

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

Філстим®

(Filstimum®)

Склад:

діюча речовина: filgrastim;

1 мл розчину містить 0,3 мг (30 млн МО) філграстиму гранулоциту колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ);

1,6 мл розчину містить 0,48 мг (48 млн МО) філграстиму гранулоциту колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ);

допоміжні речовини: натрію ацетат, тригідрат; полісорбат 80; сорбіт (Е 420); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора або злегка опалесцююча, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група. Імуностимулятори. Колонієстимулюючі фактори. Філграстим.

Код АТХ L03A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Філграстим є високоочищеним негліколізованим поліпептидом, що містить залишки 175 амінокислот.

Продукується генетично модифікованою культурою *Escherichia coli* BL21(DE3)/pES3-7, що містить ген гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) людини.

Людський Г-КСФ регулює утворення функціонально активних нейтрофільних гранулоцитів та їх надходження в кров з кісткового мозку.

Філстим®, що містить рекомбінантний Г-КСФ, помітно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові вже протягом перших 24 годин після введення і одночасно

спричиняє деяке збільшення кількості моноцитів.

Збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та їхні функціональні особливості залежать від дози.

Застосування препаратів філграстиму значно знижує частоту і тривалість нейтропенії у хворих після хіміотерапії цитостатиками, мієлоаблативної терапії з подальшою пересадкою кісткового мозку.

У хворих, які одержували препарат, рідше виникає потреба в госпіталізації, вони перебувають менше часу в стаціонарі, потребують більш низьких доз антибіотиків порівняно з хворими, які одержували тільки цитотоксичну терапію.

Застосування філграстиму (як первинне, так і після хіміотерапії) активує клітини-попередники периферичної крові (КППК).

У дітей і дорослих з тяжкою хронічною нейтропенією (тяжкою вродженою, періодичною і злоякісною нейтропенією) препарат стабільно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові і зменшує частоту інфекційних ускладнень.

Після завершення лікування препаратом кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові знижується на 50 % протягом 1-2 днів і повертається до нормального рівня протягом 1-7 днів.

Фармакокінетика.

Після підшкірного введення препарату в рекомендованих дозах його концентрація в сироватці крові перевищує 10 нг/мл протягом 8-16 годин; об'єм розподілу в крові становить близько 150 мл/кг. Середнє значення періоду напіввиведення філграстиму із сироватки крові становить близько 3,5 години, а швидкість кліренсу - близько 0,6 мл/хв на 1 кг маси тіла. Безперервна інфузія протягом 28 днів хворим, які одержують після аутологічної пересадки кісткового мозку, не супроводжувалася ознаками кумуляції і збільшення періоду напіввиведення препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для скорочення тривалості і зниження частоти виникнення нейтропенії, в тому числі такої, що супроводжується фебрильною реакцією у хворих, які одержують хіміотерапію цитотоксичними засобами при немієлоїдних злоякісних захворюваннях.
- Для скорочення тривалості нейтропенії і її клінічних наслідків у хворих, які одержували мієлоаблативну терапію з подальшою трансплантацією кісткового мозку.
- Для мобілізації аутологічних клітин-попередників периферичної крові (КППК) після мієлосупресивної терапії, для прискорення відновлення гемопоєзу шляхом введення цих клітин після мієлосупресії або мієлоабляції.
- При тривалій терапії, що спрямована на збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів,

для зниження частоти і для скорочення тривалості інфекційних ускладнень у дітей і дорослих з тяжкою вродженою, періодичною або злоякісною нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів <500 у 1 мм^3) та з тяжкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі.

Протипоказання. Підвищена чутливість до філграстиму, колонієстимулюючих факторів, *Escherichia coli* або до будь-якого компонента препарату.

Не слід використовувати з метою підвищення переносимості збільшених доз цитотоксичних хіміотерапевтичних препаратів.

Тяжка вроджена нейтропенія (синдром Костмана) з цитогенетичними порушеннями та аутоімунна нейтропенія.

Термінальна стадія хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Хронічний мієлолейкоз та мієлодиспластичний синдром.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не встановлена безпека та ефективність введення філграстиму в один день з мієлосупресивними цитотоксичними хіміопрепаратами. Через чутливість мієлоїдних клітин, які швидко діляться, до мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії призначати філграстим в інтервалі 24 годин до і після введення цих препаратів не рекомендується.

Можливе посилення нейтропенії при взаємодії з 5-фторурацилом. Можлива взаємодія філграстиму з іншими гемопоетичними факторами росту та цитокінами не досліджувалась.

З огляду на те, що літій стимулює вивільнення нейтрофілів, можливе посилення дії препарату.

Препарат несумісний з розчином натрію хлориду.

Особливості застосування. Г-КСФ сприяє росту мієлоїдних клітин *in vitro*. Аналогічний ефект *in vitro* може спостерігатися і у деяких немієлоїдних

клітинах. Безпека та ефективність застосування філграстиму хворим із мієлодиспластичним синдромом або хронічним мієлолейкозом не встановлені. Тому при цих захворюваннях препарат не показаний. Особливу увагу слід звертати при проведенні диференційного діагнозу бластної трансформації при хронічному мієлолейкозі і гострому мієлолейкозі.

Ефективність філграстиму при хіміотерапії з відстроченою мієлосупресією, наприклад, нітрозосечовиною, мітоміцином С або мієлосупресивними дозами антиметаболітів, таких як 5-ФУ або цитозин-арабінозин, на даний час відповідним чином не підтверджена.

Особливі застереження для пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Лейкоцитоз. Лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ і більше рідко спостерігався під час лікування філграстимом у дозах, які перевищували 0,3 млн МО (3 мкг)/кг на добу. Будь-яких побічних реакцій, що безпосередньо були б пов'язані з таким рівнем лейкоцитозу, не описано. Проте з огляду на можливий ризик, пов'язаний з лейкоцитозом, потрібно регулярно визначати кількість лейкоцитів. Якщо після проходження очікуваного найнижчого рівня кількість лейкоцитів перевищить $50 \times 10^9/\text{л}$, філграстим слід негайно відмінити. Якщо філграстим застосовувати для мобілізації периферичних стовбурових клітин крові, препарат слід відмінити, якщо кількість лейкоцитів перевищить $70 \times 10^9/\text{л}$.

Імуногенність.

Оскільки філграстим є пептидом, існує потенціал для імуногенності. Швидкість утворення антитіл до філграстиму зазвичай низька. Як і очікувалося, зв'язування з антитілами дійсно відбувається, як для усіх біопрепаратів. Однак на сьогодні не встановлено, що імуногенність може проявлятися як відсутність ефекту при застосуванні лікарського засобу. Згідно з даними чотирьох клінічних досліджень за участю здорових добровольців та пацієнтів з онкологічними захворюваннями у жодного з них внаслідок введення філграстиму не спостерігалось утворення анти- γ -КСФ антитіл.

Ризик, пов'язаний із високодозовою хіміотерапією.

Особливу обережність слід виявляти при лікуванні хворих, які отримують високодозову хіміотерапію, оскільки покращення відповіді пухлини на таке лікування не спостерігалось, тоді як підвищені дози хіміопрепаратів мають більш виражену токсичність, включаючи серцево-судинні, легеневі, неврологічні і дерматологічні прояви (див. інструкції для застосування конкретних хіміопрепаратів). Монотерапія філграстимом не запобігає тромбоцитопенії та

анемії, спричинені мієлосупресивною хімотерапією, однак дає змогу застосовувати хіміопрепарати в більш високих дозах (відповідно до схеми), внаслідок чого хворий піддається високому ризику розвитку тромбоцитопенії та анемії. Рекомендується регулярно визначати кількість тромбоцитів і показник гематокриту. Особливу обережність слід проявити при застосуванні однокомпонентних або комбінованих хімотерапевтичних схем, здатних спричинити тромбоцитопенію.

