24 ч, а средний конечный T1/2 составлял приблизительно 28 ч после однократной п/к инъекции 6 мг липэгфилграстима во время первого цикла химиотерапии. После однократной п/к инъекции 6 мг липэгфилграстима в течение четвертого цикла средняя Cmax липэгфилграстима в крови 149 нг/мл достигалась в среднем через 8 ч, а средний T1/2 составлял приблизительно 34 ч.

Выведение липэгфилграстима уменьшается с повышением его дозы, что, вероятно, связано с уменьшением клиренса липэгфилграстима, опосредованным влиянием нейтрофилов. Клиренс снижается с повышением дозы липэгфилграстима. В соответствии с саморегулирующимся механизмом клиренса, концентрация в плазме крови липэгфилграстима медленно снижается во время преходящего снижения числа

нейтрофилов, связанного с химиотерапией, и быстро – после начала восстановления числа нейтрофилов.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Учитывая влияние нейтрофилов на клиренс, очевидно, что фармакокинетические показатели липэгфилграстима не изменяются при почечной или печеночой недостаточности.

Пожилые пациенты

Ограниченные данные свидетельствуют, что фармакокинетика липэгфилграстима у пациентов пожилого возраста (65 - 74 г) является аналогичной той, которая характерна для молодых пациентов. Нет фармакокинетических данных липэгфилграстима для пациентов в возрасте старше 75 лет.

Пациенты с избыточной массой тела

Тенденция к снижению воздействия липэгфилграстима наблюдалась у пациентов с увеличением массы тела. Это может приводить к снижению фармакодинамических ответов у пациентов с большой массой тела (более 95 кг). На основании имеющихся данных, у этих пациентов не может быть исключено последующее снижение эффективности.

Показания к применению

Уменьшение продолжительности нейтропении и снижение частоты возникновения фебрильной нейтропении вследствие миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к липэгфилграстиму (в т.ч. к колониестимулирующим факторам: филграстиму, пэгфилграстиму; *Escherichia coli*) или другим компонентам препарата; детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Злокачественные и предопухолевые заболевания миелоидного характера (в т.ч. острый миелолейкоз *de novo* и вторичный); серповидноклеточная анемия; применение в комбинации с высокодозной химиотерапией; непереносимость фруктозы, недостаточность сахаразы/изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Не рекомендуется применение препарата Лонквекс во время беременности. В доклинических исследованиях не выявлено токсического действия на репродуктивную функцию. Опыт применения у беременных женщин ограничен.

Неизвестно, выделяется ли липэгфилграстим с грудным молоком. Поэтому нельзя исключить вероятность развития побочных эффектов у детей во время грудного вскармливания. Решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/приостановке лечения препаратом Лонквекс необходимо принимать, учитывая ожидаемую пользу грудного вскармливания для младенца и лечения препаратом Лонквекс для матери.

Данные о влиянии препарата Лонквекс на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Взрослым - в виде однократной п/к инъекции в дозе 6 мг (один шприц) через 24 часа после окончания каждого цикла цитотоксической химиотерапии.

Пациенты пожилого возраста

Значимых различий эффективности и безопасности применения препарата Лонквекс у пациентов различного возраста в клинических исследованиях не выявлено. В этой связи нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с почечной/ печеночной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

Детский возраст

Безопасность и эффективность применения препарата Лонквекс у детей в возрасте до 18 лет не установлена (данные отсутствуют).

Информация для пациента по технике проведения п/к инъекций

Перед проведением инъекции необходимо пройти специальное обучение у лечащего врача или медицинской сестры. Если Вы не уверены, что сможете делать себе инъекции сами, или у Вас есть вопросы, обратитесь за помощью к лечащему врачу или медицинской сестре.

