ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГРАСТИМ®

(GRASTIM™)

Склад:

діюча речовина: filgrastim;

1 мл розчину містить людського гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) 0,3 мг (30 млн ОД або 300 мкг);

допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), полісорбат 80, натрію ацетат тригідрат, кислота оцтова льодяна, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин, вільний від видимих часток та сторонніх включень.

Фармакотерапевтична група. Імуностимулятори. Колонієстимулюючі фактори.
Код АТХ L03A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активною речовиною препарату є філграстим – рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF). Філграстим має таку саму біологічну активність, як і ендогенний людський G-CSF, і від останнього відрізняється лише тим, що являє собою неглікозильований білок з додатковим N-кінцевим залишком метіоніну. Філграстим, який одержують за технологією рекомбінантної ДНК, виділяють із клітин бактерії *Escherichia coli*, до складу генетичного апарату яких введено ген, що кодує білок G-CSF.

Ендогенний G-CSF являє собою синтезований моноцитами, ендотеліальними клітинами та фібробластами фактор росту. На секрецію G-CSF цими клітинами впливає коливання концентрацій нейтрофілів крові та стимуляція клітин, індукованих посередниками запальних

реакцій. Сам фактор росту безпосередньо зв’язується з високоафінними рецепторами на поверхні гранулоцитів, таким чином стимулюючи їх проліферацію, диференціацію та активацію. Препарат діє тільки на ті гемопоетичні клітини, які можуть стати нейтрофілами, тому він відомий як лінійний специфічний агент. Фізіологічні дії колонієстимулюючих факторів є численними та складними, і наслідки дії цих факторів не були повністю вивчені.

Людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор – глікопротеїн – регулює створення функціонально активних нейтрофільних гранулоцитів та їх вихід у кров з кісткового мозку. Філграстим значно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові вже протягом перших 24 годин після введення та одночасно призводить до деякого збільшення кількості моноцитів. Збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів при застосуванні препарату в діапазоні рекомендованих доз залежить від величини дози. Їх функціональні властивості нормальні або посилені, про що свідчать результати дослідження хемотаксису і фагоцитозу. Після закінчення лікування препаратом кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові знижується на 50 % протягом 1–2 днів і до нормального рівня – протягом 1–7 днів.

Застосування філграстиму значно зменшує частоту, тяжкість та тривалість нейтропенії у хворих після хіміотерапії цитостатиками або мієлоаблативної терапії з подальшою пересадкою кісткового мозку. Застосування філграстиму, як первинне, так і після хіміотерапії, активує клітини-попередники гемоцитів периферичної крові (КПГПК). Ці аутологічні КПГПК можна забирати у хворого і вводити йому після лікування цитостатиками у високих дозах або замість пересадки кісткового мозку, або як доповнення до неї. Введення КПГПК прискорює відновлення кровотворення, зменшує небезпеку геморагічних ускладнень і потребу у переливанні тромбоцитарної маси.

У дітей та дорослих із тяжкою хронічною нейтропенією філграстим стабільно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові та знижує частоту інфекційних ускладнень.

Застосування філграстиму пацієнтам із нейтропенією, пов'язаною з хіміотерапією, призводить до зменшення лихоманки і ризику виникнення пов'язаної з тяжкою нейтропенією інфекції, до стимулювання проліферації, диференціювання та дозрівання клітин-попередників нейтрофілів та потенціювання впливу зрілих нейтрофілів, зокрема антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ), інфільтрації, фагоцитозу та хемотаксису. Клінічна відповідь на терапію філграстимом може бути зменшеною у пацієнтів, які попередньо отримали курс широкої променевої терапії або довгострокову хіміотерапію, оскільки у цих пацієнтів може бути зменшена кількість цільових клітин-попередників.

Фармакокінетика.

Як при внутрішньовенному, так і при підшкірному введенні препарату спостерігається позитивна лінійна залежність його концентрації у плазмі крові від дози. Після підшкірного введення рекомендованих доз препарату концентрація у сироватці крові перевищує 10 нг/мл протягом 8–16 годин; об’єм розподілу в крові становить близько 150 мл/кг. Як після підшкірного, так і після внутрішньовенного введення елімінація препарату з організму відповідає кінетиці 1-го порядку. Середнє значення періоду напіввиведення філграстиму із сироватки крові становить близько 3,5 години, а швидкість кліренсу – приблизно 0,6 мл/хв/кг. Безперервне введення шляхом інфузії протягом 28 днів хворим, які одужують після аутологічної пересадки кісткового мозку, не супроводжувалося ознаками кумуляції і збільшення періоду напіввиведення препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Скорочення тривалості та зниження частоти виникнення нейтропенії та фебрильної нейтропенії у хворих, які отримують цитотоксичну хіміотерапію з приводу злоякісних захворювань (за винятком хронічного мієлолейкозу та мієлодиспластичного синдрому);

– скорочення тривалості нейтропенії та її клінічних наслідків у хворих, які отримують мієлоаблативну терапію з подальшою алогенною або аутологічною трансплантацією кісткового мозку;

– мобілізація периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК), у тому числі після мієлосупресивної терапії;

– довготривала терапія для збільшення кількості нейтрофілів і зменшення частоти та тривалості інфекційних ускладнень у дітей та дорослих з тяжкою спадковою, періодичною або ідіопатичною нейтропенією та абсолютною кількістю нейтрофілів ≤ 0,5 х 10^9/л та тяжкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі;

– зниження ризику бактеріальних інфекцій та лікування стійкої нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів ≤1 х 10^9/л) у пацієнтів з розгорнутою стадією ВІЛ-інфекції при неефективності інших засобів контролю нейтропенії;

– мобілізація периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК) у здорових донорів для алогенної трансплантації ПСКК.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до філграстиму, колоніестимулюючих факторів, *Escherichia coli* або до будь-яких допоміжних речовин.