Застосування КППК, мобілізованих за допомогою препаратів філграстиму, зменшує вираженість і тривалість тромбоцитопенії після мієлосупресивної або мієлоаблативної хімотерапії.

Рідко після введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора повідомлялося про побічні реакції з боку легень, зокрема про інтерстиціальну пневмонію. Пацієнти з легневими інфільтратами або пневмонією в нещодавньому анамнезі можуть мати підвищений ризик ускладнень. Виникнення з боку легень симптомів, таких як кашель, лихоманка і задишка, у поєднанні з ознаками рентгенологічних інфільтративних змін легень, погіршенням функції легень і збільшенням кількості нейтрофілів можуть бути попередніми ознаками респіраторного дистрес-синдрому дорослих. У таких випадках препарат слід відмінити та призначити відповідне лікування.

Існує обмежений досвід застосування препарату пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки та/або нирок.

Особливі застереження для пацієнтів, яким проводиться мобілізація периферичних стовбурових клітин крові.

Мобілізація.

Проспективних рандомізованих досліджень з метою порівняння двох рекомендованих методів мобілізації периферичних стовбурових клітин крові (тільки філграстим або в комбінації з мієлосупресивною терапією) в одній і тій же популяції хворих не проводили. Безпосереднє порівняння результатів різних досліджень утруднене внаслідок індивідуальних відмінностей між пацієнтами, а також внаслідок відмінностей лабораторних аналізів CD34 клітин. Тому досить складно рекомендувати оптимальний метод мобілізації. Метод мобілізації слід обирати залежно від загальної мети лікування для конкретного пацієнта.

Попереднє лікування цитотоксичними засобами.

У хворих, яким у минулому проводили інтенсивну мієлосупресивну терапію і які після цього отримували філграстим з метою мобілізації периферичних стовбурових клітин крові, може не відбуватися достатнього збільшення периферичних стовбурових клітин крові до рекомендованого мінімального рівня $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34 клітин/кг. Прискорення відновлення кількості тромбоцитів у цих пацієнтів також може бути менш виражене, ніж у раніше не лікованих пацієнтів або у пацієнтів, які отримували менш екстенсивне лікування.

Деякі цитостатики особливо токсично впливають на клітини-попередники гемопоєзу і можуть негативно впливати на їх мобілізацію. Застосування таких препаратів, як мелфалан, кармустин та карбоплатин, протягом тривалого періоду до початку запланованої мобілізації стовбурових клітин може зменшити ступінь її вираженості. Навпаки, застосування мелфалану, кармустину або карбоплатину разом з філграстимом сприяє мобілізації стовбурових клітин крові. Якщо планується трансплантація периферичних стовбурових клітин крові, рекомендується запланувати їх мобілізацію на ранній стадії курсу лікування. У пацієнтів, які отримують таке

лікування, особливу увагу слід звернути на кількість клітин-попередників, мобілізованих до застосування високодозової хіміотерапії. Якщо результати мобілізації, відповідно до вищенаведених критеріїв, недостатні, слід розглянути альтернативні види лікування, що не потребують заміщення клітин-попередників.

Оцінка кількості стовбурових клітин крові.

Оцінюючи кількість стовбурових клітин крові, мобілізованих у хворих за допомогою філграстиму, слід приділити особливу увагу методу кількісного визначення. Результати проточного цитометричного аналізу кількості CD34 клітин залежать від конкретної методології, і потрібно з обережністю ставитися до рекомендацій щодо їхньої кількості, що базуються на дослідженнях, проведених в інших лабораторіях.

Існує складна, але стабільна статистична залежність між кількістю введених в реінфузію CD34 клітин і швидкістю нормалізації кількості тромбоцитів після високодозової хіміотерапії.

Рекомендована мінімальна кількість $2,0 \times 10^6$ CD34 клітин/кг базується на опублікованих даних досвіду застосування і призводить до достатнього відновлення гематологічних показників. Кількість, що перевищує це значення, очевидно супроводжується більш швидкою нормалізацією; кількість, менша за вказану, – більш повільною нормалізацією картини крові.

Здорові донори, які проходять мобілізацію КППК.

Мобілізація КППК може проводитися у донорів лише у разі відповідності звичайним клінічним та лабораторним критеріям донорства клітин-попередників гемопоезу, особливо слід звертати увагу на гематологічні показники і наявність інфекційних хвороб.

Мобілізація КППК не забезпечує прямої клінічної користі здоровим донорам, її слід розглядати тільки з метою трансплантації алогенних стовбурових клітин.

Безпека та ефективність застосування філграстиму здоровим донорам віком до 16 років і понад 60 років не оцінювалися.

Тимчасова тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ /л) після призначення філграстиму і проведення лейкоферезу спостерігалася у 35% донорів. Серед них було зареєстровано два випадки тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^9$ /л, які пов'язували з проведенням лейкоферезу.

За необхідності проведення більш ніж одного лейкоферезу особливу увагу слід звернути на донорів, у яких кількість тромбоцитів до лейкоферезу становить менше 100×10^9 /л. Проведення лейкоферезу не рекомендується, якщо кількість тромбоцитів менше 75×10^9 /л, при призначенні антикоагулянтів та відомих порушеннях гемостазу.

Транзиторні цитогенетичні відхилення спостерігалися у здорових донорів після застосування Г-КСФ. Значення цих змін невідомі. За донорами, які приймали філграстим для мобілізації КППК, потрібно спостерігати до нормалізації гематологічних показників.

Крім того, не виключений ризик стимуляції злоякісного міелоїдного клону. Центрам аферезу рекомендується реєструвати і проводити спостереження за донорами КППК

протягом мінімум 10 років для забезпечення подальшого збору даних щодо безпеки застосування препарату.

Після застосування філграстиму у здорових донорів можливий розрив селезінки. У зв'язку з цим у них рекомендується контролювати розміри селезінки (пальпація, УЗД). Слід мати на увазі можливість розриву селезінки при скаргах на біль у верхній лівій частині живота або в лівому плечі.

Особливі застереження для реципієнтів алогенних периферичних стовбурових клітин крові, мобілізованих за допомогою філграстиму.

Були отримані повідомлення про реакції «трансплантат проти хазяїна» і летальні наслідки у пацієнтів, які отримують Г-КСФ після алогенної трансплантації кісткового мозку.

Трансформація в лейкоз або передлейкоз.

Особливу обережність слід виявляти при диференційній діагностиці тяжкої хронічної нейтропенії та інших гематологічних захворювань, таких як апластична анемія, мієлодисплазія і мієлолейкоз.

До початку лікування слід зробити розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, а також дослідити морфологічну картину кісткового мозку і каріотип.

У пацієнтів з вродженою нейтропенією при довготривалому лікуванні філграстимом спостерігалася мієлодисплазія або лейкоз (12,1% протягом 5 років). Це спостереження було відзначено тільки стосовно пацієнтів з вродженою нейтропенією. Мієлодисплазія і лейкоз є звичайними ускладненнями даного захворювання, їх причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням філграстиму не визначений. Приблизно у 12 % хворих з початковою нормальною цитогенетикою при повторних дослідженнях виявлялись аномалії, у тому числі один випадок моносомії 7. При розвитку лейкозу або передлейкозу (збільшення кількості лейкобластів у периферичній крові) філграстим слід відмінити. На сьогодні незрозуміло, чи сприяє тривале лікування філграстимом хворих з порушеним цитогенезом розвитку цитогенетичних аномалій, мієлодисплазії або лейкозу. Рекомендується регулярно (приблизно кожні 12 місяців) проводити морфологічні та цитогенетичні дослідження кісткового мозку.

Особливі застереження для пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН).

Формула крові.

Потрібно ретельно контролювати кількість тромбоцитів, особливо протягом перших декількох тижнів лікування філграстимом.

При розвитку тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів нижче $100 \times 10^9/\text{л}$) слід розглянути питання про тимчасову відміну препарату або зменшення його дози. Потрібно спостерігати також і за іншими показниками формули крові, які потребують ретельного контролю, у тому числі за анемією і транзиторним збільшенням кількості мієлоїдних клітин-попередників.

