МИНЗДРАВ РОССИИ
260522
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Лейцита®/(Leitsita)

Регистрационный номер: ЛСР-001783/08

Торговое наименование: Лейцита®

Международное непатентованное или группировочное наименование: филграстим

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав

Один флакон с 0,3 мл раствора для внутривенного и подкожного введения содержит:

Активное вещество: филграстим 75 мкг (7,5 млн. ЕД)

Вспомогательные вещества: натрия ацетат 37,4 мкг, уксусная кислота 152,6 мкг, сорбитол 15 мг, полисорбат-80 12 мкг, вода для инъекций до 0,3 мл.

Один флакон с 0,6 мл раствора для внутривенного и подкожного введения содержит:

Активное вещество: филграстим 150 мкг (15 млн. ЕД)

Вспомогательные вещества: натрия ацетат 74,8 мкг, уксусная кислота 305,2 мкг, сорбитол 30 мг, полисорбат-80 24 мкг, вода для инъекций до 0,6 мл.

Один флакон с 1,2 мл раствора для внутривенного и подкожного введения содержит:

Активное вещество: филграстим 300 мкг (30 млн. ЕД)

Вспомогательные вещества: натрия ацетат 149,6 мкг, уксусная кислота 610,4 мкг, сорбитол 60 мг, полисорбат-80 48 мкг, вода для инъекций до 1,2 мл.

Один флакон с 1,92 мл раствора для внутривенного и подкожного введения содержит:

Активное вещество: филграстим 480 мкг (48 млн. ЕД)

Вспомогательные вещества: натрия ацетат 239,36 мкг, уксусная кислота 976,64 мкг, сорбитол 96 мг, полисорбат-80 76,8 мкг, вода для инъекций до 1,92 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость, без запаха или со слабым специфическим запахом

Фармакотерапевтическая группа: лейкопоэза стимулятор

Код АТХ: L03AA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) представляет

144658

собой гликопротеин, регулирующий продукцию и высвобождение функциональных нейтрофилов из костного мозга. Препарат Лейцита® содержит рекомбинантный метионилированный человеческий Г-КСФ (филграстим), вызывающий значительное повышение числа нейтрофилов в периферической крови в течение 24 часов, сопровождающееся незначительным повышением количества моноцитов. У ряда пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) филграстим способен также индуцировать незначительное повышение количества циркулирующих эозинофилов и базофилов по сравнению с исходным уровнем; у некоторых из этих пациентов эозинофилия и базофилия может присутствовать до начала терапии. Повышение количества нейтрофилов является дозозависимым при применении препарата в рекомендуемых дозах. Нейтрофилы, продуцируемые в ответ на введение филграстима, характеризуются нормальной или повышенной функциональной активностью, что было продемонстрировано в тестах хемотаксической и фагоцитарной функции. После окончания терапии филграстимом количество циркулирующих нейтрофилов снижается на 50% в течение 1-2 дней и достигает нормального значения в течение 1-7 дней. Применение филграстима у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, приводит к значительному снижению частоты, степени тяжести и продолжительности нейтопении и фебрильной нейтропении. Терапия филграстимом значительно снижает продолжительность фебрильной нейтропении, использование антибиотиков и частоту госпитализации после индукционной химиотерапии по поводу острого миелолейкоза или миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга. Частота повышения температуры тела и документированных инфекций не снижалась в обеих ситуациях. Продолжительность периода повышения температуры тела не снижалась у пациентов, получавших миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга. Применение филграстима как самостоятельно, так и после химиотерапии, мобилизует гемопоэтические клетки-предшественники в периферическую кровь. Возможен забор мобилизованных таким образом аутологичных гемопоэтических клеток-предшественников из периферической крови (КПГ ПК) с последующей инфузией их после завершения высокодозной цитотоксической терапии вместо или в дополнение к трансплантации костного мозга. Инфузия КПК ПК ускоряет восстановление гемопоэза, снижает продолжительность периода риска развития геморрагических осложнений и необходимость переливания тромбоцитарной массы. У реципиентов аллогенных КПК ПК, мобилизованных филгастимом, отмечалось значительно более быстрое гематологическое восстановление, приводившее к значительному сокращению времени до восстановления количества тромбоцитов без соответствующей поддерживающей терапии, по сравнению с