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

– Термінальна стадія хронічної ниркової недостатності.

– Хронічний мієлолейкоз та мієлодиспластичний синдром.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не встановлені безпека та ефективність введення препарату в один день з мієлосупресивними цитотоксичними хіміопрепаратами. Через чутливість мієлоїдних клітин, що швидко діляться, призначати Грастим® в інтервалі 24 години до або після введення препаратів для мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії не рекомендується.

При одночасному призначенні філграстиму і 5-фторурацилу тяжкість нейтропенії може посилитись. Взаємодія з іншими гемопоетичними факторами росту і цитокінами невідома.

Оскільки літій стимулює вивільнення нейтрофілів, можливе посилення дії препарату при комбінованому введенні.

З огляду на фармацевтичну несумісність не можна змішувати препарат з 0,9 % розчином натрію хлориду.

Особливості застосування.

Не слід перевищувати встановлену дозу препарату при хіміотерапії цитотоксичними препаратами.

Препарат не слід призначати пацієнтам із тяжкою вродженою нейтропенією, у яких розвинулась лейкемія або є ознаки її розвитку.

У пацієнтів, які отримували терапію філграстимом, відзначались реакції гіперчутливості, зокрема анафілактичні реакції, що виникали на початку застосування препарату або при подальшому прийомі. Пацієнтам із клінічно значущою гіперчутливістю слід повністю відмінити застосування філграстиму. Не застосовувати філграстим пацієнтам із гіперчутливістю до філграстиму або пегфілграстиму в анамнезі.

Як і для всіх терапевтичних протеїнів, існує потенціал імуногенності. Зазвичай частота утворення антитіл до філграстиму низька. Зв'язування антитіл, як і очікується, відбувається з усіма біологічними препаратами; проте наразі вони не пов'язані з нейтралізуючою активністю.

Одночасне застосування з хіміотерапією та променевою терапією

Безпека та ефективність філграстиму при одночасному застосуванні з цитотоксичною хіміотерапією не встановлені. Через потенційну чутливість до цитотоксичної хіміотерапії мієлоїдних клітин, які швидко діляться, не слід застосовувати філграстим протягом 24 годин до або 24 годин після проведення цитотоксичної хіміотерапії.

Ефективність філграстиму не оцінювалася у пацієнтів, які отримували хіміотерапію, пов'язану з відстроченою мієлосупресією (наприклад, нітрозосечовиною), або з мітоміцином-С, або з мієлосупресивними дозами таких антиметаболітів, як 5-фторурацил.

Безпека та ефективність філграстиму не оцінювалися у пацієнтів, які паралельно отримували променеву терапію; з огляду на це, слід уникати одночасного застосування філграстиму з хіміотерапією та променевою терапією.

Потенційний вплив на злоякісні клітини

Філграстим — це фактор росту, який перш за все стимулює нейтрофіли. Проте не можна виключити можливість того, що філграстим може діяти як фактор росту для будь-якого типу пухлини. У рандомізованому дослідженні, яке оцінювало ефекти філграстиму проти плацебо у пацієнтів, які пройшли індукцію ремісії гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), не спостерігалось суттєвої різниці в частоті ремісій, безрецидивного або загального виживання. Коли філграстим використовується для мобілізації клітин-попередників периферичної крові, клітини пухлини можуть бути виділені з кісткового мозку або, згодом, збиратися в продукт лейкаферезу. Ефект реінфузії пухлинних клітин недостатньо вивчений, а доступні обмежені дані не є переконливими. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може сприяти росту мієлоїдних клітин *in vitro*, а аналогічні ефекти можуть спостерігатися в деяких немієлоїдних

клітинах *in vitro*.

Безпека та ефективність застосування філграстиму у пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом або хронічним мієлоїдним лейкозом не встановлені. Філграстим не показаний для застосування при цих станах. Особливу увагу слід приділяти тому, щоб відрізнити бластну трансформацію хронічного мієлоїдного лейкозу від гострого мієлоїдного лейкозу. З огляду на обмежені дані щодо безпеки та ефективності пацієнтам із вторинною формою ГМЛ філграстим слід застосовувати з обережністю.

Безпека та ефективність застосування філграстиму пацієнтам віком до 55 років, які раніше не хворіли на ГМЛ, у разі прогностично сприятливих цитогенетичних факторів{t(8;21), t(15;17) та inv(16)} не встановлені.

Інші спеціальні запобіжні заходи

Моніторинг щільності кісткової тканини може бути показаний пацієнтам із остеопоротичними ураженнями кісток, які протягом більше 6 місяців проходять постійну терапію філграстимом.

Після застосування G-CSF були зареєстровані побічні ефекти з боку легень, зокрема, інтерстиціальне захворювання легень. Пацієнти, у яких нещодавно були легеневі інфільтрати або пневмонія, можуть піддаватися більш високому ризику. Поява легеневих симптомів, таких як кашель, лихоманка та задишка у поєднанні з рентгенологічними ознаками інфільтратів у легенях та погіршенням функції легень можуть бути початковими ознаками гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). У разі розвитку ГРДС філграстим слід відмінити і призначити відповідне лікування.

Повідомлялось про виникнення синдрому підвищеної капілярної проникності, який характеризується гіпотензією, гіпоальбумінемією, набряком та гемоконцентрацією, після введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. За станом пацієнтів, у яких розвиваються симптоми підвищеної капілярної проникності, потрібно ретельно спостерігати та проводити стандартне симптоматичне лікування, яке може включати необхідність у проведенні інтенсивної терапії.