Цитогенетичні порушення, лейкоз і остеопороз (9,1 %) були виявлені при довготривалому спостереженні (більше 5 років) у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією. Невідомо, чи вказана патологія пов'язана з лікуванням.

Інфекції, що призводять до мієлосупресії.

Нейтропенія може розвиватися внаслідок інфільтрації кісткового мозку опортуністичними інфекціями, такими як комплекс *Micobacterium avium*, або внаслідок пухлинного ураження кісткового мозку (лімфома). У хворих із відомою інфільтрацією кісткового мозку інфекційними збудниками або з пухлинними ураженнями кісткового мозку терапію філграстимом для лікування нейтропенії слід проводити одночасно з терапією вказаної патології. Механізм дії філграстиму при лікуванні нейтропенії, зумовленої інфільтрацією кісткового мозку інфекційними збудниками або пухлинним ураженням, не встановлений.

Особливі застереження для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Формула крові.

Необхідно регулярно визначати абсолютну кількість нейтрофілів, особливо протягом перших декількох тижнів лікування препаратом. Деякі пацієнти дуже швидко і з суттєвим збільшенням кількості нейтрофілів відповідають на початкові дози філграстиму. При лікуванні препаратом необхідно щоденно протягом перших декількох днів визначати абсолютне число нейтрофілів. Далі рекомендується визначати абсолютну кількість нейтрофілів щонайменше 2 рази на тиждень протягом перших 2 тижнів і після цього 1 раз на тиждень або через тиждень під час підтримуючої терапії. При проведенні підтримуючої терапії філграстимом у дозі 300 мкг на добу за переривчастою схемою можливі значні коливання кількості нейтрофілів. З урахуванням коливання значень абсолютного кількості нейтрофілів, для визначення дійсного найнижчого рівня абсолютної кількості нейтрофілів забір крові для визначення абсолютної кількості нейтрофілів необхідно проводити безпосередньо перед введенням наступної дози препарату.

Спленомегалія є безпосереднім ефектом терапії препаратами філграстиму. У 31 % пацієнтів, які отримували лікування філграстимом у клінічних дослідженнях, виявлялася спленомегалія при пальпації. Збільшення розмірів селезінки за даними рентгенографії виявлялося рано при лікуванні філграстимом і мало тенденцію до стабілізації. Зниження дози призводило до сповільнення або зупинки прогресування збільшення селезінки.

Проведення спленектомії було потрібно 3 % пацієнтів. Рекомендується регулярно визначення розмірів селезінки. Розміри селезінки слід контролювати регулярно шляхом абдомінальної пальпації.

У невеликої кількості хворих спостерігалися гематурія/протеїнурія. Для контролю цих показників слід регулярно робити аналіз сечі. Безпека та ефективність застосування препарату новонародженим і хворим з аутоімунною нейтропенією не встановлені. Згідно з опублікованими даними, у пацієнтів з серпоподібноклітинною анемією наявність високої кількості лейкоцитів є несприятливим прогностичним фактором. Враховуючи ці дані, лікарям слід з обережністю призначати філграстим таким пацієнтам і ретельно моніторувати відповідні лабораторні параметри та пам'ятати про можливий зв'язок із виникненням спленомегаалії і вазооклюзивних кризів.

Описані випадки серповидноклітинних кризів на тлі прийому філграстиму, деякі - з летальним наслідком. Тому необхідно дотримуватися обережності при призначенні філграстиму пацієнтам із серповидноклітинною анемією, ретельно оцінивши користь і можливі ризики.

Хворим з остеопорозом і супутньою патологією кісток, які одержують безперервне лікування філграстимом протягом 6 місяців і більше, показане проведення контролю за щільністю кісткової речовини.

Лікарський засіб практично не містить натрію.

Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування філграстиму у період вагітності не встановлена. Не рекомендовано застосовувати у період вагітності. Невідомо, чи проникає філграстим у грудне молоко, тому застосовувати його у період годування груддю не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не досліджувалася.

Спосіб застосування та дози.

При проведенні цитотоксичної хіміотерапії за стандартними схемами препарат призначати по 0,5 млн МО (5 мкг) на 1 кг маси тіла 1 раз на добу підшкірно або шляхом внутрішньовенного введення.

При мієлоаблативній терапії з подальшою трансплантацією кісткового мозку початкову дозу препарату філграстим 1 млн МО (10 мкг) на 1 кг маси тіла на добу вводити внутрішньовенно краплинно протягом 30 хвилин або шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин, або підшкірно.

Перед внутрішньовенним введенням препарат розчинити у 20 мл 5 % розчину глюкози; першу дозу вводити не раніше ніж через 24 години після проведення цитотоксичної терапії або пересадки кісткового мозку.

Філграстим вводять щодня, поки кількість нейтрофільних гранулоцитів не досягне очікуваних мінімальних значень, а потім і норми. Тривалість лікування може становити до 14 днів залежно від типу доз і схеми цитотоксичної хіміотерапії.

На тлі проведеної цитотоксичної хіміотерапії набуто збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів спостерігається зазвичай через 1-2 дні після початку лікування філграстимом. Не рекомендується відмінити препарат до досягнення необхідного мінімального значення кількості нейтрофільних гранулоцитів.

Після максимального зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів добову дозу слід відкоригувати з урахуванням динаміки їх кількості: якщо кількість нейтрофільних гранулоцитів перевищує 1000 у 1 мм³ протягом 3 днів підряд, дозу препарату слід знижувати до 0,5 млн МО (5 мкг)/кг на добу; потім, якщо абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів перевищує 1000 у 1 мм³ також протягом 3 днів, препарат слід відмінити. Якщо у процесі лікування абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів знижується <1000 в 1 мм³, дозу препарату потрібно підвищити знову відповідно до приведеної схеми.

При тяжкій вродженій нейтропенії філграстим вводити у початковій дозі 1,2 млн МО (12 мкг)/кг на добу підшкірно або розподіляти добову дозу на декілька введень.

При тяжкій хронічній або періодичній нейтропенії – по 0,5 млн МО (5 мкг)/кг на добу підшкірно одноразово або розподіляючи на декілька введень.

Хворим з тяжкою хронічною нейтропенією філграстим слід вводити щодня підшкірно, поки кількість нейтрофільних гранулоцитів не буде стабільно перевищувати 1500 у 1 мм³. Після досягнення терапевтичного ефекту слід визначати ефективну мінімальну підтримуючу дозу. Для підтримки необхідної кількості нейтрофільних гранулоцитів потрібне тривале щоденне введення препарату. Через 1-2 тижні лікування початкову дозу можна подвоїти або наполовину зменшити залежно від реакції хворого на терапію. У подальшому кожні 1-2 тижні можна проводити індивідуальну корекцію дози для підтримки середньої кількості нейтрофільних гранулоцитів у діапазоні 1500-10000 в 1 мм³. Для хворих із важкими інфекціями можна застосовувати схему з більш швидким підвищенням дози.

Розведені розчини препарату після приготування потрібно зберігати в холодильнику при температурі 2-8 °С не більше 24 годин.

Діти. Застосовувати дітям віком від 2 років при терапії, що спрямована на збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, для зниження частоти і для скорочення тривалості інфекційних ускладнень у дітей з тяжкою вродженою, періодичною або злоякісною нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів <500 у 1 мм³) та з тяжкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі.

Передозування. Ефектів, пов'язаних із передозуванням філграстиму, встановлено не було.

У пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією при застосуванні філграстиму у дозах, які перевищували 14,5 млн МО (145 мкг)/кг маси тіла на добу, симптоми передозування не спостерігалися.

При передозуванні відміна філграстиму супроводжувалася зниженням кількості нейтрофілів на 50 % протягом 1-2 днів і поверненням до норми протягом 1-7 днів.

Побічні реакції.

Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією

Найчастішими клінічними небажаними явищами були біль у кістках і загальний м'язовий біль. Частота цих побічних реакцій при застосуванні філграстиму з часом зменшується. Також спостерігалася спленомегалія, яка зазвичай не прогресує, та тромбоцитопенія. Про головний біль і діарею повідомлялося невдовзі після початку терапії філграстимом, зазвичай у менш ніж 10 % пацієнтів. Також повідомлялося про анемію і носову кровотечу з такою ж частотою виникнення, але лише при довготривалому лікуванні. Повідомлялося про транзиторне збільшення концентрації сечової кислоти, активності лактатдегідрогенази і лужної фосфатази в сироватці крові без клінічних симптомів, а також про транзиторну помірну гіпоглікемію. Побічні реакції, можливо пов'язані з терапією філграстимом, зазвичай виникали у менш ніж 2 % пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією: реакції у місці введення, головний біль, гепатомегалія, артралгія, алопеція та шкірні висипання.

Протягом тривалого застосування філграстиму у 2 % пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією повідомлялося про шкірний васкуліт. Рідко повідомлялося про протеїнурію/гематурію.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто: анемія, спленомегалія; часто: тромбоцитопенія; нечасто: порушення функції селезінки.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто: гіпоглікемія, підвищення активності лужної фосфатази, підвищення активності лактатдегідрогенази, гіперурикемія.

Неврологічні розлади: часто: головний біль.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто: носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто: діарея.

З боку гепатобіліарної системи: часто: гепатомегалія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто: алопеція, шкірний васкуліт, шкірне висипання, біль у місці ін'єкції, висипання.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: дуже часто: скелетно-м'язовий біль, артралгія; часто: остеопороз.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто: гематурія, протеїнурія.

Пацієнти після хіміотерапії

У клінічних дослідженнях найчастішими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу у рекомендованих дозах, були слабкий, помірний або тяжкий скелетно-м'язовий біль. Скелетно-м'язовий біль загалом контролюється звичайними аналгетиками. Менш частими побічними реакціями були порушення сечовипускання, дизурія легкого і помірною ступеня.

Побічні реакції, що спостерігалися у хворих, які отримували хіміотерапію з/без ад'ювантної терапії філграстимом: нудота, блювання, алопеція, діарея, слабкість, анорексія, мукозит, головний біль, кашель, висипання на шкірі, біль у грудній клітці, генералізована слабкість, ангіна, запор і неуточнений біль.

Спостерігалось підвищення активності лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові (оборотні, дозозалежні зміни, зазвичай легкі або помірні). Повідомлялося про транзиторну артеріальну гіпотензію, яка не потребувала медикаментозної корекції.

Повідомлялося про поодинокі випадки судинних розладів (венооклюзійна хвороба, порушення, пов'язані зі зміною вмісту рідини в організмі) у пацієнтів після отримання високодозової хіміотерапії з подальшою аутологічною пересадкою кісткового мозку. Причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням філграстиму не встановлено.

Зрідка повідомлялося про симптоми, які свідчать про реакції алергічного типу, близько половини з яких асоціювалися з введенням першої дози. В цілому такі симптоми частіше спостерігалися після внутрішньовенного введення. У деяких випадках поновлення лікування супроводжувалося рецидивом симптомів.

У пацієнтів, які отримували філграстим, повідомлялося про алергічні реакції, у тому числі анафілаксію, шкірні висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, задишку і гіпотензію, які розвивалися на початку терапії або при подальшому лікуванні філграстимом. В окремих випадках поновлення лікування супроводжувалося рецидивом симптомів, що свідчить про наявність взаємозв'язку між препаратом і побічною реакцією. При розвитку серйозних алергічних реакцій терапію філграстимом необхідно припинити.

Дуже рідко повідомлялося про шкірний васкуліт у пацієнтів, які отримували довготривале лікування. Є повідомлення про окремі випадки протеїнурії/гематурії. Приблизно у 1/3 пацієнтів розвинулась загалом субклінічна спленомегалія при довготривалій терапії. Повідомлялося про поодинокі випадки синдрому Світа (гострий фебрильний дерматоз). На основі наявних даних причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням філграстиму не встановлений. Не можна виключити вірогідність розвитку синдрому Світа.

В окремих випадках спостерігалось загострення ревматоїдного артриту.

Рідко повідомлялося про побічні реакції з боку легенів, іноді летальні, у тому числі інтерстиціальну пневмонію при застосуванні філграстиму після хіміотерапії, зокрема при застосуванні схем, які містили блеоміцин, хоча причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням не був встановлений (див. інструкцію для медичного застосування блеоміцину).

Рідко повідомлялося про виникнення побічних ефектів з боку легенів, таких як інтерстиціальна пневмонія, набряк легенів, легеневі інфільтрати та фіброз легень, деякі з них призвели до

дихальної недостатності або респіраторного дистрес-синдрому дорослих, який може мати летальний наслідок.

Дуже рідко повідомлялося про псевдоподагру у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, які отримували лікування філграстимом.

З боку обміну речовин та харчування: дуже часто: підвищення активності лужної фосфатази (50 %), підвищення активності лактатдегідрогенази (60 %), гіперурикемія (30 %), гіперглікемія.

Неврологічні розлади: часто: головний біль.

З боку судин: поодинокі: судинні розлади, капілярний синдром, синдром підвищеної проникності капілярів, оклюзія судин.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, ангіна; поодинокі: легеневі інфільтрати; набряк легенів, фіброз легенів, інтерстиціальна пневмонія, кровохаркання, колагенова хвороба, гіпоксія.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто: нудота, блювання; часто: запор, анорексія, діарея, мукозит.

З боку гепатобіліарної системи: дуже часто: підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази (10 %).

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто: алопеція, висипання; нечасто: синдром Світа; поодинокі: шкірний васкуліт.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто: біль у грудній клітці, скелетно-м'язовий біль; поодинокі: загострення ревматоїдного артриту, псевдо-подагра, подагра.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, анафілаксію, задишку, гіпотонію.

З боку нирок та сечовидільної системи: поодинокі: порушення з боку лабораторних показників сечі (дизурія, аномальна сеча).

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто: слабкість, генералізована слабкість; нечасто: неуточнений біль; поодинокі: алергічні реакції.

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією

У клінічних дослідженнях єдиною побічною реакцією, яка була пов'язана із застосуванням філграстиму, були болі в кістках і м'язах, які в основному були слабкі або помірні. Частота виникнення болю була подібною до такої у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Було повідомлено, що спленомегалія пов'язана з терапією філграстимом у <3 % пацієнтів. В усіх випадках спленомегалія була легкою чи помірного ступеня при фізикальному обстеженні зі сприятливим клінічним перебігом. Не було відзначено випадків гіперспленізму. Спленектомія не проводилась у жодному випадку. Спленомегалія досить часто спостерігається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, а також різного ступеня вираженості зустрічається у більшості

пацієнтів зі СНІДом.

З боку крові і лімфатичної системи: часто: розлади функції селезінки.

З боку скелетно-м'язової системи: дуже часто: скелетно-м'язовий біль, артралгія.

Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, шкірне висипання, кропив'янка, набряк Квінке, тяжкі алергічні реакції, задишка.

Симптоми можуть розвиватися на початку терапії або при подальшому лікуванні філграстимом. У деяких випадках відновлення лікування супроводжувалося рецидивом симптомів, що свідчить про наявність причинно-наслідкового зв'язку.

При розвитку серйозних алергічних реакцій терапію філграстимом слід припинити.

З боку крові і лімфатичної системи: спленомегалія, порушення функції селезінки, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, анемія, у пацієнтів із серповидноклітинною анемією описано поодинокі випадки серповидноклітинного кризу, в деяких випадках – з летальним наслідком. Рідко реєструвалися випадки розриву селезінки у здорових донорів і у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували філграстим.

Порушення метаболізму: посилення апетиту, гіперглікемія, гіперурикемія.