Самостоятельное введение препарата

1. Достаньте из холодильника один блистер со шприцем и извлеките шприц с препаратом.
2. Обязательно проверьте дату истечения срока годности на этикетке шприца. Не применяйте препарат, если истек последний день указанного месяца.
3. Проверьте внешний вид раствора для инъекций. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным и без видимых твердых частиц. Не используйте препарат, если раствор мутный или содержит видимые частицы.
4. Чтобы чувствовать себя более комфортно во время инъекции, следует выдержать шприц при комнатной температуре в течение 30 мин или согреть его в руке в течение нескольких минут. Нельзя подогревать препарат другими способами (например, в

микроволновой печи или в горячей воде).

5. Не следует удалять защитный колпачок с иглы до полного завершения подготовки к выполнению инъекции.
6. Тщательно вымойте руки.
7. Выберите хорошо освещенное место, удобное для Вас. Расположите все необходимое для инъекции (шприц с препаратом, салфетку, смоченную спиртом, стерильный марлевый тампон) таким образом, чтобы было легко этим воспользоваться.
8. Осторожно, не вращая, потянув по прямой линии, не дотрагиваясь до иглы, снимите защитный колпачок с иглы, как показано на рисунках 1 и 2.
9. 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. Сильное встряхивание может привести к разрушению липэгфилграстима и его инактивации.
10. Теперь Вы можете использовать шприц для п/к инъекции.

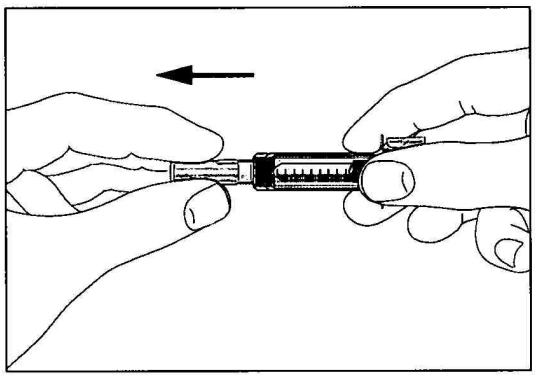


Рис.1

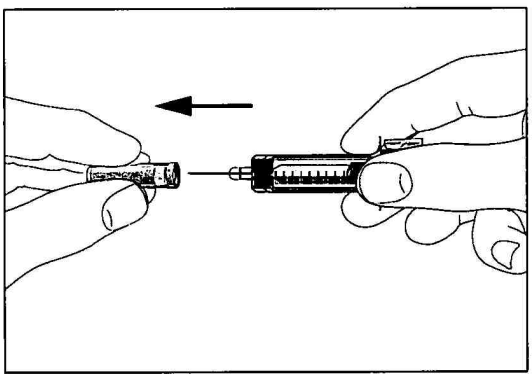


Рис.2

11. Наиболее оптимальными зонами для п/к инъекций являются переднебоковая поверхность бедра и живот, за исключением области вокруг пупка (см. рис. 3). Если инъекцию выполняет другой человек, то можно сделать инъекцию в наружную поверхность плеча (см. рис. 4).

