

УТВЕРЖДЕНО
Приказом Министерства
здравоохранения Украины
от _____ № _____
Сертификат государственной регистрации
№ _____ от _____ 20__ г.

ИНСТРУКЦИЯ
по применению медицинского иммунобиологического препарата
Филстим®
(Filstim®)

Общая характеристика:

международное непатентованное название: Filgrastim.

основные свойства: прозрачная или слабо опалесцирующая, бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Качественный и количественный состав

действующие вещества: филграстим – 0,15 мг (15 млн. МЕ) или 0,3 мг (30 млн. МО) в 1 мл;

вспомогательные вещества: натрия ацетат тригидрат, полисорбат 80, сорбитол, вода для инъекций.

Форма выпуска. Раствор для инъекций.

Код АТС. L 03A A 02. Филграстим.

Иммунологическое и биологическое свойства.

Филстим® является высокоочищенным негликолизированным полипептидом, состоящим из 175 остатков аминокислот.

**M-T-P-L-G-P-A-S-S-L-P-Q-S-F-L-L-K-C-L-E-Q-V-R-K-I-Q-G-D-G-A-A-L-
Q-E-K-L-C-A-T-Y-K-L-C-H-P-E-E-L-V-L-L-G-H-S-L-G-I-P-W-A-P-L-S-S-
G-P-S-Q-A-L-Q-L-A-G-C-L-S-Q-L-H-S-G-L-F-L-Y-Q-G-L-L-Q-A-L-E-G-I-
S-P-E-L-G-P-T-L-D-T-L-Q-L-D-V-A-D-F-A-T-T-I-W-Q-Q-M-E-E-L-G-M-A-
P-A-L-Q-P-T-Q-G-A-M-P-A-F-A-S-A-F-Q-R-R-A-G-G-V-L-V-A-S-H-L-Q-S-
F-L-E-V-S-Y-R-V-L-R-H-L-A-Q-P**

C₈₄₅H₁₃₃₆O₂₄₂N₂₂₃S₉

М.г.: 18798

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 числа моноцитов.

Увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов и их функциональные возможности зависят от дозы.

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

Больные, получавшие препарат, реже нуждаются в госпитализации, пребывают меньше времени в стационаре, нуждаются в меньших дозах антибиотиков по сравнению с больными, получавшими только цитотоксическую терапию.

Применение Филстима® (как первичное, так и после химиотерапии) активирует 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 снижает частоту инфекционных осложнений.

После окончания лечения препаратом количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови уменьшается 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 часов, а скорость клиренса составляет около 0,6мл/мин. на 1кг. Непрерывная инфузия в течение 28 дней больным, выздоравливающим после аутологичной пересадки костного мозга, не сопровождалась признаками кумуляции и увеличения периода полувыведения препарата.

Показание к применению

- 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), в том числе 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 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.

Способ применения и дозы.

При проведении цитотоксической химиотерапии по стандартным схемам препарат назначают 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 вводят внутривенно капельно в течение 30 мин, или путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 часов, или подкожно.

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

Филстим® вводят ежедневно до тех пор, пока число нейтрофильных гранулоцитов не достигнет ожидаемых минимальных, а затем и нормальных значений. Длительность лечения может составлять до 14 дней в зависимости от типа доз и схемы цитотоксической химиотерапии.

На фоне проводимой цитотоксической химиотерапии приобретенное увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов наблюдается обычно через 1-2 дня после начала лечения Филстимом®. Однако для получения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию до тех пор, пока количество нейтрофильных гранулоцитов не достигнет ожидаемого минимума, а затем и нормальных значений. Не рекомендуется отменять препарат до достижения необходимого минимального значения количества нейтрофильных гранулоцитов.

После момента максимального уменьшения нейтрофильных гранулоцитов суточную дозу следует откорректировать с учетом динамики их количества: если число нейтрофильных гранулоцитов превышает 1000 в 1 мм³ в течение 3 дней подряд, дозу препарата снижают до 0,5 млн. МЕ (5 мкг)/кг в сутки; затем, если абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов превышает 1000 в 1 мм³ также в течение 3 дней, препарат отменяют. Если в процессе лечения абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов снижается <1000 в 1 мм³, дозу препарата нужно увеличить вновь в соответствии с приведенной схемой.

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

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

Больным с тяжелой хронической нейтропенией филграстим следует вводить ежедневно подкожно до тех пор, пока число нейтрофильных гранулоцитов не будет стабильно превышать 1500 в 1 мм³. После достижения терапевтического эффекта определяют эффективную минимальную поддерживающую дозу. Для поддержания необходимого числа нейтрофильных гранулоцитов требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину снизить в зависимости от реакции больного на терапию. В дальнейшем каждые 1-2 недели можно проводить индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего числа нейтрофильных гранулоцитов в диапазоне 1500-10000 в 1 мм³. 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.