З боку судин: гіпотонія, капілярний синдром, синдром підвищеної проникності капілярів.

З боку дихальної системи: носова кровотеча, кровохаркання, гострий респіраторний дистрес-синдром, дихальна недостатність, набряк легенів, колагенова хвороба, легенева інфільтрація, легенева кровотеча, гіпоксія.

З боку гепатобіліарної системи: гепатомегалія, збільшення АСТ крові.

З боку скелетно-м'язової системи: загострення ревматоїдного артриту, остеопороз, артралгія, дуже рідко реєструвалися явища псевдоподагри у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували філграстим.

З боку нирок: дизурія, аномальна сеча, протеїнурія, гематурія.

Загальні розлади: реакції у місці введення.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: рідко повідомлялося про поодинокі випадки гострого фебрильного дерматозу (синдром Світа) (з частотою $\geq 0,01\%$ і $< 0,1\%$).

Повідомлялося про рідкісні випадки шкірного васкуліту (0,001 %) у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували філграстим.

Лабораторні показники: у пацієнтів, які отримували філграстим після цитотоксичної хімотерапії, спостерігалось оборотне підвищення рівня сечової кислоти, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази без клінічних проявів (зазвичай слабкі або помірні).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С. **Зберігати в недоступному для дітей місці.**

Упаковка.

По 1 мл (30 млн МО) (0,3 мг) або по 1,6 мл (48 млн МО) (0,48 мг) у попередньо наповненому шприці. По 1 попередньо наповненому шприцу у блістері з плівки ПВХ. По 1 блістеру у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «ФЗ «Біофарма», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.

И Н С Т Р У К Ц И Я

по медичинському застосуванню лікарственого засвода

Филстим®

(Filstimum®)

Состав:

действующее вещество: filgrastim;

1 мл раствора содержит 0,3 мг (30 млн МЕ) филграстима гранулоцита колониестимулирующего фактора (Г-КСФ);

1,6 мл раствора содержит 0,48 мг (48 млн МЕ) филграстима гранулоцита колониестимулирующего фактора (Г-КСФ);

вспомогательные вещества: натрия ацетат, тригидрат; полисорбат 80; сорбит (Е 420); вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Иммуностимуляторы. Колониестимулирующие факторы. Филграстим. Код АТХ L03A A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Филграстим является высокоочищенным негликолизированным полипептидом, содержащим остатки 175 аминокислот.

Продуцируется генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pES3-7, содержащей ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) человека.

Человеческий Г-КСФ регулирует образование функционально активных нейтрофильных гранулоцитов и их поступление в кровь из костного мозга.

Филстим[®], содержащий рекомбинантный Г-КСФ, заметно увеличивает количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови уже в течение первых 24 часов после введения и одновременно вызывает некоторое увеличение количества моноцитов.

Увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов и их функциональные особенности зависят от дозы.

Применение препаратов филграстима значительно снижает частоту и продолжительность нейтропении у больных после химиотерапии цитостатиками, миелоаблативной терапии с последующей пересадкой костного мозга.

У больных, получавших препарат, реже возникает потребность в госпитализации, они находятся меньше времени в стационаре, требуют более низких доз антибиотиков по сравнению с больными, получавшими только цитотоксическую терапию.

Применение филграстима (как первичное, так и после химиотерапии) активизирует клетки-предшественники периферической крови (КППК).

У детей и взрослых с тяжелой хронической нейтропенией (тяжелой врожденной, периодической и злокачественной нейтропенией) препарат стабильно увеличивает

количество нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и уменьшает частоту инфекционных осложнений.

После завершения лечения препаратом количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови снижается на 50 % в течение 1-2 дней и возвращается к нормальному уровню в течение 1-7 дней.

Фармакокинетика.

После подкожного введения препарата в рекомендуемых дозах его концентрация в сыворотке крови превышает 10 нг/мл в течение 8-16 часов; объем распределения в крови составляет около 150 мл/кг. Среднее значение периода полувыведения филграстима из сыворотки крови составляет около 3,5 часа, а скорость клиренса – около 0,6 мл/мин на 1 кг массы тела. Непрерывная инфузия в течение 28 дней больным, выздоравливающим после аутологичной пересадки костного мозга, не сопровождалась признаками кумуляции и увеличения периода полувыведения препарата.

Клинические характеристики.

Показания.

- Для сокращения продолжительности и снижения частоты возникновения нейтропении, в том числе сопровождающейся фебрильной реакцией, у больных, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами при немиелоидных злокачественных заболеваниях.
- Для сокращения продолжительности нейтропении и ее клинических последствий у больных, получавших миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга.
- Для мобилизации аутологичных клеток-предшественников периферической крови (КППК) после миелосупрессивной терапии, для ускорения восстановления гемопоэза путем введения этих клеток после миелосупрессии или миелоабляции.
- При длительной терапии, направленной на увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов, для снижения частоты и для сокращения продолжительности инфекционных осложнений у детей и взрослых с тяжелой врожденной, периодической или злокачественной нейтропенией (абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов <500 в 1 мм^3) и с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к филграстиму, колониестимулирующим факторам, *Escherichia coli* или к любому компоненту препарата.

Не следует использовать с целью повышения переносимости увеличенных доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов.

Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костмана) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения.

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН).

Хронический миелолейкоз и миелодиспластический синдром.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Не установлена безопасность и эффективность введения филграстима в один день с миелосупрессивными цитотоксическими химиопрепаратами. Из-за чувствительности быстроделющихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии назначать филграстим в интервале 24 часа до и после введения этих препаратов не рекомендуется.

Возможно усиление нейтропении при взаимодействии с 5-фторурацилом. Возможное взаимодействие филграстима с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами не исследовалось.

С учетом того, что литий стимулирует высвобождение нейтрофилов, возможно усиление действия препарата.

Препарат несовместим с раствором натрия хлорида.

Особенности применения. Г-КСФ способствует росту миелоидных клеток *in vitro*. Аналогичный эффект *in vitro* может наблюдаться и в некоторых немиелоидных клетках. Безопасность и эффективность применения филграстима больным с миелодиспластическим синдромом или хроническим миелолейкозом не установлены. Поэтому при этих заболеваниях препарат не показан. Особое внимание следует обращать при проведении дифференциального диагноза бластной трансформации **И при хроническом миелолейкозе и остром миелолейкозе.**

Эффективность филграстима при химиотерапии с отсроченной миелосупрессией, например, нитрозомочевинной, митомицином С или миелосупрессивными дозами антиметаболитов, таких как 5-ФУ или цитозин-арабинозин, в настоящее время соответствующим образом не подтверждена.

Особые предостережения для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Лейкоцитоз. Лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ и больше редко наблюдался при лечении филграстимом в дозах, превышающих 0,3 млн МЕ (3 мкг)/кг в сутки. Какие-либо

побочные реакции, которые непосредственно были бы связаны с таким уровнем лейкоцитоза, не описаны. Однако, учитывая возможный риск, связанный с лейкоцитозом, необходимо регулярно определять количество лейкоцитов. Если после прохождения ожидаемого самого низкого уровня количество лейкоцитов превысит $50 \times 10^9/\text{л}$, филграстим необходимо немедленно отменить. Если филграстим применять для мобилизации периферических стволовых клеток крови, препарат необходимо отменить, если количество лейкоцитов превысит $70 \times 10^9/\text{л}$.

Иммуногенность.

Поскольку филграстим является пептидом, существует потенциал для иммуногенности. Скорость образования антител к филграстиму обычно низкая. Как и ожидалось, связывание с антителами действительно происходит, как для всех биопрепаратов. Однако на сегодняшний день не установлено, что иммуногенность может проявляться как отсутствие эффекта при применении лекарственного средства. Согласно данным четырех клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с онкологическими заболеваниями, ни у одного из них в результате введения филграстима не наблюдалось образования анти-rГ-КСФ антител.

Риск, связанный с высокодозовой химиотерапией.