Повідомлялось про випадки виникнення гломерулонефриту у пацієнтів, які отримували філграстим і пегфілграстим. Як правило, прояви гломерулонефриту зникали після зменшення дози або відміни філграстиму та пегфілграстиму. Рекомендується контролювати показники аналізу сечі.

Ковпачок голки попередньо заповненого шприца може містити сухий натуральний каучук (похідна латексу), який може спричинити алергічні реакції.

Пацієнти з раком, які отримують мієлосупресивну хіміотерапію

Про випадки спленомегалії та розриву селезінки після застосування філграстиму повідомлялось зрідка. Деякі випадки розриву селезінки були летальними. Осіб, які отримують філграстим та повідомляють про біль у лівій верхній частині живота та (або) верхній частині плеча, слід оцінювати стосовно збільшення селезінки або її розриву.

Лейкоцитоз

Кількість лейкоцитів 100 х 10^9/л або більше спостерігається у менш ніж 5 % пацієнтів, які отримували філграстим у дозах понад 0,3 млн ОД/кг на добу (3 мкг/кг на добу). Не повідомлялося про небажані реакції, безпосередньо пов'язані з таким ступенем лейкоцитозу. З

огляду на потенційний ризик, пов'язаний із тяжким лейкоцитозом, під час терапії філграстимом підрахунок кількості лейкоцитів слід проводити через регулярні проміжки часу. Якщо кількість лейкоцитів перевищує 50 х 10^9/л після очікуваного мінімуму, застосування філграстиму слід негайно відмінити. Проте протягом періоду застосування філграстиму для мобілізації КПГПК (клітин-попередників гемопоезу периферичної крові) його слід відмінити або слід зменшити дозування, якщо кількість лейкоцитів збільшується до рівня > 70 х 10^9/л.

Ризики, пов'язані з підвищеними дозами хіміотерапевтичних препаратів

Лікування пацієнтів високодозовою хіміотерапією слід проводити з особливою обережністю,

оскільки покращення відповіді пухлини на таке лікування не спостерігалося, тоді як підвищені дози хіміотерапевтичних препаратів можуть призвести до підвищення токсичності, зокрема виникнення серцевих, легеневих, неврологічних та дерматологічних проявів (див. інструкції для застосування конкретних хіміопрепаратів). Лікування одним філграстимом не виключає виникнення тромбоцитопенії та анемії внаслідок мієлосупресивної хіміотерапії.

Через можливість застосування більш високих доз хіміотерапевтичних препаратів (наприклад, повні дози за призначеним графіком) у пацієнта підвищується ризик розвитку тромбоцитопенії та анемії. Рекомендується регулярний моніторинг кількості тромбоцитів та гематокриту. Особливу увагу слід приділяти при застосуванні однокомпонентних або комбінованих хіміотерапевтичних схем, які можуть спричинити серйозну тромбоцитопенію.

Інші спеціальні запобіжні заходи

Ефекти філграстиму у пацієнтів з істотно зниженими кількостями мієлоїдних клітин-попередників не вивчені. Філграстим діє переважно на клітини-попередники нейтрофілів, що призводить до підвищення кількості нейтрофілів. Тому у пацієнтів зі зменшеною кількістю клітин-попередників нейтрофільна реакція може бути зниженою (наприклад у пацієнтів, що отримували обширну променеву терапію або хіміотерапію, або у пацієнтів з інфільтрацією кісткового мозку пухлиною).

Іноді у пацієнтів, що отримують хіміотерапію у високих дозах із подальшою трансплантацією, повідомляють про судинні захворювання, зокрема про веноокклюзивну хворобу та порушення водно-електролітного обміну.

Повідомлялося про реакції трансплантат проти хазяїна (РТПХ) та летальні випадки у пацієнтів, які отримували G-CSF після алогенної трансплантації кісткового мозку (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Підвищена гемопоетична активність кісткового мозку у відповідь на терапію фактором росту була пов'язана з тимчасовими патологічними змінами, виявленими при візуалізації кісток. Це слід враховувати при інтерпретації результатів знімків кісток.

Особливі запобіжні заходи для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Часто повідомлялось про випадки спленомегалії після застосування філграстиму. Отже, стан пацієнтів, які отримують філграстим та повідомляють про біль у лівій верхній частині живота та (або) верхній частині лівого плеча, слід моніторувати стосовно збільшення селезінки або її розриву.

Загальний аналіз крові

Необхідно регулярно визначати абсолютну кількість нейтрофілів (АКН), особливо протягом перших кількох тижнів лікування філграстимом. У деяких пацієнтів може спостерігатися дуже швидка реакція зі значним збільшенням кількості нейтрофілів на введення початкової дози філграстиму. Рекомендується визначати АКН щодня протягом перших 2–3 днів після введення філграстиму. Після цього рекомендується визначати АКН принаймні двічі на тиждень протягом перших двох тижнів, а потім — 1 раз на тиждень або через 1 тиждень протягом підтримуючої терапії. У період переривчастого введення філграстиму у дозі 30 млн ОД/добу (300 мкг/добу) можуть спостерігатися широкі коливання АКН у пацієнта. Для визначення у пацієнта мінімальної або найнижчої АКН рекомендується взяти зразки крові для такого визначення безпосередньо перед будь-яким плановим застосуванням філграстиму.

Ризик, пов'язаний з підвищеними дозами мієлосупресивних препаратів

При монотерапії філграстимом у пацієнтів, які отримують мієлотоксичну терапію, залишається ризик розвитку тромбоцитопенії і анемії. Через потенційне застосування хіміотерапії у високих дозах пацієнт може мати більший ризик розвитку тромбоцитопенії та анемії. Рекомендується регулярний моніторинг показників аналізу крові.