аллогенной трансплантацией костного мозга. В проводимом в Европе ретроспективном исследовании оценивали использование Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга у пациентов с острыми лейкозами, в результате было зафиксировано повышение риска реакции «трансплантант против хозяина», летальности, связанной с трансплантацией (посттрансплантационная летальность), и общей летальности при применении Г-КСФ. В отдельном ретроспективном международном исследовании у пациентов с острыми и хроническими миелолейкозами не было продемонстрировано влияния подобной терапии на риск реакции «трансплантант против хозяина», посттрансплантационную летальность и общую летальность. Мета-анализ исследований при аллогенной трансплантации, в том числе девяти проспективных рандомизированных исследований, восьми ретроспективных исследований и одного исследования типа «случай-контроль», не выявил влияния данной терапии на риск острой и хронической реакции «трансплантант против хозяина» или ранней, связанной с терапией, летальности (табл.1).

Относительный риск (доверительный интервал (ДИ) 95 %) реакции «трансплантант против хозяина» и посттрансплантационная летальность при использовании Г-КСФ после трансплантации костного мозга:

Публикация	Период исследования	Номер	Острая реакция «трансплантант против хозяина» II-IVстепени	Хроническая реакция «трансплантант против хозяина»	Посттрансплантационная летальнсть
Мета-анализ (2003)	1986-2001[а]	1198	1,08 (0,87;1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейское ретроспективное исследование (2004)	1992-2002[б]	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международное ретроспективное исследование (2006)	1995-2000[б]	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95;1,67)

[а] – в анализ включены исследования, в рамках которых проводилась трансплантация костного мозга в течение данного периода; в ряде исследований применялся гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

[б] – в анализ включены пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга в течение данного периода.

Применение филграстима для мобилизации КПГ ПК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией КПГ ПК

У здоровых доноров применение препарата в дозе 10 мкг/кг/сут (подкожно) в течение последовательных 4-5 дней обеспечивало возможность забора ≥4 х 10^6 $CD34^+$ клеток/кг массы тела реципиента у большинства доноров после двух процедур лейкафереза.

Применение филграстима у пациентов (детей или взрослых) с ТХН приводило к стойкому

повышению абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови и снижению частоты инфекций и связанных с ними явлений. Применение филграстима у пациентов с ВИЧ-инфекцией поддерживало нормальное л нейтрофилов, что обеспечивало возможность проведения противовирусной и/или другой миелосупрессивной терапии в запланированных режимах дозирования. Данных о том, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией применение филграстима повышает репликацию ВИЧ, получено не было. Как и другие гемопоэтические факторы роста, Г-КСФ демонстрировал стимулирующее воздействие на клетки эндотелия человека *in vitro.*

Фармакокинетика

Клиренс филграстима после его подкожного и внутривенного введения, как было показано, описывается фармакокинетической моделью первого порядка. Период полувыведения филграстима из сыворотки крови составлял приблизительно 3,5 часа, скорость элиминации составляет приблизительно 0,6 мл/мин/кг. Длительная инфузия препарата Лейцита® в течение до 28 дней у пациентов, находящихся в периоде восстановления после аутологичной трансплантации костного мозга, не приводила к кумуляции препарата и характеризовалась сравнимыми значениями периода полувыведения. Имеется положительная линейная корреляция между дозой и концентрацией филграстима в сыворотке крови как при внутривенном, так и подкожном введении. После подкожного введения в рекомендуемых дозах концентрация препарата в сыворотке крови поддерживалась на уровне >10 нг/мл в течение 8-16 часов. Объем распределения препарата в крови составляет приблизительно 150 мл/кг.