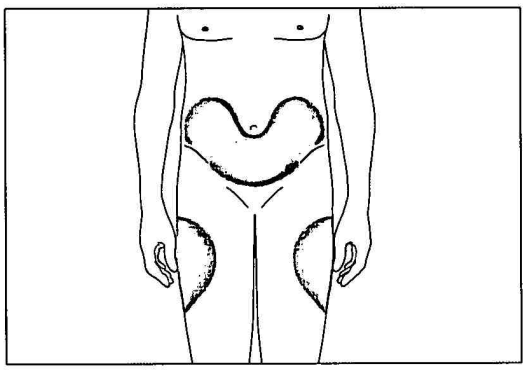


Рис.3

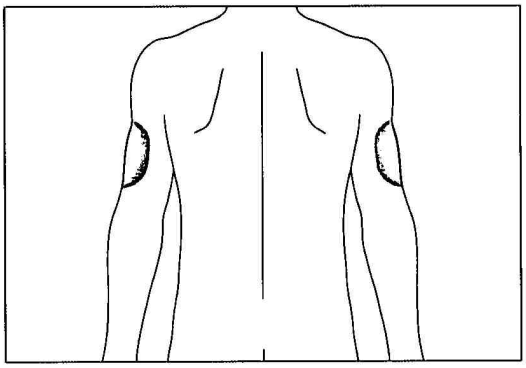


Рис.4

12. Продезинфицируйте кожу в месте инъекции с помощью смоченной в спирте салфетки, соберите кожу в складку большим и указательным пальцем без надавливания (см. рис. 5).
13. Полностью введите иглу в основание кожной складки под углом не менее 45 градусов. (см. рис. 6).
14. 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.
15. После введения иглы начинайте вводить раствор под кожу, медленно и равномерно надавливая на поршень шприца, при этом продолжая удерживать кожу в складке (см. рис. 7).
16. Продолжайте надавливать на поршень шприца до тех пор, пока не будет введен весь раствор. Прекратить надавливать на поршень шприца можно только после введения всей дозы препарата. Немедленно сработает устройство безопасности иглы: игла извлекается из места инъекции и вместе со шприцем автоматически оказывается внутри защитного устройства (см. рис. 8). Если шприц не имеет устройства безопасности иглы, после введения всей дозы препарата извлеките иглу из места инъекции и наденьте на иглу защитный колпачок.
17. На несколько секунд приложите к месту инъекции стерильный марлевый тампон.
18. Используйте каждый шприц только для одной инъекции. Не вводите повторно оставшийся в шприце раствор.