Інфекції та злоякісні новоутворення, що спричинюють мієлосупресію

Нейтропенія може бути пов'язана з такими інфільтративними опортуністичними інфекціями кісткового мозку, як *Mycobacterium avium complex*, або зі злоякісними пухлинами, зокрема з лімфомою. У пацієнтів з інфільтративними інфекціями або злоякісними пухлинами кісткового мозку, на додаток до лікування філграстимом нейтропенії, слід враховувати відповідну терапію для лікування основного захворювання. Вплив філграстиму на нейтропенію, що виникла через інфільтративну інфекцію кісткового мозку або малігнізацію, достатнім чином не встановлено.

Особливі запобіжні заходи при серповидноклітинній аномалії еритроцитів та серповидноклітинній анемії

Серповидноклітинний криз, у деяких випадках з летальним наслідком, спостерігався при застосуванні філграстиму у осіб із серповидноклітинною аномалією або серповидноклітинною анемією. Лікарі повинні проявляти обережність при вирішенні питання про призначення філграстиму пацієнтам із серповидноклітинною аномалією еритроцитів або серповидноклітинною анемією.

Усі пацієнти

Препарат містить сорбіт (Е 420). Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози не повинні приймати цей препарат.

Філграстим містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на 0,6 мг/мл, тобто практично не містить натрію.

Аортит

Випадки аортиту спостерігалися після застосування колонієстимулюючого фактора здоровим добровольцям та онкологічним хворим. Симптоми включали: лихоманку, біль у животі, спині, нездужання, та підвищений рівень маркерів запалення – наприклад, с-реактивний протеїн та кількість білих кров'яних тілець. У більшості випадків аортит був діагностований КТ-скануванням та взагалі зникав після відміни колонієстимулюючого фактора.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Щодо застосування філграстиму вагітним жінкам немає достатніх даних. У дослідженнях на тваринах була виявлена репродуктивна токсичність. Збільшена частота випадків втрати плода та материнська токсичність спостерігались у кролів. Опубліковано дані, про трансплацентарне проникнення філграстиму при застосуванні вагітним жінкам. Застосування філграстиму під час вагітності не рекомендоване.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає філграстим у грудне молоко. Ризик для новонародженого/плода не може бути виключено. Рішення про припинення годування груддю або утримання/припинення прийому препарату приймають, беручи до уваги співвідношення ризику для дитини та користі для матері, яка отримує лікування препаратом. Застосовувати його у період годування груддю не рекомендується.

Фертильність

Філграстим не впливав на репродуктивну функцію або фертильність у щурів.

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

Не повідомлялося про випадки небажаного впливу препарату Грастим® на швидкість психомоторних реакцій. Не встановлено впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію препаратом Грастим® можна проводити у лікувальних закладах, де є необхідне діагностичне обладнання. Лікарі повинні мати досвід застосування лікарських засобів, що містять гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF), та лікування хворих з гематологічними захворюваннями.

Процедури мобілізації та аферезу слід проводити при взаємодії з лікарями, які мають відповідний досвід і можливість необхідного моніторингу клітин-попередників гемопоезу.

Нейтропенія у хворих, які отримують цитотоксичну хіміотерапію з приводу злоякісних захворювань.

Рекомендована добова доза препарату становить 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла 1 раз на добу. Першу дозу препарату слід вводити не раніше ніж через 24 години після курсу цитотоксичної хіміотерапії. Препарат застосовувати, поки загальна кількість нейтрофілів у клінічному аналізі крові не перевищить очікуваний рівень і не досягне норми. Після хіміотерапії з приводу солідних пухлин, лімфом і лімфолейкозу тривалість лікування до досягнення вказаних значень становить до 14 днів. Після індукційної і консолідаційної терапії гострого мієлоїдного лейкозу тривалість лікування може бути значно збільшена (до 38 днів)

залежно від виду, дози та схеми застосованої цитотоксичної хіміотерапії.

У пацієнтів, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, минуще збільшення кількості нейтрофілів зазвичай спостерігається через 1–2 доби після початку лікування препаратом Грастим®. Але для досягнення стабільного терапевтичного ефекту необхідно продовжувати терапію, поки кількість нейтрофілів не перевищить очікуваний мінімум і не досягне нормальних значень. Не рекомендується передчасно відміняти лікування препаратом до переходу кількості нейтрофілів через очікуваний мінімум.

Спосіб введення.

Препарат Грастим® застосовувати 1 раз на добу у вигляді підшкірних ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій після розведення 5% розчином глюкози протягом 30 хвилин. У більшості випадків переважає підшкірний шлях введення. При внутрішньовенному введенні одноразової дози тривалість ефекту препарату може скорочуватись. Клінічна значущість цих даних щодо застосування багаторазових доз препарату не встановлена. Вибір способу введення залежить від особливостей конкретної клінічної ситуації і визначається для кожного хворого окремо.

Хворі, які отримують мієлоаблативну терапію з подальшою трансплантацією кісткового мозку.

Рекомендована початкова доза препарату Грастим® – 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг) маси тіла на добу. Першу дозу слід вводити не раніше ніж через 24 години після проведення цитотоксичної хіміотерапії і не пізніше ніж через 24 години після трансплантації кісткового мозку.

Корекція дози.

Після максимального зниження кількості нейтрофілів добову дозу препарату необхідно скорегувати залежно від зміни кількості нейтрофілів (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Підбір дози препарату Грастим® після досягнення найнижчого рівня кількості нейтрофілів.