Показания к применению

Взрослые и дети:

- нейтропения, фебрильная нейтропения у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных новообразований (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома) с целью снижения длительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении;
- нейтропения у пациентов, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, с повышенным риском развития продолжительной и тяжелой нейтропении, с целью снижения длительности нейтропении;
- мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК);
- мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК;

- тяжелая врожденная, циклическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов (АЧН) ≤0,5 х 10^9/л) у пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе с целью увеличения числа нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений;

- стойкая нейтропения (АЧН ≤1,0 х 10^9/л) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции с целью снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов коррекции нейтропении.

Противопоказания

Гиперчувствительность к филграстиму, пэгфилграстиму или к любому другому компоненту препарата.

Тяжелая врожденная нейтропения, свидетельствующая о развитии лейкоза либо признаков лейкозной трансформации.

Наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол).

Повышенная чувствительность к альбумину и компонентам крови в анамнезе в случаях добавления альбумина в растворы для внутривенных инфузий.

Филграстим не должен применяться с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов.

Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам:

-с серповидно-клеточной анемией;

- гетерозиготной формой гемоглобинопатии S;

- с заболеваниями костей (включая остеопороз);

- с острым вторичным миелолейкозом (ввиду ограниченных данных по безопасности и эффективности);

- получавшим высокодозную химиотерапию.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении филграстима у беременных ограничены или отсутствуют. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность препарата. У кроликов отмечалось повышение частоты случаев потери эмбриона при применении препарата в дозах, обеспечивавших значение экспозиции, во много раз превышавших таковые, создающиеся при клиническом применении, и вызывавших проявления токсичности у самок. В литературе имеются данные о возможности трансплацентарного проникновения филграстима у беременных. Применение филграстима

при беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Нет сведений о способности филграстима или его метаболитов экскретироваться в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Необходимо прекратить грудное вскармливание либо прекратить терапию препаратом Лейцита® на основании оценки потенциальной пользы грудного вскармливания для ребенка и потенциальной пользы терапии для матери.

Фертильность

Филграстим не оказывал влияния на репродуктивный потенциал и фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Лейцита® необходимо проводить только совместно со специалистами онкологического центра, имеющими опыт применения Г-КСФ и лечения гематологических нарушений, а также при наличии необходимого диагностического оборудования. Процедуры мобилизации и афереза должны выполняться совместно со специалистами онкогематологического центра, имеющими необходимый опыт в данной сфере, а также в условиях, позволяющих осуществить правильный мониторинг клеток-предшественников гемопоэза.

Цитотоксическая химиотерапия

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Лейцита® составляет 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг/сут. Первая доза препарата Лейцита® должна вводиться не ранее, чем через 24 часа после цитотоксической химиотерапии. В рандомизированных клинических исследованиях использовалось подкожное введение филграстима в дозе 230 мкг/м^2 в сутки (4,0-8,4 мкг/кг/сут). Ежедневные введения препарата Лейцита® необходимо продолжать до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум и не восстановится до нормальных значений. После проведения стандартной химиотерапии солидных опухолей, лимфом и лимфолейкозов ожидаемая длительность терапии до достижения указанного эффекта составляет до 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелоидного лейкоза длительность терапии может значительно увеличиваться (до 38 дней) в зависимости от вида, дозы и режима использовавшейся цитотоксической химиотерапии. У пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, преходящее повышение числа нейтрофилов обычно отмечается через 1-2 дня после начала терапии филграстимом. Однако для достижения стабильного терапевтического эффекта терапию препаратом Лейцита® не следует прекращать до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов

и восстановления показателя до нормальных значений. Преждевременная отмена терапии препаратом Лейцита® до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов не рекомендуется.

Способ введения

Препарат Лейцита® может вводиться в виде подкожной инъекции или внутривенной инфузии (после разведения 5 % раствором декстрозы (глюкозы), в течение 30 мин). (см. «Особые инструкции по применению и обращению»). В большинстве случаев предпочтительно подкожное введение препарата. В рамках исследования однократного введения были получены доказательства того, что внутривенное введение препарата может укорачивать длительность его эффекта. Клиническая значимость этих данных применительно к многократному введению препарата неясна. Выбор способа введения препарат зависит от индивидуальных клинических обстоятельств.

