

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказом Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
від \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_  
**Сертифікат про державну реєстрацію**  
№ \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**про застосування медичного імунобіологічного препарату**  
**Філстим®**  
**(Filstim®)**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна непатентована назва: Filgrastim.**

**основні властивості:** прозора або слабко опалесцююча, безбарвна або злегка забарвлена рідина.

**Якісний та кількісний склад**

**діючі речовини:** філграстим – 0,15 мг (15 млн. МО) або 0,3 мг (30 млн. МО) в 1 мл;

**допоміжні речовини:** натрію ацетат тригідрат, полісорбат 80, сорбітол, вода для ін'єкцій.

**Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій.

**Код АТС.** L 03A A 02. Філграстим.

**Імунологічні та біологічні властивості**

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

**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-C-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**

**C<sub>845</sub>H<sub>1336</sub>O<sub>242</sub>N<sub>223</sub>S<sub>9</sub>**

**М.м.: 18798**

Продукується генетично модифікованою культурою *Escherichia coli* BL21(DE3)/pES3-7, що містить ген гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (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 викликає деяке збільшення кількості моноцитів.

Збільшення числа нейтрофільних гранулоцитів, їх функціональні особливості залежать від дози.

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

Хворі, що одержували препарат, рідше мають потребу в госпіталізації, перебувають менше часу в стаціонарі, потребують більш низьких доз антибіотиків у порівнянні з хворими, що одержували тільки цитотоксичну терапію.

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

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

Після закінчення 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 дозах, що рекомендуються, його концентрація в сироватці крові перевищує 10 нг/мл протягом 8-16 годин; об'єм розподілу в крові складає близько 150 мл/кг. Середнє значення періоду напіввиведення філграстиму із сироватки крові складає близько 3.5 години, а швидкість кліренсу складає біля 0.6 мл/хв. на 1 кг. Безперервна інфузія протягом 28 днів хворим, що видужують після аутологічної пересадки кісткового мозку, не супроводжувалася ознаками кумуляції і збільшення періоду напіввиведення препарату.

#### **Показання для застосування**

- Для скорочення тривалості і зниження частоти виникнення нейтропенії, в тому числі, що супроводжується фебрильною реакцією у хворих, що одержують хіміотерапію цитотоксичними засобами, при немієлоїдних злоякісних захворюваннях.
- Для скорочення тривалості нейтропенії і її клінічних наслідків у хворих, що одержували мієлоаблативну терапію з наступною трансплантацією кісткового мозку.
- Для мобілізації аутологічних клітин-попередників периферичної крові (КППК), у тому числі після мієлосупресивної терапії, для прискорення відновлення гемопоезу 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 важкою вродженою, періодичною або злоякісною нейтропенією (абсолютне число нейтрофільних гранулоцитів  $<500$  у  $1 \text{ мм}^3$ ) та з важкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі.

#### **Спосіб застосування та дози**

При проведенні цитотоксичної хіміотерапії за стандартними схемами препарат призначають 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 наступною трансплантацією кісткового мозку початкову дозу препарату філграстим 1 млн. МО (10 мкг) на 1 кг маси тіла на добу вводять внутрішньовенно крапельно протягом 30 хв, або шляхом беззупинної внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин, або підшкірно.

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

Філстим® вводять щодня доти, поки число нейтрофільних гранулоцитів не досягне очікуваних мінімальних, а потім і нормальних значень. Тривалість лікування може становити до 14 днів у залежності від типу доз і схеми цитотоксичної хіміотерапії.

На фоні проведеної цитотоксичної хіміотерапії набуто збільшення числа нейтрофільних гранулоцитів спостерігається звичайно через 1-2 дні після початку лікування Філстимом®. Однак для одержання стабільного терапевтичного ефекту необхідно продовжувати терапію доти, поки кількість нейтрофільних гранулоцитів не досягне очікуваного мінімуму, а згодом і нормальних значень. Не рекомендується відмінити препарат до досягнення необхідного мінімального значення кількості нейтрофільних гранулоцитів.