Кількість нейтрофілів	Корегування дози препарату Грастим®
> 1 х 10^9/л протягом 3 діб поспіль	Зниження дози до 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла на добу
Тоді, якщо > 1 х 10^9/л протягом наступних 3 діб поспіль	Відміна препарату
Якщо під час лікування АКН знижується до рівня <1 х 10^9/л, дозу препарату збільшувати відповідно до вищезазначеної схеми.	

Спосіб введення.

Препарат розчиняти у 20 мл 5 % розчину глюкози і застосовувати у вигляді нетривалої внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин або тривалої підшкірної чи внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин.

Мобілізація периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК) у пацієнтів, які одержують мієлосупресивну або мієлоаблативну терапію з подальшою аутологічною трансфузією ПСКК.

Для мобілізації ПСКК при застосуванні препарату Грастим® як монотерапії рекомендована доза становить 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг) маси тіла на добу протягом 5–7 діб поспіль у вигляді тривалої підшкірної інфузії протягом 24 годин. Проводити 1–2 сеанси лейкаферезу на 5-ту та 6-ту добу. У деяких випадках додатково проводити 1 сеанс лейкаферезу. Не слід міняти дозу препарату до завершального лейкаферезу.

Для мобілізації ПСКК після мієлосупресивної хіміотерапії рекомендована доза препарату Грастим® становить 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла на добу щодня, починаючи з першого дня після завершення курсу хіміотерапії і поки кількість нейтрофілів не перейде очікуваний мінімум і не досягне норми. Лейкаферез слід проводити протягом періоду зростання АКН з $<0,5x10^9$/л до $>5x10^9$/л. Хворим, які не отримували інтенсивної хіміотерапії, слід проводити 1 сеанс лейкаферезу. В окремих випадках рекомендується проводити додаткові сеанси лейкаферезу.

Мобілізація ПСКК у здорових донорів перед алогенною трансплантацією ПСКК.

Для мобілізації ПСКК перед алогенною трансплантацією ПСКК для здорових донорів рекомендована доза препарату Грастим® становить 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг) маси тіла на добу протягом 4–5 діб поспіль. Лейкаферез проводити з 5 доби і при необхідності продовжувати до 6 доби з метою отримання $4x10^6$ CD34 клітин/кг маси тіла реципієнта.

Спосіб введення.

Препарат слід вводити шляхом підшкірної ін’єкції.

Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією.

Спадкова нейтропенія.

Рекомендована початкова доза – 1,2 млн ОД/кг (12 мкг/кг) маси тіла на добу шляхом одноразової підшкірної ін’єкції або розділивши на кілька введень.

Ідіопатична або періодична нейтропенія.

Рекомендована початкова доза – 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла на добу одноразово або дрібними дозами підшкірно.

Підбір дози.

Препарат Грастим® вводити щоденно до досягнення і стабільного перевищення показника кількості нейтрофілів $1,5x10^9$/л. Після досягнення терапевтичного ефекту слід визначати мінімальну ефективну дозу для підтримання цього рівня. Для підтримання необхідної кількості нейтрофілів потрібне тривале щоденне введення препарату. Через 1–2 тижні лікування початкову дозу можна подвоїти або наполовину зменшити залежно від ефективності терапії. Надалі кожні 1–2 тижні проводити індивідуальну корекцію дози для стабілізації середньої кількості нейтрофілів у діапазоні від $1,5 x 10^9$/л до $10 x 10^9$/л. Хворим із тяжкими інфекціями можна застосувати схему зі швидшим збільшенням дози. Безпека застосування філграстиму при тривалому лікуванні хворих дозами понад 2,4 млн ОД (24 мкг/кг) на добу не встановлена.

Зниження ризику бактеріальних інфекцій та лікування стійкої нейтропенії у пацієнтів з розгорнутою стадією ВІЛ-інфекції.

Відновлення кількості нейтрофілів.

Рекомендована початкова доза препарату – 0,1 млн ОД/кг (1 мкг/кг) маси тіла на добу зі збільшенням дози до 0,4 млн ОД (4 мкг/кг) маси тіла на добу шляхом одноразової підшкірної ін'єкції до нормалізації кількості нейтрофілів (АКН >2,0х10^9/л). Нормалізація кількості нейтрофілів зазвичай настає через 2 доби. У рідкісних випадках (<1 % пацієнтів) для відновлення кількості нейтрофілів доза препарату може бути збільшена до 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг маси тіла на добу).

Підтримання нормальної кількості нейтрофілів.

Після досягнення терапевтичного ефекту підтримуюча доза становить 30 млн ОД (300 мкг) на добу 2–3 рази на тиждень за альтернативною схемою (через добу). Надалі може бути необхідна індивідуальна корекція дози і тривале застосування препарату для підтримання середньої кількості нейтрофілів > 2х10^9/л.

Особливі категорії хворих.

Корекція дози не потрібна пацієнтам із тяжкою печінковою або нирковою недостатністю, тому що їх фармакокінетичні та фармакодинамічні показники виявились подібними до таких у здорових добровольців.

Особливих рекомендацій щодо застосування препарату пацієнтам літнього віку немає.

Рекомендації щодо розведення препарату.

Препарат Грастим® можна вводити у розведеному вигляді у 5 % розчині глюкози. Розведення до концентрації менше 0,2 млн ОД/мл (2 мкг/мл) *не рекомендується*. При розведенні до концентрації

1,5 млн ОД/мл (15 мкг/мл) необхідно додатково ввести людський альбумін для досягнення концентрації 2 мг/мл. Наприклад, при кінцевому об'ємі розчину 20 мл і загальній дозі філграстиму 30 млн ОД (300 мкг) необхідне додаткове введення 0,2 мл 20 % (200 мг/мл) розчину альбуміну. Розведений препарат може адсорбуватися склом та іншими матеріалами, що використовуються для інфузійного введення. Невикористаний лікарський засіб слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Заборонено використовувати розчин натрію хлориду для розведення препарату.