Особую осторожность следует проявлять при лечении больных, получающих высокодозовую химиотерапию, поскольку улучшения ответа опухоли на такое лечение не наблюдалось, в то время как повышенные дозы химиопрепаратов обладают более выраженной токсичностью, включая сердечно-сосудистые, легочные, неврологические и дерматологические проявления (см. инструкции для применения конкретных химиопрепаратов). Монаотерапия филграстимом не предотвращает тромбоцитопению и анемию, вызванные миелосупрессивной химиотерапией, однако позволяет применять химиопрепараты в более высоких дозах (согласно схеме), вследствие чего больной подвергается высокому риску развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярно определять количество тромбоцитов и показатель гематокрита. Особую осторожность следует проявить при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, способных вызвать тромбоцитопению.

Применение КППК, мобилизованных с помощью препаратов филграстима, уменьшает выраженность и длительность тромбоцитопении после миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапии.

Редко после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора сообщалось о побочных реакциях со стороны легких, в частности об интерстициальной пневмонии. Пациенты с легочными инфильтратами или пневмонией в недавнем анамнезе могут иметь повышенный риск осложнений. Возникновение со стороны легких симптомов, таких как кашель, лихорадка и одышка, в сочетании с признаками рентгенологических инфильтративных изменений легких, ухудшением функции легких и увеличением количества нейтрофилов могут быть предварительными признаками респираторного дистресс-синдрома взрослых. В таких случаях препарат необходимо отменить и назначить соответствующее лечение.

Существует ограниченный опыт применения препарата пациентам с тяжелым нарушением функции печени и/или почек.

Особые предостережения для пациентов, которым проводится мобилизация периферических стволовых клеток крови.

Мобилизация.

Проспективные рандомизированные исследования с целью сравнения двух рекомендуемых методов мобилизации периферических стволовых клеток крови (только филграстим или в комбинации с миелосупрессивной терапией) в одной и той же популяции больных не проводились. Непосредственное сравнение результатов разных исследований затруднено вследствие индивидуальных различий между пациентами, а также вследствие различий лабораторных анализов CD34 клеток. Поэтому достаточно сложно рекомендовать оптимальный метод мобилизации. Метод мобилизации следует выбирать в зависимости от общей цели лечения для конкретного пациента.

Предварительное лечение цитотоксическими средствами.

У больных, которым в прошлом проводили интенсивную миелосупрессивную терапию и которые после этого получали филграстим с целью мобилизации периферических стволовых клеток крови, может не происходить достаточного увеличения периферических стволовых клеток крови до рекомендованного минимального уровня $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34 клеток/кг. Ускорение восстановления количества тромбоцитов у этих пациентов также может быть менее выраженным, чем у ранее не леченных пациентов или у пациентов, получавших менее экстенсивное лечение.

Некоторые цитостатики особенно токсично влияют на клетки-предшественники гемопоэза и могут отрицательно влиять на их мобилизацию. Применение таких препаратов, как мелфалан, кармустин и карбоплатин, в течение длительного периода до начала запланированной мобилизации стволовых клеток может уменьшить степень ее выраженности. Напротив, применение мелфалана, кармустина или карбоплатина вместе с филграстимом способствует мобилизации стволовых клеток крови. Если планируется трансплантация периферических стволовых клеток крови, рекомендуется запланировать их мобилизацию на ранней стадии курса лечения. У пациентов, получающих такое лечение, особое внимание следует обратить на количество клеток-предшественников, мобилизованных до применения высокодозовой химиотерапии. Если результаты мобилизации, в соответствии с вышеприведенными критериями, недостаточны, следует рассмотреть альтернативные виды лечения, не требующие замещения клеток-предшественников.

Оценка количества стволовых клеток крови.

Оценивая количество стволовых клеток крови, мобилизованных у больных с помощью филграстима, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа количества CD34 клеток зависят от конкретной методологии, и необходимо с осторожностью относиться к рекомендациям по их количеству, которые базируются на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

Существует сложная, но стабильная статистическая зависимость между количеством введенных в реинфузию CD34 клеток и скоростью нормализации количества тромбоцитов после высокодозовой химиотерапии.

Рекомендуемое минимальное количество $2,0 \times 10^6$ CD34 клеток/кг базируется на опубликованных данных опыта применения и приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей. Количество, превышающее это значение, очевидно, сопровождается более быстрой нормализацией; количество, меньше указанного, – более медленной нормализацией картины крови.

Здоровые доноры, которые проходят мобилизацию КППК.

Мобилизация КППК может проводиться у доноров только в случае соответствия обычным клиническим и лабораторным критериям донорства клеток-предшественников гемопоэза, особенно следует обращать внимание на гематологические показатели и наличие инфекционных болезней.

Мобилизация КППК не обеспечивает прямой клинической пользы здоровым донорам, ее следует рассматривать только с целью трансплантации аллогенных стволовых клеток.

Безопасность и эффективность применения филграстима здоровым донорам в возрасте до 16 лет и старше 60 лет не оценивались.

Временная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) после назначения филграстима и проведения лейкафереза наблюдалась у 35% доноров. Среди них было зарегистрировано два случая тромбоцитопении с количеством тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$, которые связывали с проведением лейкафереза.

При необходимости проведения больше одного лейкафереза особое внимание следует обратить на доноров, у которых количество тромбоцитов до лейкафереза составляет менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Проведение лейкафереза не рекомендуется, если количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$, при назначении антикоагулянтов и известных нарушениях гемостаза.

Транзиторные цитогенетические отклонения наблюдались у здоровых доноров после применения Г-КСФ. Значение этих изменений неизвестны. За донорами, которые принимали филграстим для мобилизации КППК, нужно наблюдать до нормализации гематологических показателей. Кроме того, не исключен риск стимуляции злокачественного миелоидного клона. Центрам афереза рекомендуется регистрировать и проводить наблюдение за донорами КППК в течение минимум 10 лет для обеспечения дальнейшего сбора данных о безопасности применения препарата.

После применения филграстима у здоровых доноров возможен разрыв селезенки. В связи с этим у них рекомендуется контролировать размеры селезенки (пальпация, УЗИ). Следует принимать во внимание возможность разрыва селезенки при жалобах на боль в верхней левой части живота или в левом плече.

Особые предостережения для реципиентов аллогенных периферических стволовых клеток крови, мобилизованных с помощью филграстима.

Были получены сведения о реакции «Трансплантат против хозяина» и летальных исходах у пациентов, получающих Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга.

Трансформация в лейкоз или предлейкоз.

Особую осторожность следует проявлять при дифференциальной диагностике тяжелой хронической нейтропении и других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз.

До начала лечения необходимо сделать развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также исследовать морфологическую картину костного мозга и кариотип.

У пациентов с врожденной нейтропенией при длительном лечении филграстимом наблюдалась миелодисплазия или лейкоз (12,1 % в течение 5 лет). Это наблюдение было отмечено только в отношении пациентов с врожденной нейтропенией. Миелодисплазия и лейкоз являются обычными осложнениями данного заболевания, их причинно-следственная связь с применением филграстима не определена. Примерно у 12 % больных с начальной нормальной цитогенетикой при повторных исследованиях выявлялись аномалии, в том числе один случай моносомии 7. При развитии лейкоза или предлейкоза (увеличение количества лейкобластов в периферической крови) филграстим следует отменить. Пока неясно, способствует ли длительное лечение филграстимом больных с нарушенным цитогенезом развитию цитогенетических аномалий, миелодисплазии или лейкоза. Рекомендуется регулярно (примерно каждые 12 месяцев) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

Особые предостережения для пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН).

Формула крови.

Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения препаратом.

При развитии тромбоцитопении (количество тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) следует рассмотреть вопрос о временной отмене препарата или уменьшении дозы. Нужно наблюдать также и за другими показателями формулы крови, требующими тщательного контроля, в том числе за анемией и транзиторным увеличением количества миелоидных клеток-предшественников.