Після того, як пройде момент максимального зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, добову дозу слід відкоригувати з урахуванням динаміки їхньої кількості: якщо число нейтрофільних гранулоцитів перевищує 1000 у 1 мм<sup>3</sup> протягом 3 днів підряд, дозу препарату знижують до 0.5 млн. МО (5 мкг)/кг на добу; потім, якщо абсолютне число нейтрофільних гранулоцитів перевищує 1000 у 1 мм<sup>3</sup> також протягом 3 днів, препарат відмінюють. Якщо у процесі лікування абсолютне число нейтрофільних гранулоцитів знижується <1000 у 1 мм<sup>3</sup>, дозу препарату потрібно підвищити знову, відповідно до приведеної схеми.

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

При важкій хронічній або періодичній нейтропенії – по 0.5 млн. МО (5 мкг)/кг на добу підшкірно одноразово, або розподіляючи на декілька введень.

Хворим з важкою хронічною нейтропенією філграстим слід вводити щодня підшкірно доти, поки число нейтрофільних гранулоцитів не буде стабільно перевищувати 1500 у 1 мм<sup>3</sup>. Після досягнення терапевтичного ефекту визначають ефективну мінімальну підтримуючу дозу. Для підтримки необхідного числа нейтрофільних гранулоцитів потрібно тривале щоденне введення препарату. Через 1-2 тижні лікування початкову дозу можна подвоїти або наполовину знизити в залежності від реакції хворого на терапію. В подальшому кожні 1-2 тижні можна проводити індивідуальну корекцію дози для підтримки середнього числа нейтрофільних гранулоцитів у діапазоні 1500-10000 в 1 мм<sup>3</sup>. Для хворих з 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 ніж 24 години.

**Побічна дія.** У хворих, які одержують цитотоксичну хіміотерапію, лікування філграстимом часто супроводжується болем у кістках і м'язах, як правило слабо або помірно вираженим, іноді інтенсивним. У більшості випадків біль усувається прийомом анальгетиків. Рідше побічні ефекти проявляються розладом сечовипускання (головним чином, слабою чи помірною дизурією). Існують окремі повідомлення про зниження АТ, яке не потребує лікування.

Часто може спостерігатися зворотнє, дозозалежне, зазвичай слабо або помірно виражене, підвищення концентрації ЛДГ, ЛФ, рівня сечової кислоти і  $\gamma$ -глутамілтрансферази в крові.

Іноді у хворих, що одержували високодозову хіміотерапію з наступною аутологічною пересадкою кісткового мозку, відмічаються судинні порушення (наприклад, венооклюзивна хвороба і порушення водно-електролітного обміну). Не встановлений причинний зв'язок їх виникнення з застосуванням філграстиму. Описані рідкі випадки розвитку реакцій алергійного типу, причому близько половини з них були пов'язані з уведенням першої дози. Ці випадки частіше спостерігалися після внутрішньовенного застосування препарату. Іноді поновлення лікування супроводжувалося рецидивом симптомів алергії.

У пацієнтів з важкою формою хронічної нейтропенії описані побічні реакції, що виникають внаслідок застосування філграстиму причому в деяких з них частота цих реакцій згодом знижувалася.

Найбільш частими побічними реакціями є біль у кістках і генералізований кістково-м'язовий біль; інші побічні явища включають збільшення розмірів селезінки, що у невеликого числа хворих може прогресувати, а також тромбоцитопенію; описані випадки виникнення головного болю і діареї незабаром після початку лікування філграстимом. Є повідомлення

про анемію і носові кровотечі, що розвиваються тільки при тривалому застосуванні препарату.

Спостерігалось минуше і клінічно безсимптомне підвищення концентрації в сироватці крові сечової кислоти, ЛДГ і ЛФ, а також помірно-зворотнє зниження рівня глюкози в крові після їжі.

У хворих з важкою формою хронічної нейтропенії побічні ефекти, можливо обумовлені застосуванням філграстиму, відзначалися звичайно менш, ніж у 2 % пацієнтів, і проявлялися реакціями в місці ін'єкції, збільшенням розмірів печінки, болем у суглобах, випадінням волосся, остеопорозом і шкірною висипкою.

При тривалій терапії в 2 % пацієнтів з важкою хронічною нейтропенією спостерігався васкуліт шкіри, у дуже рідких випадках – протеїнурія і гематурія.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Важка вроджена нейтропенія (синдром Костмана) з цитогенетичними порушеннями.