Рекомендації перед застосуванням.

Перед застосуванням препарату проводять візуальний контроль вмісту флакона або попередньо наповненого шприца. Приготування розчину слід проводити в асептичних умовах. Розчин повинен бути прозорим, без видимих часток.

Фізична та хімічна стабільність розведеного розчину зберігається до 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. У відомих випадках короткочасного впливу низьких температур не виявлено негативного впливу на стабільність препарату. З мікробіологічної точки зору приготований розчин слід використати одразу. Якщо приготований розчин не використано одразу, відповідальність за його стан після приготування несе користувач. Флакони та попередньо наповнені шприци з препаратом призначені лише для одноразового використання.

Переважні ділянки тіла для підшкірного введення препарату показані на рисунку:

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату новонародженим не встановлені. Рекомендації щодо дозування для хворих дитячого віку такі ж самі, як і для дорослих, які отримують мієлосупресивну цитотоксичну хіміотерапію.

Передозування.

Пацієнтам з онкологічними захворюваннями, які отримують філграстим як доповнення до мієлосупресивної хіміотерапії, рекомендується уникати потенційного ризику виникнення надмірного лейкоцитозу; терапію філграстимом слід припинити, якщо АКН перевищить 10 000/мм^3 після найнижчого рівня АКН, викликаного хіміотерапією. Дози філграстиму, які підвищують АКН до рівня понад 10 000/мм^3, можуть не надати додаткових клінічних переваг. Максимальна допустима доза філграстиму не визначена. Ефективність спостерігалася при дозах 4–8 мкг/кг на добу при немієлоаблативній хіміотерапії. Пацієнти з трансплантатом кісткового мозку отримували до 138 мкг/кг на добу без появи токсичних ефектів, хоча і спостерігалась менш помітна реакція при перевищенні добової дози > 10 мкг/кг на добу.

Через 1–2 дні після припинення лікування препаратом кількість циркулюючих нейтрофільних гранулоцитів зазвичай знижується на 50 %, а через 1-7 днів повертається до норми.

Побічні реакції. Найчастішими побічними явищами на тлі терапії із застосуванням філграстиму є біль у кістках та м’язах від низького до середнього ступеня тяжкості. Біль у кістках та м’язах, як правило, усувається при прийомі стандартних знеболювальних засобів.

Алергічні реакції у пацієнтів спостерігаються частіше при внутрішньовенному введенні препарату. У деяких випадках симптоми з’являлися знову при проведенні провокаційної проби, що свідчить про причинно-наслідковий зв’язок. У разі серйозних алергічних реакцій у подальшому філграстим пацієнту застосовувати не слід.

А. Резюме профілю безпеки Відомо, що у клінічних дослідженнях найчастішим небажаним ефектом у хворих на рак був кістково-м'язовий біль: легкий або помірний у 10 % хворих, та важкий — у 3 % хворих. Синдром підвищеної капілярної проникності, який може становити загрозу життю у разі відкладення лікування, спостерігався рідко (від ≥ 1/1000 до < 1/100) — у хворих на рак, що проходять хіміотерапію, та у здорових донорів, які перенесли мобілізацію клітин попередників периферичної крові після введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора; див. розділи «Особливості застосування» та підрозділ Б розділу «Побічні реакції». У клінічних дослідженнях у пацієнтів з ВІЛ єдиними небажаними ефектами, які, як вважається, пов'язані зі введенням філграстиму, були болі в суглобах, болі в кістках та міалгія.

Б. Зведена таблиця небажаних реакцій - дані в наведених нижче таблицях описують небажані

реакції, про які повідомлялось у клінічних дослідженнях та спонтанних повідомленнях. У межах кожного частотного угруповання небажанні явища представлені в порядку зменшення важливості. Дані представлені окремо для онкологічних хворих та пацієнтів з ВІЛ, відображаючи різні профілі несприятливих реакцій у цих групах хворих.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями

Клас системної органної класифікації за MedDRA	**Небажані реакції** **Дуже часто (≥ 1/10)**	**Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100)**	**Рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000)**	**Дуже рідко (< 1/10000)**	**Частота невідома**
Розлади з боку крово-носної та лімфатичної системи	Тромбо-цитопенія, анемія	Спленомегалія[а, г] Понижений рівень гемоглобіну		Розрив селезінки[а] Серповидноклітин-ний криз[а]		
Розлади з боку імунної системи			Реакція трансплантат проти хазяїна[б] Гіперчутливість до препарату[а]	Анафілактичні реакції		Алергічні реакції, у тому числі анафілактичні реакції, висипання на шкірі, кропив'янка, ангіоневротич-ний набряк; задишка та артеріальна гіпотензія
Розлади з боку обміну речовин та харчування		Підвищення рівня лактатдегідроге-нази крові Зниження апетиту[а]	Підвищення рівня сечової кислоти крові	Псевдоподагра[а] (хондрокальциноз, пірофосфатна артропатія) Зниження рівня глюкози Порушення водно-електролітного обміну		Підвищення концентрації в крові лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансфе-рази (ГГТ). У пацієнтів, яким проводили хіміотерапію із введенням високих доз препаратів з подальшою трансплантацією аутологічного кісткового мозку, спостерігалися порушення з боку судинної системи. Причинно-наслідкового зв'язку реакції із застосуванням філграстиму встановлено не було. Є повідомлення про окремі випадки синдрому Світа (гострий -фебрильний нейтрофільний дерматоз) у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Однак з урахуванням того, що більшість із цих пацієнтів страждали на лейкемію, захворювання, яке часто призводить до синдрому Світа, причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням філграстиму підтверджено не було.
Розлади з боку нервової системи	Головний біль[а]	Запаморочення Гіпоестезія Парестезія				
Психіатричні розлади		Безсоння				
Розлади з боку судин		Гіпотензія Гіпертензія	Веноокклюзивна хвороба[г] Синдром підвищеної проникності капілярів[а]	Аортит Синдром підвищеної проникності капілярів		
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Кровохаркання[г] Біль в ротоглотці Кашель[а] Задишка	Гострий респіраторний дистрес-синдром[а] Дихальна недостатність[а] Набряк легень[а] Інтерстиціальне захворювання легень[а] Інфільтрація легень Легенева кровотеча Гіпоксія			
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея[а] Блювання[а] Нудота[а]	Закреп[а] Біль у роті				
Розлади з боку печінки та жовчовивід-них шляхів		Гепатомегалія Підвищення рівня лужної фосфатази крові	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансфе-рази Підвищення рівня аспартат-амінотрансферази			
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	Алопеція[а]	Висип[а] Еритема	Макулопапулярний висип	Синдром Світа Шкірний васкуліт[а]		
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Скелетно-м'язові болі[в]	Спазми м'язів	Остеопороз	Загострення ревматоїдного артриту Зниження щільності кісткової тканини		

