ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
МИЕЛАСТРА

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Миеластра
Международное непатентованное название: филграстим (filgrastim)
Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения.

Состав
1 мл раствора содержит:
активное вещество: филграстим 30 млн. МЕ.
вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота, натрия едкого раствор 1М (натрия гидроксид), сорбит, полисорбат 80, вода для инъекций.

Описание
Прозрачный бесцветный или слабо окрашенный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: лейкопоэза стимулятор.
Код АТХ: L03A A02

Фармакологическое действие
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 периферическую кровь из костного мозга, применяется в лечении больных с нейтропенией различного происхождения.
Фармакокинетика. Как при внутривенном, так и при подкожном введении филграстима наблюдается линейная зависимость его сывороточной концентрации от дозы. Период полувыведения филграстима из сыворотки крови составляет около 3.5 часов.

Показания к применению
- Нейтропения, фебрильная нейтропения, вследствие миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома).

- Нейтропения при миелоаблативной терапии с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией костного мозга.
- Мобилизация периферических стволовых клеток крови у доноров и пациентов.
- Тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов ≤ 500/мкл) у детей и взрослых с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.
- Стойкая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов ≤1000/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 Костманна) с цитогенетическими нарушениями.
- Применение препарата с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных.

С осторожностью: при злокачественных и предопухолевых заболеваниях миелоидного характера (в т.ч. остром миелолейкозе), серповидно-клеточной болезни.

Беременность и лактация
Препарат категории С
Безопасность филграстима для беременных женщин не установлена. При назначении филграстима беременным следует соотнести ожидаемый 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
Миеластру 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 0,5 млн. МЕ (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 снижения уровня нейтрофилов, их количество не восстановится до нормального показателя, при достижении которого препарат может быть отменен.
Первую дозу Миеластры 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

Миеластры 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 Миеластрой прекращают.

Миелоаблативная терапия с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией костного мозга

Начальная доза - 1 млн. МЕ/кг (10 мкг) в сутки в/в капельно в течение 30 мин. или 24 часов, или в виде 24-часовой п/к инфузии.

Первую дозу Миеластры следует вводить не ранее, чем через 24 часа после проведения химиотерапии и не позже, чем через 24 часа после пересадки костного мозга. Длительность терапии не более 28 дней. Суточная доза препарата корригируется в зависимости от динамики содержания нейтрофилов. При абсолютном количестве нейтрофилов более 1000 /мкл в течение трех дней подряд дозу Миеластры снижают до 0,5 млн. МЕ/кг/сутки. Если при применении этой дозы еще в течение 3-х дней подряд абсолютное количество нейтрофилов превышает 1000/мкл введение Миеластры прекращают. Если во время лечения абсолютное количество нейтрофилов снижается до уровня менее 1000/мкл дозу Миеластры увеличивают вновь, в соответствии с вышеприведенной схемой.

Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК) у больных с опухолевыми заболеваниями.

По 1 млн МЕ/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 Миеластры следует продолжать до проведения последнего лейкафереза.

Мобилизация ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии

По 0,5 млн. МЕ/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/мкл).

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров для аллогенной трансплантации

Применение филграстима по 1 млн МЕ/кг/сутки п/к в течение 4-5 дней и проведение 1 или 2-х лейкаферезов обычно позволяет получить более 4 х 10^6 $CD34^+$ 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)

Миеластра назначается в начальной дозе 1,2 млн МЕ/кг/сутки при врожденной нейтропении и 0,5 млн. МЕ/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 0,1-0,4 млн. МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки до нормализации количества нейтрофилов. Максимальная суточная доза не должна превышать 1 млн. МЕ/кг. После достижения терапевтического эффекта, рекомендуется применять Миеластру в поддерживающей дозе: по 30 млн. МЕ п/к через день. Впоследствии дозы корригируются в каждом индивидуальном случае отдельно для поддержания среднего числа нейтрофилов более 2000/мкл.

Дети. Миеластра применяется у детей в тех же дозах, что и у взрослых.

Пожилые пациенты, пациенты с нарушением функции почек или печени. Коррекция дозы Миеластры не требуется.

Правила приготовления раствора для инфузий.

Миеластру разводят только 5% раствором декстрозы. Разведение 0,9% раствором натрия хлорида не допускается (фармацевтическая несовместимость).

Филграстим в разведенном виде в концентрации от 0,2 -1,5 млн. МЕ/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 0,2 млн. МЕ/мл. Для разведенного раствора Миеластры в концентрации более 1,5 млн. МЕ/мл добавления альбумина не требуется.

Разводить Миеластру до концентрации менее 0,2 млн. МЕ/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

Действие филграстима при передозировке не установлено.

Лекарственное взаимодействие

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, стимулирующий выход нейтрофилов, может усиливать действие филграстима.

Фармацевтически не совместим с 0,9% раствором натрия хлорида.

Особые указания

Лечение Миеластрой 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 (МДС) 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 Миеластры 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 Миеластру следует отменить.

Лечение Миеластрой 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 Миеластры для мобилизации ПСКК, препарат отменяют при превышении количества лейкоцитов 100000/мкл. При стабильном количестве тромбоцитов менее 100000/мкл рекомендуется временно отменить терапию Миеластрой или уменьшить его дозу.

Миеластра не предотвращает, обусловленную миелосупрессивной химиотерапией тромбоцитопению и анемию.

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

Миеластру 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 Миеластрой более 6 месяцев, показан контроль за плотностью костной ткани.

Влияние Миеластры на реакцию "трансплантат против хозяина" не установлено.

Форма выпуска
Раствор для внутривенного и подкожного введения по 30 млн. МЕ/1 мл или 48 млн. МЕ/1,6 мл во флаконах.
По 1, 5 или 10 флаконов с инструкцией по применению в картонной пачке.
По 20, 30 или 50 флаконов вместе с инструкцией по применению (по 1 инструкции на каждые 10 флаконов) в картонной коробке (для стационаров).

Условия хранения
Список Б.
При температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Отпуск из аптек
По рецепту.

Производитель: ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ОАО «Верофарм».

Юридический адрес: 143000, Московская область, г. Одинцово, Можайское шоссе, 71.
Адрес производства и приема претензий: 601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос. Вольгинский, корпус 95

Тел: (49243) 7-17-53.

Директор ИДКЭЛС, профессор В.В. Чельцов

Начальник Медицинского Управления Т.И.Скоблик