**Особливі вказівки.** Г-КСФ сприяє росту мієлоїдних клітин *in vitro*. Аналогічний ефект *in vitro* може спостерігатися і у деяких немієлоїдних клітинах. Безпека й ефективність застосування філграстиму у хворих з мієлодисплазією, гострим і хронічним мієлолейкозом не встановлені. Через можливість потенціювання пухлинного росту застосовувати філграстим при злоякісних захворюваннях мієлоїдного характеру слід з обережністю. При будь-якому мієлопроліферативному захворюванні застосовувати філграстим слід з обережністю з огляду на можливий ризик розвитку лейкозу. Під час лікування філграстимом необхідно регулярно контролювати кількість лейкоцитів; якщо вона перевищить  $5000 \text{ у } 1 \text{ мм}^3$ , препарат слід негайно відмінити. Якщо препарат застосовують для мобілізації КППК, його відмінюють у тому випадку, коли число лейкоцитів перевищить  $10000 \text{ у } 1 \text{ мм}^3$ .

Особливої обережності слід дотримуватись при лікуванні хворих, які одержують високодозову хіміотерапію. Монотерапія філграстимом не запобігає тромбоцитопенії і анемії, спричиненій мієлосупресивною хіміотерапією, однак дозволяє застосовувати хіміопрепарати в більш високих дозах (у відповідності зі схемами) унаслідок чого хворий піддається високому ризику розвитку тромбоцитопенії і анемії. Рекомендується регулярно визначати кількість тромбоцитів і показник гематокриту. Особливу обережність слід проявити при застосуванні однокомпонентних або комбінованих хіміотерапевтичних схем, що здатні викликати тромбоцитопенію.

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

Особливу увагу слід приділяти діагностиці важких форм хронічної нейтропенії. Необхідно диференціювати їх від таких гематологічних захворювань, як гіпопластична анемія, мієлодисплазія і мієлолейкоз. Перед лікуванням показане проведення розгорнутого аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, а також дослідження морфологічного складу кісткового мозку і каріотипу.

У хворих з важкою формою вродженої нейтропенії (синдром Костмана), які одержували філграстим, у деяких випадках спостерігався розвиток мієлодиспластичного синдрому і лейкозу, однак їхній зв'язок з лікуванням філграстимом не встановлений. Якщо у хворих із синдромом Костмана виявляються цитогенетичні порушення, слід ретельно зіставити ризик і користь від продовження терапії філграстимом; при виявленні мієлодиспластичного синдрому або лейкозу препарат слід відмінити. У даний час не встановлено, чи призводить до розвитку лейкозу тривале лікування філграстимом хворих із синдромом Костмана, тому пацієнтам з цією патологією рекомендується регулярно (приблизно кожні 12 місяців) проводити морфологічне і цитогенетичне дослідження кісткового мозку.

Необхідно ретельно контролювати кількість тромбоцитів у периферичній крові, особливо протягом перших декількох тижнів лікуванням філграстимом. Якщо у хворого виявлена

тромбоцитопенія (число тромбоцитів стабільно нижче 100000 у 1 мм<sup>3</sup>), слід розглянути питання про тимчасову відміну препарату або зниження дози.

Спостерігаються також і інші зміни складу крові, що вимагають постійного контролю, у тому числі анемія і виникаюче збільшення числа незрілих мієлоїдних клітин.

Слід виключити таку причину виникаючої нейтропенії, як вірусні інфекції.

Збільшення розмірів селезінки є прямим наслідком лікування філграстимом, тому необхідно регулярно проводити пальпацію живота для визначення розмірів селезінки. При зниженні дози препарату збільшення розмірів селезінки сповільнювалося і не прогресувало. У невеликої кількості хворих виявляли гематурію і протеїнурію. Для контролю за ними слід регулярно проводити лабораторні дослідження сечі.

Безпека й ефективність застосування препарату у немовлят і хворих з аутоімунною нейтропенією не встановлені.

У хворих, яким у минулому проводили активну мієлосупресивну терапію, може не відбуватися достатня активація КППК до рекомендованого мінімального рівня ( $2 \times 10^6$  CD34-позитивних клітин/кг) або прискорення нормалізації числа тромбоцитів.