Розлади з боку нирок і сечовивід-них шляхів		Дизурія	Протеїнурія	Гломерулонефрит Патологічні зміни сечі
Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Слабкість[a] Запалення слизових оболонок[a] Пірексія	Біль у грудях[a] Біль, астенія[a] Нездужання, Периферичні набряки	Реакції в місці введення Трансфузійні реакції	

а) Див. розділ Б)

б) Повідомлялося про випадки РТПХ (реакція трансплантат проти хазяїна) та летальні випадки після аллогенної трансплантації кісткового мозку (див. розділ Б).

в) Включає біль у кістках, біль у спині, артралгію, міалгію, біль у кінцівках, скелетно-м'язовий біль, скелетно-м'язовий біль у грудній клітці, біль у шиї.

г) Виявлені випадки спостерігалися в післяреєстраційний період у пацієнтів, які перенесли трансплантацію кісткового мозку або мобілізацію клітин-попередників периферичної крові

ґ) Виявлені випадки спостерігались при проведенні клінічних досліджень.

Побічні реакції, що спостерігались у пацієнтів з ТХН.

Клас системної органної класифікації за MedDRA	**Небажані реакції** **Дуже часто (≥ 1/10)**	**Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100)**	**Рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000)**	**Дуже рідко (< 1/10000)**	**Частота невідома**
Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи	Спленомегалія[a, г] Анемія	Розрив селезінки[a] Тромбоцито-пенія	Серповидноклітинний криз[a]			Порушення функцій селезінки
Розлади з боку обміну речовин та харчування	Підвищення рівня сечової кислоти в крові Підвищення рівня лактатдегідроге-нази крові Зниження рівня глюкози					Підвищення концентрації у крові лужної фосфатази
Розлади з боку нервової системи	Головний біль					
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Носова кровотеча					
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея					
Розлади з боку печінки та жовчовивід-них шляхів	Гепатомегалія Підвищення рівня лужної фосфатази крові					
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	Висипання		Шкірний васкуліт Алопеція			
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Скелетно-м'язові болі[в] Артралгія		Остеопороз			
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів		Гломеруло-нефрит Гематурія	Протеїнурія			

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату	Реакція у місці введення	Біль у місці введення

Побічні реакції, що спостерігались у здорових донорів, яким проводили мобілізацію ПСКК.

Клас системної органної класифікації за MedDRA	**Небажані реакції**					
	Дуже часто (≥ 1/10)	**Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100)**	**Рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000)**	**Дуже рідко (< 1/10000)**	**Частота невідома**
Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи	Тромбоцито-пенія Лейкоцитоз	Сплено-мегалія[a]	Розрив селезінки[a] Спленомегалія[a, г] Серповидноклітинний криз[a]			Порушення функції селезінки
Розлади з боку імунної системи			Анафілактичні реакції			Ангіоневротичний набряк, кропив'янка, висипання на шкірі
Розлади з боку обміну речовин та харчування		Підвищення рівня лактатдегідро-геназисечової кислоти в крові	Підвищення рівня сечової кислоти в крові			Підвищення концентрації в крові аспартатаміно-трансферази (АСТ), підвищення концентрації в крові лужної фосфатази
Розлади з боку нервової системи	Головний біль					
Розлади з боку судин			Синдром підвищеної проникності капілярів			
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостін-ня		Диспное	Легеневі крововиливи Гемоптизіс Інфільтрація легень Гіпоксія			Задишка У деяких випадках спостерігались побічні явища з боку легень, що призводило до дихальної недостатності або респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДСД), інколи летальних. Надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки побічних явищ з боку легень (кровохаркання, легеневі кровотечі, інфільтрація легень, задишка та киснева недостатність) у здорових донорів.
Гепато-біліарні розлади		Підвищення рівня лужної фосфатази	Підвищення рівня амінотрансферази			
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Скелетно-м'язові болі[a]		Загострення ревматоїдного артриту			Загострення симптомів артриту
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів			Гломерулонефрит			

Пацієнти з ВІЛ

Клас системної органної класифікації за MedDRA	**Небажані реакції**					
	Дуже часто (≥ 1/10)	**Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)**	**Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100)**	**Рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000)**	**Дуже рідко (< 1/10000)**	**Частота невідома**