Побочное действие. У больных, получающих цитотоксическую химиотерапию, лечение филграстимом часто сопровождается болью в костях и мышцах, обычно слабо или умеренно выраженной, иногда интенсивной. В большинстве случаев боль купируется приемом анальгетиков. Реже побочные эффекты проявляются расстройством мочеиспускания (главным образом, слабой или умеренной дизурией). Существуют отдельные сообщения о снижении АД, не требующем лечения.

Часто может наблюдаться обратимое, дозозависимое и обычно слабо или умеренно выраженное повышение концентрации ЛДГ, ЩФ, уровня мочевой кислоты и γ -глутамилтрансферазы в крови.

Иногда у больных, получавших высокодозовую химиотерапию с последующей аутологичной пересадкой костного мозга, отмечают сосудистые нарушения (например, веноокклюзионная болезнь и нарушение водно-электролитного баланса). Не установлена причинная связь их возникновения с применением филграстима.

Описаны редкие случаи развития реакций аллергического типа, причем примерно половина из них были связаны с введением первой дозы. Эти случаи чаще наблюдались после внутривенного применения препарата. Иногда возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов аллергии.

У пациентов с тяжелой формой хронической нейтропении описаны побочные реакции, которые возникают вследствие применения филграстима, причем у некоторых из них частота этих реакций со временем снижалась.

Наиболее частыми побочными реакциями являются боль в костях и генерализованная костно-мышечная боль; другие побочные явления включают увеличение размеров селезенки, которое

у небольшого числа больных может прогрессировать, а также тромбоцитопению; описаны случаи возникновения головной боли и диареи вскоре после начала лечения филграстимом. Имеются также сообщения об анемии и носовых кровотечениях, развивающихся только при длительном применении препарата.

Наблюдалось проходящее и клинически бессимптомное повышение концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты, ЛДГ и ЩФ, а также умеренно-обратимое изменение уровня глюкозы в крови после еды.

У больных с тяжелой формой хронической нейтропении побочные эффекты, возможно, обусловленные применением филграстима, отмечались обычно менее, чем у 2 % пациентов и проявлялись реакциями в месте инъекции, увеличением размеров печени, болью в суставах, выпадением волос, остеопорозом и кожной сыпью.

При длительной терапии у 2 % пациентов с тяжелой хронической нейтропенией наблюдался васкулит кожи, в очень редких случаях – протеинурия и гематурия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату. Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костмана) с цитогенетическими нарушениями.

Особые указания. Г-КСФ оказывает содействие росту миеловидных клеток *in vitro*. Аналогичный эффект *in vitro* может наблюдаться и в некоторых немиеловидных клетках. Безопасность и эффективность применения филграстима у больных с миелодисплазией, острым и хроническим миелолейкозом не установлены. Из-за возможности потенцирования опухолевого роста применять филграстим при злокачественных заболеваниях миелоидного характера следует с осторожностью. При любом миелопролиферативном заболевании применять филграстим следует с осторожностью, учитывая возможный риск развития лейкоза. Во время лечения филграстимом необходимо регулярно контролировать количество лейкоцитов; если оно превысит 5000 в 1 мм^3 , препарат следует немедленно отменить. Если препарат применяют для мобилизации КППК, его отменяют в том случае, когда число лейкоцитов превысит 10000 в 1 мм^3 .

Особую осторожность следует соблюдать при лечении больных, которые получают высокодозовую химиотерапию. Монотерапия филграстимом не предотвращает тромбоцитопению и анемию, вызванную миелосупрессивной химиотерапией, однако разрешает применять химиопрепараты в более высоких дозах (в соответствии со схемами), 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, которые способны вызвать тромбоцитопению.

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

Особое внимание следует уделять диагностике трудных форм хронической нейтропении. Необходимо дифференцировать их от таких гематологических заболеваний как гипопластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. Перед лечением показано проведение развернутого анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также исследование морфологического состава костного мозга и кариотипа.

В больных с тяжелой формой врожденной нейтропении (синдром Костмана), которые получали филграстим, в некоторых случаях наблюдалось развитие миелодиспластического синдрома и лейкоза, однако связь его с лечением филграстимом не установлена. Если у больных с синдромом Костмана обнаруживаются цитогенетические нарушения, следует тщательно сопоставить риск и пользу от продолжения терапии филграстимом; при выявлении миелодиспластического синдрома или лейкоза препарат следует отменить. В настоящее время не установлено, приводило ли к развитию лейкоза длительное лечение филграстимом больных с синдромом Костмана, поэтому пациентам с этой патологией рекомендуется

регулярно (приблизительно каждые 12 месяцев) проводить морфологическое и цитогенетическое исследование костного мозга.

Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов в периферической крови, особенно на протяжении первых нескольких недель лечением филграстимом. Если у больного выявлена тромбоцитопения (число тромбоцитов стабильно ниже 100000 в 1 мм^3), следует рассмотреть вопрос о временной отмене препарата или снижении дозы.

Наблюдаются также и другие изменения состава крови, которые требуют постоянного контроля, в том числе анемия и возникающее увеличение числа незрелых миелоедных клеток. Следует исключить такую причину возникающей нейтропении, как вирусные инфекции.

Увеличение размеров селезенки является прямым следствием лечения филграстимом, поэтому необходимо регулярно проводить пальпацию живота для определения размеров селезенки. При снижении дозы препарата увеличение размеров селезенки замедлялось и не прогрессировало. У небольшого количества больных обнаруживали гематурия и протеинурия. Для контроля за ними следует регулярно проводить лабораторные исследования мочи.

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

У больных, которым в прошлом проводили активную миелосупрессивную терапию, может не происходить достаточная активация КППК до рекомендованного минимального уровня (2×10^6 CD 34-положительных клеток/кг) или ускорение нормализации числа тромбоцитов.

Некоторые цитостатики проявляют особую токсичность по отношению к КППК и могут отрицательно влиять на их мобилизацию. Такие средства, как мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, если их назначали на протяжении продолжительного времени до попытки мобилизации КППК, могут снижать его эффективность. Однако, применение мелфалана, карбоплатина или кармустина в сочетании с филграстимом оказалось эффективным при активации КППК.

Если планируется трансплантация КППК, рекомендуется проведение мобилизации стволовых клеток в начале курса лечения. Особое внимание следует обратить на число клеток-предшественников, активированных у таких больных до применения высокодозовой химиотерапии. Если результаты мобилизации соответственно вышеприведенным критериям недостаточные, следует рассмотреть альтернативные методы лечения, не требующие использования клеток-предшественников. Оценивая число клеток-предшественников, мобилизованных у больных с помощью филграстима, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты текущего цитометрического исследования числа CD 34-положительных клеток различают в зависимости от используемой методики, и нужно с осторожностью относиться к рекомендациям, базирующимся на исследованиях, проведенных в разных лабораториях.

Больным с остеопорозом и сопутствующей патологией костей, которые получают непрерывное лечение филграстимом на протяжении 6 месяцев и более, показано проведение контроля за плотностью костного вещества.

Филграстим увеличивает число нейтрофильных гранулоцитов путем влияния, прежде всего, на их клетки-предшественники. Поэтому у больных со сниженным содержанием клеток-предшественников (например, тех, что получили интенсивную лучевую или химиотерапию) степень повышения числа нейтрофильных гранулоцитов может быть ниже.

Применение во время беременности и кормления грудью. Безопасность применения Филстима® в период беременности не установлена, неизвестно, проникает ли Филстим® в грудное молоко, поэтому применять его в период кормления грудью не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Не установлены безопасность и эффективность введения Филстима® в один день с миелосупрессивными цитотоксическими химиопрепаратами. Ввиду чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии, назначать Филстим® в интервале 24 часов до и после введения этих препаратов не рекомендуется.

Несовместимость. Не изучалась.

Передозировка. Симптомы передозировки Филстима[®] неизвестные.

Влияние на способность управления автотранспортом. Не исследовался.

Условия хранения. В защищенном от света месте, при температуре от 2 °С до 8 °С.
Сохранять в недоступном для детей месте.

Срок годности. 2 года.

Условия отпуска. По рецепту.

Упаковка. По 1,0 мл (15 млн. МЕ) (0,15 мг), или по 1,0 мл (30 млн. МЕ) (0,3 мг), или по 1,6 мл (48 млн. МЕ) (0,48 мг) во флаконе. По 1 флакону в картонной коробке.

По 1,0 мл (30 млн МЕ) (0,3 мг) или по 1,6 мл (48 млн МЕ) (0,48 мг) в шприце.

По 1 шприцу в картонной коробке.

Производитель. ЧАО «БИОФАРМА».

Адрес. Украина, 03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 9, тел. (044) 275-16-04, (044) 275-91-50, (044) 521-15-39.

В случае побочного действия (осложнения) после применения МИБП необходимо направить срочное сообщение в:

Управление лекарственных средств и медицинской продукции МЗ Украины (01021, г. Киев, ул. Грушевского, 7, тел. (044) 253-61-94);

Государственное предприятие "Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины" (03151, г. Киев, ул. Ушинского, 40, тел. (044) 393-75-86) и по адресу предприятия-производителя.