Цитогенетические нарушения, лейкоз и остеопороз (9,1 %) были обнаружены при длительном наблюдении (более 5 лет) у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией. Неизвестно, связана ли указанная патология с лечением.

Инфекции, приводящие к миелосупрессии.

Нейтропения может развиваться вследствие инфильтрации костного мозга оппортунистическими инфекциями, такими как комплекс *Micobacterium avium*, или вследствие опухолевого поражения костного мозга (лимфомы). У больных с известной инфильтрацией костного мозга инфекционными возбудителями или с опухолевыми поражениями костного мозга терапию филграстимом для лечения нейтропении следует проводить одновременно с терапией указанной патологии. Механизм действия филграстима при лечении нейтропении, обусловленной инфильтрацией костного мозга инфекционными возбудителями или опухолевым поражением, не установлен.

Особые предостережения для пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Формула крови.

Необходимо регулярно определять абсолютное количество нейтрофилов, особенно в первые несколько недель лечения. Некоторые пациенты очень быстро и с существенным увеличением числа нейтрофилов отвечают на начальные дозы филграстима. При лечении препаратом необходимо ежедневно в течение первых нескольких дней определять абсолютное число нейтрофилов. Далее рекомендуется определять абсолютное число нейтрофилов минимум 2 раза в неделю в течение первых 2 недель и после этого 1 раз в неделю или через неделю в ходе поддерживающей терапии. При проведении поддерживающей терапии филграстимом в дозе

300 мкг в сутки по прерывистой схеме возможны значительные колебания количества нейтрофилов. С учетом колебания значений абсолютного числа нейтрофилов, для определения действительного самого низкого уровня абсолютного числа нейтрофилов забор крови для определения абсолютного количества нейтрофилов необходимо проводить непосредственно перед введением следующей дозы препарата.

Спленомегалия является непосредственным эффектом терапии препаратами

филграстима. У **31 % пациентов, получавших лечение филграстимом в клинических исследованиях, обнаруживалась спленомегалия при пальпации.**

Увеличение размеров селезенки по данным рентгенографии выявлялось рано при лечении филграстимом и имело тенденцию к стабилизации. Снижение дозы приводило к замедлению или остановке прогрессирования увеличения селезенки. Проведение спленэктомии требовалось 3 % пациентов.

Рекомендуется регулярное определение размеров селезенки. Размеры селезенки необходимо контролировать регулярно путем абдоминальной пальпации.

У небольшого числа больных наблюдались гематурия/протеинурия. Для контроля этих показателей необходимо регулярно делать анализ мочи. Безопасность и эффективность применения препарата новорожденным и больным с аутоиммунной нейтропенией не установлены. Согласно **опубликованным данным**, у пациентов с серповидноклеточной анемией наличие высокого количества лейкоцитов является неблагоприятным прогностическим фактором. Учитывая эти данные, врачам следует с

осторожностью назначать филграстим таким пациентам, **тщательно мониторить соответствующие лабораторные параметры и помнить о возможной связи с возникновением спленомегалии и вазоокклюзивных кризисОВ.**

Описаны случаи серповидноклеточных кризов на фоне приема филграстима, некоторые – с летальным исходом. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении филграстима пациентам **с серповидноклеточной анемией, тщательно оценив пользу и возможные риски.**

Больным с остеопорозом и сопутствующей патологией костей, которые получают непрерывное лечение филграстимом в течение 6 месяцев и более, показано проведение контроля плотности костного вещества.

Лекарственное средство практически не содержит натрия.

Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью. Безопасность применения филграстима в период беременности не установлена. Не рекомендуется применять в период беременности. Неизвестно, проникает ли филграстим в грудное молоко, поэтому применять его в период кормления грудью не рекомендуется.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Не исследовалась.

Способ применения и дозы.

При проведении цитотоксической химиотерапии по стандартным схемам препарат назначать по 0,5 млн МЕ (5 мкг) на 1 кг массы тела 1 раз в сутки подкожно или путем внутривенного введения.

При миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга начальную дозу препарата филграстим 1 млн МЕ (10 мкг) на 1 кг массы тела в сутки вводить внутривенно капельно в течение 30 минут или путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 часов, или подкожно.

Перед внутривенным введением препарат растворить в 20 мл 5 % раствора глюкозы; первую дозу вводить не ранее чем через 24 часа после проведения цитотоксической терапии или пересадки костного мозга.

Филграстим вводят ежедневно, пока количество нейтрофильных гранулоцитов не достигнет ожидаемых минимальных значений, а затем и нормы. Продолжительность лечения может составлять до 14 дней в зависимости от типа доз и схемы цитотоксической химиотерапии.

На фоне проведенной цитотоксической химиотерапии приобретенное увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов наблюдается обычно через 1-2 дня после начала лечения филграстимом. Не рекомендуется отменять препарат до достижения необходимого минимального значения количества нейтрофильных гранулоцитов.

После максимального уменьшения количества нейтрофильных гранулоцитов суточную дозу следует откорректировать с учетом динамики их количества: если количество нейтрофильных гранулоцитов превышает 1000 в 1 мм^3 в течение 3 дней подряд, дозу препарата следует снижать до 0,5 млн МЕ (5 мкг)/кг в сутки; затем, если абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов превышает 1000 в 1 мм^3 также в течение 3 дней, препарат следует отменить. Если в процессе лечения абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов снижается <1000 в 1 мм^3 , дозу препарата нужно повысить снова в соответствии с приведенной схемой.

При тяжелой врожденной нейтропении филграстим вводить в начальной дозе 1,2 млн МЕ (12 мкг)/кг в сутки подкожно или распределять суточную дозу на несколько введений.

При тяжелой хронической или периодической нейтропении - по 0,5 млн МЕ (5 мкг)/кг в сутки подкожно однократно или распределяя на несколько введений.

Больным с тяжелой хронической нейтропенией филграстим следует вводить ежедневно подкожно, пока количество нейтрофильных гранулоцитов не будет стабильно превышать 1500 в 1 мм^3 . После достижения терапевтического эффекта следует определять эффективную минимальную поддерживающую дозу. Для поддержания необходимого количества нейтрофильных гранулоцитов необходимо длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить в зависимости от реакции больного на терапию. В дальнейшем каждые 1-2 недели можно проводить индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего количества нейтрофильных гранулоцитов в диапазоне 1500-10 000 в 1 мм^3 . Для больных с тяжелыми инфекциями можно применять схему с более быстрым повышением дозы.

Разведенные растворы препарата после приготовления нужно хранить в холодильнике при температуре 2-8 °С не более 24 часов.

Дети. Применять детям в возрасте от 2 лет при терапии, направленной на увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов, для снижения частоты и для сокращения продолжительности инфекционных осложнений у детей с тяжелой врожденной,

периодической или злокачественной нейтропенией (абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов <500 в 1 мм^3) и с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

Передозировка. Эффекты, связанные с передозировкой филграстима, установлены не были.

У пациентов с тяжелой хронической нейтропенией при применении филграстима в дозах, превышающих $14,5 \text{ млн МЕ (145 мкг)/кг}$ массы тела в сутки, симптомы передозировки не наблюдались.

При передозировке отмена филграстима сопровождалась снижением количества нейтрофилов на 50% в течение 1-2 дней и возвращением к норме в течение 1-7 дней.

Побочные реакции.

Пациенты с тяжелой хронической нейтропенией

Наиболее частыми клиническими нежелательными явлениями были боли в костях и общая мышечная боль. Частота этих побочных реакций при применении филграстима со временем уменьшается. Также наблюдалась спленомегалия, которая обычно не прогрессирует, и тромбоцитопения. О головной боли и диарее сообщалось вскоре после начала терапии филграстимом, обычно у менее чем 10% пациентов. Также сообщалось об анемии и носовом кровотечении с такой же частотой возникновения, но только при длительном лечении. Сообщалось о транзиторном повышении концентрации мочевой кислоты, активности лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови без клинических симптомов, а также транзиторной умеренной гипогликемии. Побочные реакции, возможно, связанные с терапией филграстимом, обычно возникали у менее чем 2% пациентов с тяжелой хронической нейтропенией: реакции в месте введения, головная боль, гепатомегалия, артралгия, алоpecia и кожные высыпания.