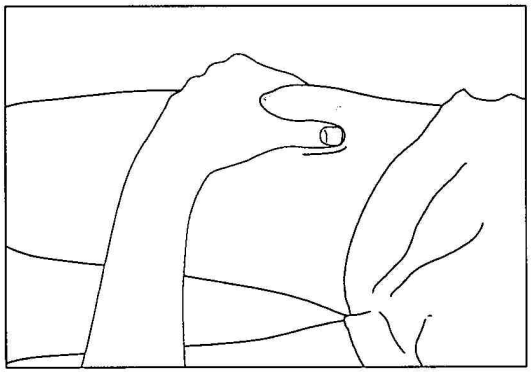


Рис.5

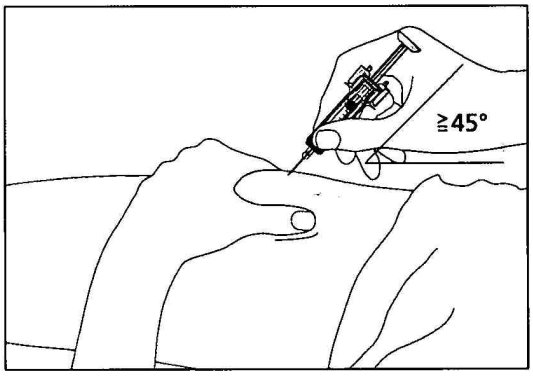


Рис. 6

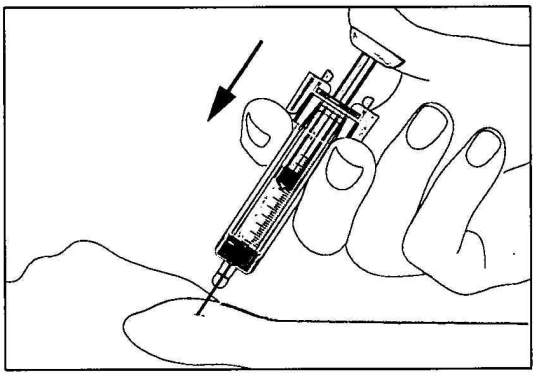


Рис.7

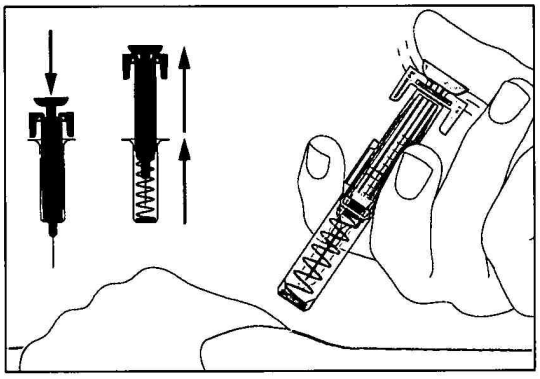


Рис.8

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

Утилизация использованных шприцев

Устройство безопасности иглы предотвращает случайные уколы иглой, поэтому специальных мер предосторожности при утилизации не требуется. Использованные шприцы утилизируют в соответствии с инструкциями медицинского учреждения или врача. Шприцы без устройства безопасности иглы перед утилизацией помещают в контейнер из прочного материала.

Побочное действие

Со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, лейкоцитоз, спленомегалия, симптомы разрыва селезенки - боль в верхнем левом квадранте живота, боль в верхней части левого плеча, разрыв селезенки, в отдельных случаях с летальным исходом.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, аллергические кожные реакции, крапивница, отек Квинке.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, интерстициальная пневмония, отек легких, инфильтраты в легких, фиброз легких, дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в эпигастрии.

Со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, кожная сыпь, зуд, реакция в месте инъекции (боль, гиперемия, уплотнение), алопеция, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), кожный васкулит.

Со стороны костно-мышечной системы: слабая или умеренной костная и мышечная боль, имеющая, как правило, преходящий характер, боль в суставах, боль в области шеи и грудной клетки.

Со стороны лабораторных показателей: гипокалиемия, гипофосфатемия, обратимое повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы.

Прочие: лихорадка, астения, быстрая утомляемость, снижение массы тела.

Передозировка

Случаев передозировки препаратом Лонквекс не отмечено.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования по изучению взаимодействия препарата Лонквекс с другими

лекарственными препаратами не проводились.

Из-за возможной высокой чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической терапии препарат Лонквекс следует вводить через 24 ч после окончания цикла цитотоксической химиотерапии.

Оценка одновременного применения препарата Лонквекс и какого-либо химиотерапевтического препарата у пациентов не проводилась. В доклинических исследованиях было показано, что одновременное применение Г-КСФ и фторурацила или других противоопухолевых препаратов группы антиметаболитов усиливает миелосупрессию.

Оценка безопасности и эффективности препарата Лонквекс у пациентов, получавших химиотерапевтические препараты, применение которых сопровождается отсроченной миелосупрессией (например, производные нитрозомочевины), не проводилась.

Возможность взаимодействия с литием, который также способствует увеличению числа нейтрофилов в периферической крови, специально не исследовали. Нет подтверждения того, что данное взаимодействие может быть опасным.

Особые указания

Лечение препаратом Лонквекс должно проводиться только под контролем врача, имеющего опыт применения колониестимулирующих факторов, при наличии необходимых диагностических возможностей.

Безопасность и эффективность препарата Лонквекс у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию, не изучались. Препарат Лонквекс не следует применять с целью увеличения дозы цитотоксической химиотерапии выше установленной режимом дозирования.

Пациенты, чувствительные к Г-КСФ или его производным, также входят в группу риска развития реакций гиперчувствительности к липэгфилграстиму в связи с возможной перекрестной гиперчувствительностью. У таких пациентов не следует применять липэгфилграстим в связи с риском развития перекрестной реакции.

Большинство лекарственных препаратов биологического происхождения могут вызвать ответную реакцию в виде появления определенного уровня противолекарственных антител. Такой гуморальный иммунный ответ может в некоторых случаях приводить к развитию нежелательных эффектов или потери эффективности. Если пациент не реагирует на лечение, он должен пройти дальнейшее обследование.

При развитии тяжелой аллергической реакции должна проводиться соответствующая терапия с последующим тщательным наблюдением за пациентом в течение нескольких

дней.