Деякі цитостатики виявляють особливу токсичність по відношенню до КППК і можуть негативно впливати на їх мобілізацію. Такі засоби, як мелфалан, кармустин (BCNU) і карбоплатин, якщо їх призначали протягом тривалого часу до спроби мобілізації КППК, можуть знижувати його ефективність. Однак, застосування мелфалана, карбоплатина чи кармустина в поєднанні з філграстимом виявилось ефективним при активації КППК.

Якщо планується трансплантація КППК, рекомендується проведення мобілізації стовбурних клітин на початку курсу лікування. Особливу увагу слід звернути на число клітин-попередників, активованих у таких хворих до застосування високодозової хіміотерапії. Якщо результати мобілізації відповідно до вищенаведених критеріїв недостатні, слід розглянути альтернативні методи лікування, які не потребують використання клітин-попередників. Оцінюючи число клітин-попередників, мобілізованих у хворих за допомогою філграстиму, слід приділити особливу увагу методу кількісного визначення. Результати поточного цитометричного дослідження числа CD34-позитивних клітин розрізняють у залежності від використовуваної методики, і потрібно з обережністю відноситись до рекомендацій, базованих на дослідженнях, проведених у різних лабораторіях.

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

Філграстим збільшує число нейтрофільних гранулоцитів шляхом впливу, насамперед, на їх клітини-попередники. Тому у хворих зі зниженим вмістом клітин-попередників (наприклад, тих, що отримали інтенсивну променеви чи хіміотерапію) ступінь підвищення числа нейтрофільних гранулоцитів може бути нижчою.

**Застосування в період вагітності і годування груддю.** Безпека застосування Філстиму<sup>®</sup> в період вагітності не встановлена, невідомо, чи проникає Філстим<sup>®</sup> у грудне молоко, тому застосовувати його в період годування груддю не рекомендується.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не встановлена безпека й ефективність введення Філстиму<sup>®</sup> в один день з мієлосупресивними цитотоксичними хіміопрепаратами. Через чутливість мієлоїдних клітин, які швидко діляться, до мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії, призначати Філстим<sup>®</sup> в інтервалі 24 годин до і після введення цих препаратів не рекомендується.

**Несумісність.** Не вивчалась.

**Передозування.** Симптоми передозування Філстиму<sup>®</sup> невідомі.

**Вплив на здатність керування автотранспортом.** Не досліджувався.

**Умови зберігання.** У захищеному від світла місці, при температурі від 2 до 8 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Пакування.** По 1,0 мл (15 млн. МО) (0,15 мг), або по 1,0 мл (30 млн. МО) (0,3 мг), або по 1,6 мл (48 млн. МО) (0,48 мг) у флаконі. По 1 флакону в картонній коробці.

По 1,0 мл (30 млн МО) (0,3 мг) або по 1,6 мл (48 млн МО) (0,48 мг) у шприці. По 1 шприцу в картонній коробці.

**Виробник.** ПрАТ «БІОФАРМА».

**Адреса:** Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9, тел. (044) 275-16-04, (044) 275-91-50, (044) 521-15-39.

У випадку побічної дії (ускладнення) після застосування МІБП необхідно направити термінове повідомлення до:

Управління лікарських засобів та медичної продукції МОЗ України (01021, м. Київ, вул. Грушевського, 7, тел: (044) 253-61-94);

Державного підприємства “Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України” (03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40 тел. (044) 393-75-86) та на адресу підприємства-виробника.

**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**

**C<sub>845</sub>H<sub>1336</sub>O<sub>242</sub>N<sub>223</sub>S<sub>9</sub>**

**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  $1 \text{ мм}^3$ ) 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 мм<sup>3</sup> 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 мм<sup>3</sup> также в течение 3 дней, препарат отменяют. Если в процессе лечения абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов снижается <1000 в 1 мм<sup>3</sup>, 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 мм<sup>3</sup>. 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 мм<sup>3</sup>. 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  $\gamma$ -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  $1 \text{ мм}^3$ , препарат следует немедленно отменить. Если препарат применяют для мобилизации КППК, его отменяют в том случае, когда число лейкоцитов превысит  $10000$  в  $1 \text{ мм}^3$ .

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  $1\text{ мм}^3$ ), 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 ( $2 \times 10^6$  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<sup>®</sup> 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.