В течение длительного применения филграстима у 2% пациентов с тяжелой хронической нейтропенией сообщалось о кожном васкулите. Редко сообщалось о протеинурии/гематурии.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто: анемия, спленомегалия; часто: тромбоцитопения; нечасто: нарушения функции селезенки.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: очень часто: гипогликемия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, гиперурикемия.

Неврологические расстройства: часто: головная боль.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто: носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто: гепатомегалия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто: алоpecia, кожный васкулит, кожная сыпь,

боль в месте инъекции, сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто: скелетно-мышечная боль, артралгия; часто: остеопороз.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто: гематурия, протеинурия.

Пациенты после химиотерапии

В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями, связанными с применением лекарственного средства в рекомендованных дозах, были слабая, умеренная или тяжелая скелетно-мышечная боль. Скелетно-мышечная боль в общем контролируется обычными анальгетиками. Менее частыми побочными реакциями были нарушения мочеиспускания, дизурия легкой и умеренной степени.

Побочные реакции, которые наблюдались у больных, получавших химиотерапию с/без адъювантной терапии филграстимом: тошнота, рвота, алопеция, диарея, слабость, анорексия, мукозит, головная боль, кашель, сыпь на коже, боль в грудной клетке, генерализованная слабость, ангина, запор и неуточненная боль.

Наблюдалось повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (обратимые, дозозависимые изменения, обычно легкие или умеренные). Сообщалось о транзиторной артериальной гипотензии, которая не требовала медикаментозной коррекции.

Сообщалось о единичных случаях сосудистых расстройств (веноокклюзионная болезнь, нарушения, связанные с изменением содержания жидкости в организме) у пациентов после получения высокодозовой химиотерапии с последующей аутологичной пересадкой костного мозга. Причинно-следственная связь с применением филграстима не установлена.

Иногда сообщалось о симптомах, свидетельствующих о реакции аллергического типа, около половины из которых ассоциировались с введением первой дозы. В целом такие симптомы чаще наблюдались после внутривенного введения. В некоторых случаях возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов.

У пациентов, получавших филграстим, сообщалось об аллергических реакциях, в том числе анафилаксии, кожных высыпаниях, крапивнице, ангионевротическом отеке, одышке и гипотензии, которые развивались в начале терапии или при дальнейшем лечении филграстимом. В отдельных случаях возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между препаратом и побочной реакцией. При развитии серьезных аллергических реакций терапию филграстимом необходимо прекратить.

Очень редко сообщалось о кожном васкулите у пациентов, получавших длительное лечение. Имеются сообщения об отдельных случаях протеинурии/гематурии. Примерно у 1/3 пациентов развилась в общем субклиническая спленомегалия при длительной терапии. Сообщалось о единичных случаях синдрома Свита (острый фебрильный дерматоз). На основе имеющихся данных причинно-следственная связь с применением филграстима не установлена. Нельзя исключить вероятность развития синдрома Свита.

В отдельных случаях наблюдалось обострение ревматоидного артрита.

Редко сообщалось о побочных реакциях со стороны легких, иногда летальных, в том числе

интерстициальной пневмонии при применении филграстима после химиотерапии, в частности при применении схем, содержащих блеомицин, хотя причинно-следственная связь с лечением не была установлена (см. инструкцию по медицинскому применению блеомицина).

Редко сообщалось о возникновении побочных эффектов со стороны легких, таких как интерстициальная пневмония, отек легких, легочные инфильтраты и фиброз легких, некоторые из них привели к дыхательной недостаточности или респираторному дистресс-синдрому взрослых, который может иметь летальный исход.

Очень редко сообщалось о псевдоподагре у пациентов со злокачественными опухолями, получавших лечение филграстимом.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто: повышение активности щелочной фосфатазы (50 %), повышение активности лактатдегидрогеназы (60 %), гиперурикемия (30 %), гипергликемия.

Неврологические расстройства: часто: головная боль.

Со стороны сосудов: единичные: сосудистые расстройства, капиллярный синдром, синдром повышенной проницаемости капилляров, окклюзия сосудов.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: кашель, ангина; единичные: легочные инфильтраты; отек легких, фиброз легких, интерстициальная пневмония, кровохарканье, коллагеновая болезнь, гипоксия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, рвота; часто: запор, анорексия, диарея, мукозит.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто: повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (10 %).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто: алоpecia, сыпь, нечасто: синдром Свита; единичные: кожный васкулит.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: боль в грудной клетке, скелетно-мышечная боль; единичные: обострение ревматоидного артрита, псевдоподагра, подагра.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, крапивницу, анафилаксию, одышку, гипотонию.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: единичные: нарушения со стороны лабораторных показателей мочи (дизурия, аномальная моча).

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто: слабость, генерализованная слабость, нечасто: неуточненная боль; единичные: аллергические реакции.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

В клинических исследованиях единственной побочной реакцией, которая была связана с применением филграстима, были боли в костях и мышцах, которые в основном были слабыми или умеренными. Частота возникновения боли была подобна таковой у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Сообщалось о том, что спленомегалия связана с терапией филграстимом у <3 % пациентов. Во всех случаях спленомегалия была легкой или умеренной степени при физикальном обследовании с благоприятным клиническим течением. Не было отмечено случаев гиперспленизма. Спленэктомия не проводилась ни в одном случае. Спленомегалия довольно часто наблюдается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также разной степени выраженности встречается у большинства пациентов со СПИДом.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто: расстройства функции селезенки.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто: скелетно-мышечная боль, артралгия.

Побочные реакции, зарегистрированные в пострегистрационный период

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, тяжелые аллергические реакции, одышка.

Симптомы могут развиваться в начале терапии или при последующем лечении филграстимом. В некоторых случаях возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов, что свидетельствует о наличии причинно-следственной связи.

При развитии серьезных аллергических реакций терапию филграстимом следует прекратить.

Со стороны крови и лимфатической системы: спленомегалия, нарушение функции селезенки, тромбоцитопения, лейкоцитоз, анемия, у пациентов с серповидноклеточной анемией описаны единичные случаи серповидноклеточного криза, в некоторых случаях – с летальным исходом. Редко регистрировались случаи разрыва селезенки у здоровых доноров и у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших филграстим.

Нарушение метаболизма: усиление аппетита, гипергликемия, гиперурикемия.

Со стороны сосудов: гипотония, капиллярный синдром, синдром повышенной проницаемости капилляров.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, кровохарканье, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, отек легких, коллагеновая болезнь, легочная инфильтрация, легочное кровотечение, гипоксия.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатомегалия, увеличение АСТ крови.

Со стороны костно-мышечной системы: обострение ревматоидного артрита, остеопороз, артралгия, очень редко регистрировались явления псевдоподагры у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших филграстим.

Со стороны почек: дизурия, аномальная моча, протеинурия, гематурия.

Общие расстройства: реакции в месте введения.

Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко сообщалось о единичных случаях острого фебрильного дерматоза (синдром Свита) (с частотой $\geq 0,01$ % и $< 0,1$ %).

Сообщалось о редких случаях кожного васкулита (0,001 %) у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших филграстим.

Лабораторные показатели: у пациентов, получавших филграстим после цитотоксической

химиотерапии, наблюдалось обратимое повышение уровня мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы без клинических проявлений (обычно слабые или умеренные).

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. **Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.**

Упаковка.

По 1 мл (30 млн МЕ) (0,3 мг) или по 1,6 мл (48 млн МЕ) (0,48 мг) в предварительно наполненном шприце. По 1 предварительно наполненному шприцу в блистере из пленки ПВХ. По 1 блистеру в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37.