Пациенты, получавшие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата Лейцита® составляет 1,0 млн ЕД (10 мкг)/кг/сут. Первая доза препарата Лейцита® должна вводиться не ранее, чем через 24 ч после цитотоксической терапии и не ранее, чем через 24 ч после инфузии костного мозга. После истечения периода минимального числа нейтрофилов суточная доза препарата Лейцита® титруется в соответствии с ответом нейтрофилов следующим образом:

Абсолютное число нейтрофилов	Коррекция дозы препарата Лейцита®
>1,0 x10^9/л в течение 3 последовательных дней	Снизить дозу препарата Лейцита® до 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг/сут
Если АЧН остается на уровне >1,0 x10^9/л в течение 3 последовательных дней	Отменить терапию препаратом Лейцита®
При снижении АЧН <1,0 x10^9/л в течение периода терапии доза препарата Лейцита® должна быть вновь увеличена в соответствии с приведенными выше этапами	

Способ введения

Препарат Лейцита® может вводиться посредством внутривенной инфузии длительностью 30 мин или 24 ч либо посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 ч. Препарат Лейцита® необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы) (см. «особые инструкции по применению и обращению»).

Мобилизация КПГ ПК у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Лейцита® для мобилизации КПГ ПК при применении в виде монотерапии составляет 1,0 млн ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 5-7 последовательных дней. Сроки проведения лейкафереза: одной или двух процедур лейкафереза в 5-й или 6-й дни обычно достаточно. В других условиях может потребоваться дополнительных процедур лейкафереза. Терапию препаратом Лейцита® необходимо продолжать до последней процедуры лейкафереза.

Рекомендуемая доза препарата Лейцита® для мобилизации КПГ ПК после миелосуппрессивной химиотерапии составляет 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг/сут, начиная с первого дня после завершения химиотерапии и до истечения ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов, а также восстановления показателя до нормальных значений.

Лейкаферез следует в течение периода, когда значения АЧН находятся в диапазоне от <0,5 x 10^9/л до >5,0 x 10^9/л. Для пациентов, не получавших интенсивной химиотерапии, часто достаточно одной процедуры лейкафереза. В других ситуациях рекомендуется проведение дополнительных процедур лейкафереза.

Способ введения

Применение препарата Лейцита® для мобилизации КПГ ПК при монотерапии: препарат Лейцита® может вводиться посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 часов или посредством подкожной инъекции. Для инфузионного введения препарат Лейцита® необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (глюкозы) (см. «Особые инструкции по применению и обращению»).

Применение препарата Лейцита® для мобилизации КПГ ПК после миелосупрессивной химиотерапии: препарат Лейцита® должен вводиться посредством подкожной инъекции.

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК

Режим дозирования

Для мобилизации КПГ ПК у здоровых доноров препарат Лейцита® должен вводиться в дозе 1,0 млн ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 4 - 5 последовательных дней. Лейкаферез должен быть начат на пятый день и продолжаться до шестого дня, при необходимости, до забора 4x10^6 CD 34^+ клеток/кг массы тела реципиента.

Способ введения

Препарат Лейцита® должен вводиться посредством подкожной инъекции.

Пациенты с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией

Режим дозирования

Врожденная нейтропения: рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 млн ЕД (12 мкг)/кг/сут и вводится одномоментно либо разделяется на несколько введений.

Идиопатическая или циклическая нейтропения: рекомендуемая начальная доза составляет

0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг/сут и вводится одномоментно либо разделяется на несколько введений.

Коррекция дозы: препарат Лейцита® должен вводиться ежедневно, подкожно, до достижения и возможности поддержания нейтрофилов на уровне >1,5 х 10^9/л.