Лечение препаратом Лонквекс не предупреждает развитие тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. Препарат Лонквекс также может вызывать тромбоцитопению, поэтому рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и показатель гематокрита. Следует с осторожностью применять однокомпонентные или комбинированные химиотерапевтические схемы, известные своей способностью вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Возможно развитие лейкоцитоза. О каких-либо нежелательных явлениях, непосредственно связанных с лейкоцитозом, не сообщалось. Увеличение числа лейкоцитов в крови соответствует фармакодинамическим эффектам липэгфилграстима. Учитывая клинические эффекты липэгфилграстима и возможный риск развития лейкоцитоза, во время лечения липэгфилграстимом следует регулярно контролировать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов после предполагаемого минимального уровня превышает 50 х 109/л, лечение липэгфилграстимом должно быть незамедлительно прекращено.

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 радионуклидной сцинтиграфии.

При миелодиспластическом синдроме и хроническом миелолейкозе эффективность и безопасность применения препарата Лонквекс не установлены. Пациентам с вышеперечисленными заболеваниями, а также с предопухолевыми поражениями миелоидного ростка кроветворения применение препарата Лонквекс не показано. Особое внимание следует обращать на дифференциальный диагноз между бластным кризом хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

При применении Г-КСФ были зарегистрированы случаи спленомегалии, протекающей бессимптомно, и разрыва селезенки, в том числе с летальным исходом. При применении препарата Лонквекс следует контролировать размер селезенки (клиническое обследование, ультразвуковое исследование). Разрыв селезенки следует заподозрить при появлении боли в верхнем левом квадранте живота и боли в верхней части левого плеча.

После применения препарата Лонквекс сообщалось о нежелательных явлениях со стороны легких, в частности об интерстициальной пневмонии. Пациенты с недавними инфильтратами в легких или пневмонией в анамнезе могут иметь более высокий риск развития таких нежелательных явлений. Симптомы поражения легкого, такие как кашель, лихорадка и одышка в сочетании с инфильтратами в легких, подтвержденными

рентгенологическим исследованием, сопровождающиеся ухудшением функции легких и увеличением количества нейтрофилов, могут служить первыми признаками РДСВ. В этом случае следует прекратить применение препарата Лонквекс и провести соответствующую терапию.

Развитие серповидноклеточного криза ассоциировалось с применением Г-КСФ или его производных у пациентов с серповидноклеточной анемией. Поэтому препарат Лонквекс необходимо применять с осторожностью у пациентов с серповидноклеточной анемией, тщательно контролировать соответствующие клинические и лабораторные показатели, принимая во внимание возможное увеличение селезенки и развитие тромбоза кровеносных сосудов при терапии препаратом Лонквекс.

У пациентов с повышенным риском развития гипокалиемии из-за сопутствующего заболевания или одновременного применения других лекарственных препаратов, вызывающих гипокалиемию, рекомендуется контролировать содержание калия в плазме крови.

Содержание натрия в 0,6 мл раствора препарата Лонквекс (один шприц) менее 1 ммоль (23 мг) не имеет клинического значения.

В связи с тем, что в состав препарата Лонквекс входит сорбитол, не рекомендуется применять этот препарат у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы, недостаточностью сахаразы/изомальтазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Препарат Лонквекс можно хранить при температуре 15-25 °С не более 72 ч. Не следует применять препарат, хранившийся при температуре 15-25 °С более 72 ч.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Лонквекс не оказывает существенного влияния на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о возможности развития головокружения. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 6 мг/0,6 мл.

По 0,6 мл препарата в одноразовом шприце из бесцветного стекла типа I (Евр. Фарм.) с пластиковым поршнем и резиновым уплотнителем поршня, с фиксированной иглой, защищенной двойным колпачком, состоящим из внутренней эластомерной и внешней твердой пластиковой частей. Шприц может быть дополнительно снабжен устройством безопасности иглы. По 1 шприцу в пластиковой контурной ячейковой упаковке; по 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: ИДТ Биологика ГмбХ,

АМ Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия

Претензии потребителей направлять по адресу:

119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр.1,

тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Представитель компании О.А.Иванова

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ОГРН 1027739033024 МОСКВА «Тева» «Teva» LLC