Розлади з боку кровоносної та лімфатичної системи	Спленомегалія[а]	Серповидноклітинний криз[а]	Порушення функцій селезінки
Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Скелетно-м'язові болі[б]		За результатами лікарського обстеження, в усіх випадках ступінь збільшення селезінки у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією був від низького до середнього, клінічний перебіг порушення мав доброякісний характер; у жодного з пацієнтів не було діагностовано гіперспленізм, жодному з пацієнтів не проведено спленектомію. Оскільки збільшення селезінки є частим ускладненням у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та спостерігається з різним ступенем тяжкості у більшості пацієнтів, які хворіють на СНІД, причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням філграстиму залишається нез’ясованим.
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	Гломерулонефрит		

а) Див. розділ Б)

б) Включає біль у кістках, біль у спині, артралгію, міалгію, біль у кінцівках, скелетно-м'язовий біль, скелетно-м'язовий біль у грудній клітці, біль у шиї

Опис окремих небажаних реакцій

Повідомлялося про РТПХ і летальні випадки у пацієнтів, які отримують G-CSF після алогенної трансплантації кісткового мозку (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Випадки синдрому підвищеної капілярної проникності повідомлялися у пацієнтів після використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. Це, як правило, траплялося у пацієнтів з пізніми стадіями злоякісних захворювань, сепсисом, застосуванням кількох хіміотерапевтичних лікарських засобів або при аферезі (див.розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з онкологічними захворюваннями

Відомо, що у клінічних дослідженнях філграстим не збільшує частоту небажаних ефектів,

пов'язаних із цитотоксичною хіміотерапією. У цих клінічних дослідженнях небажані ефекти, про які повідомляли з однаковою частотою як у пацієнтів, які отримували філграстим та хіміотерапію, так і у пацієнтів, що отримували плацебо та хіміотерапію, включали нудоту та блювання, алопецію, діарею, втому, анорексію (знижений апетит), запалення слизових оболонок, головний біль, кашель, висип, біль у грудях, астенію, фаринголарингеальний (орофарингеальний) біль, закреп і біль.

У післяреєстраційному періоді повідомлялось про випадки шкірного васкуліту у пацієнтів, які отримували терапію філграстимом. Механізм виникнення васкуліту у пацієнтів, які отримували філграстим, наразі невідомий. За даними клінічних досліджень частота їх виникнення оцінюється як «нечасто».

Випадки синдрому Світа (гострий фебрильний дерматоз) повідомлялися в післяреєстраційному періоді. За даними клінічних досліджень частота його виникнення оцінюється як «нечасто».

У клінічних дослідженнях та в післяреєстраційному періоді повідомлялося про небажані явища з боку дихальної системи, зокрема інтерстиціальне захворювання легень, набряк легень та легеневу інфільтрацію, а в деяких випадках — розвиток дихальної недостатності або гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), які можуть бути фатальними (див. розділ «Особливості застосування»).

Про випадки спленомегалії та розриву селезінки після введення філграстиму повідомлялось рідко. Деякі випадки розриву селезінки були летальними (див. розділ «Особливості застосування»). Реакції гіперчутливості, зокрема анафілаксія, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, задишка та гіпотензія, які виникають при початковій або наступній терапії, були зареєстровані в клінічних дослідженнях та післяреєстраційному періоді. Загалом, реакції були більш поширені після в/в введення. У деяких випадках симптоми повторюються при повторному призначенні препарату, що припускає причинно-наслідковий зв'язок. Філграстим слід повністю відмінити пацієнтам, що мають серйозні алергічні реакції.

У післяреєстраційному періоді повідомлялося про окремі випадки серповидно-клітинних кризів у пацієнтів із серповидноклітинною анемією (див.розділ «Особливості застосування»). За даними клінічних досліджень частота їх виникнення оцінюється як «нечасто». Псевдоподагра повідомлялась у пацієнтів з раком, що лікувалися філграстимом. За даними клінічних досліджень частота її виникнення оцінюється як «нечасто».

ВІЛ-інфіковані пацієнти

Пов'язана з прийомом філграстиму спленомегалія спостерігалась у < 3 % хворих. У всіх випадках фізикального обстеження вона була легкою або помірною, а клінічний перебіг був доброякісним; у жодного пацієнта не спостерігалося гіперспленізму та жодному пацієнту не проводилась спленектомія. Оскільки спленомегалія часто зустрічається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та в тій чи іншій мірі у більшості хворих на СНІД, зв'язок з лікуванням філграстимом нез'ясований (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти дитячого віку

Наявні дані пацієнтів дитячого віку вказують на те, що безпека та ефективність філграстиму є подібними як у дорослих, так і у дітей, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, що говорить про відсутність вікових відмінностей у фармакокінетиці філграстиму. Єдиним небажаним явищем, про яке постійно повідомлялося, були скелетно-м'язові болі, що не відрізнялися від таких у дорослій популяції. Недостатньо даних для подальшої оцінки використання

філграстиму у дітей.

Інші спеціальні популяції

Пацієнти літнього віку

Жодних загальних відмінностей у безпеці та ефективності не спостерігалося між особами старше 65 років та молодими (старше 18 років) пацієнтами, що отримують цитотоксичну хіміотерапію, а клінічна практика не виявила відмінностей у відповідях на терапію між літніми та молодшими дорослими пацієнтами. Недостатньо даних для оцінки застосування філграстиму при інших клінічних показаннях пацієнтам літнього віку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі 2–8 °С.

Не заморожувати.

Упаковка. По 1 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

По 1 мл у попередньо наповненому шприці, по 1 шприцу в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді’с Лабораторіс Лтд, Індія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Біолоджікс, Дільниця №47 і 44р, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал-Малкайгірі, 500090, штат Телангана, Індія.