После достижения ответа подбирается минимальная эффективная доза, обеспечивающая его поддержание. Длительная ежедневная терапия необходима для поддержания числа нейтрофилов на адекватном уровне. После 1-2 недель терапии начальная доза может быть увеличена или уменьшена в 2 раза в зависимости от ответа пациента. В дальнейшем доза может корректироваться индивидуально каждые 1-2 недели для поддержания среднего числа нейтрофилов в диапазоне от 1,5 х 10^9/л до 10 х 10^9/л. Режимы, предусматривающие более быстрое увеличение дозы, могут рассматриваться у пациентов с тяжелыми инфекциями. В клинических исследованиях у 97 % ответивших пациентов полный ответ отмечался при применении препарата в дозах ≤24 мкг/кг/сут. Безопасность длительной терапии препаратом Лейцита® в дозах выше 24 мкг/кг/сут у пациентов с ТХН не установлена.

Способ введения

Препарат Лейцита® должен вводиться подкожно.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

Режим дозирования

С целью купирования нейтропении: рекомендуемая начальная доза препарата Лейцита® составляет 0,1 млн ЕД (1 мкг)/кг/сут с последующим постепенным повышением до максимум 0,4 млн ЕД (4 мкг)\кг/сут до достижения и поддерживания нормального числа нейтрофилов (АЧН >2,0 х 10^9/л). В клинических исследованиях у >90 % пациентов отмечался ответ при применении препарата в указанных дозах, что позволяло корректировать нейтропению в течение 2 дней (медиана). У небольшого количества пациентов (<10 %) требовалось применение препарата в дозах до 1,0 млн ЕД (10 мкг)/кг/сут для коррекции нейтропении.

Для поддержания нормального числа нейтрофилов: после коррекции нейтропении необходимо определение минимальной эффективной дозы, необходимой для поддержания нормального числа нейтрофилов. В качестве начальной коррекции дозы рекомендуется доза 30 млн ЕД (300 мкг) в сутки, вводимая через день. Может потребоваться дополнительная коррекция дозы в зависимости от значений АЧН у пациента для поддержания числа нейтрофилов на уровне >2,0 х 10^9/л. В клинических исследованиях было необходимо введение препарата в дозе 30 млн ЕД (300 мкг) в сутки 1-7 раз в неделю для поддержания значений АЧН на уровне >2,0 х 10^9/л при медиане частоты введения

препарата, составившей 3 раза в неделю. Длительная терапия может потребоваться для поддержания значений на уровне АЧН >2,0 х 10^9/л.

Способ введения

Коррекция нейтропении или поддержание числа нейтрофилов на нормальном уровне: препарат Лейцита® должен вводиться посредством подкожных инъекций.

Дозирование в особых случаях

Пожилой возраст

В клинические исследования филграстима было включено небольшое количество пациентов пожилого возраста, однако специальных исследований в данной возрастной группе не проводилось, и поэтому невозможно дать конкретные рекомендации по дозированию препарата у данной популяции.

Нарушение функции почек

В исследованиях филгастима у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или печени было показано, что препарат характеризуется сходными фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями с теми, которые отмечаются у пациентов с нормальными соответствующими показателями. Коррекции дозы у этих пациентов не требуется.

Дети с ТХН и злокачественными опухолями

В программе исследования ТХН 65 % пациентов были младше 18 лет. Эффективность терапии в этой возрастной группе, которую преимущественно составили пациенты с врожденной нейтропенией, была очевидна. Различия в отношении безопасности при применении препарата у детей, страдавших ТХН, не зафиксировано. Результаты клинических исследований филграстима у детей показали, что его безопасность и эффективность аналогичны как у взрослых, так и детей, получающих цитотоксическую химиотерапию. Рекомендации по дозированию препарата у детей аналогичны таковым у взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Особые инструкции по применению и обращению

При необходимости препарат Лейцита® может быть разведен 5 % раствором декстрозы (глюкозы). Ни при каких обстоятельствах не рекомендуется разведение до конечной концентрации менее 0,2 млн ЕД (2 мкг)/мл. Перед применением проводят визуальный осмотр раствора. Допускается применение только прозрачных растворов, не содержащих видимых частиц. Для пациентов, получающих филграстим, разведенный до концентрации менее 1,5 млн ЕД (15 мкг)/мл, необходимо добавить человеческий сывороточный альбумин до конечной концентрации 2 мг/мл.

Пример: в конечный объем инъекции 20 мл, содержащий общую дозу филграстима менее

30 млн ЕД (300 мкг), необходимо добавить 0,2 мл 20 % раствора человеческого альбумина (Евр.Ф.).

Препарат Лейцита® не содержит консервантов. Учитывая возможный риск микробной контаминации, флаконы с препаратом Лейцита® предназначены только для однократного применения. Разведенный 5 % раствором декстрозы (глюкозы) препарат Лейцита® совместим со стеклом и рядом пластмасс, в том числе поливинилхлоридом, полиолефином (сополимером полипропилена и полиэтилена) и полипропиленом.

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Обзор профиля безопасности

Наиболее серьезные нежелательные явления, которые могут отмечаться в процессе терапии препаратом Лейцита®, являются: анафилактическая реакция, серьезные нежелательные явления со стороны легких, в том числе интерстициальная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Синдром повышенной проницаемости капилляров, тяжелая спленомегалия или разрыв селезенки, трансформация в миелодиспластический синдром или лейкоз у пациентов с ТХН, реакция «трансплантат против хозяина» у пациентов, получавших аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию клеток-предшественников периферической крови, и серповидно-клеточный криз у пациентов с серповидно-клеточной анемией.

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными явлениями являются: пирексия, скелетно-мышечная боль, которая включает боль в костях, боль в спине, артралгию, миалгию, боль в конечности, скелетно-мышечную боль, скелетно-мышечную боль в грудной клетке, боль в шее, анемия, рвота и тошнота. В клинических исследованиях у пациентов со злокачественными новообразованиями скелетно-мышечная боль имела легкую или среднюю степень тяжести у 10 % пациентов и была тяжелой у 3 % пациентов.

Табличный перечень нежелательных реакций

Перечисленные нежелательные реакции зарегистрированы в рамках клинических исследований и фигурировали в спонтанных сообщениях. В рамках каждой категории частоты встречаемости нежелательные явления перечислены в порядке убывания степени серьезности.

Класс систем органов MedDRA	Нежелательные реакции				
	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 - <1/10)	Нечасто (≥1/1000 - <1/100)	Редко (≥1/10000 - <1/1000)	Очень редко (<1/10000)
1	2	3	4	5	6

1	2	3	4	5	6
Инфекции и инвазии		Сепсис, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, анемия[e]	Спленомегалия[e], снижение гемоглобина	Лейкоцитоз[a]	Разрыв селезенки[a], серповидно-клеточный криз	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, гиперчувствительность к препарату[a], реакция «трансплантант против хозяина»[b]		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита[e], повышение активности лактатдегидрогеназы в крови	Гиперурикемия, повышение концентрации мочевой кислоты в крови	Снижение концентрации глюкозы в крови, псевдоподагра[a] (пирофосфатный хондрокальциноз), нарушение жидкостного баланса	
Нарушения психики		Бессонница			
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль[a]	Головокружение, гипестезия, парестезия			
Нарушения со стороны сосудов		Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	Вено-окклюзионная болезнь[d]	Синдром повышенной проницаемости капилляров[a], аортит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кровохарканье. одышка, кашель[a], боль в ротоглотке[a,e], носовое кровотечение	Острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность[a], отек легких[a], легочное кровотечение, интерстициальная болезнь легких[a], инфильтрация легкого[a], гипоксия		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея[a,e], рвота[a,e], тошнота[a]	Боли в полости рта, запор[e]			
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		Гепатомегалия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Повышение активности аспартатаминотрасферазы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы		
Нарушения со стороны кожных покровов	Алопеция[a]	Кожные высыпания[a], эритема	Кожные высыпания макулопапулезные	Кожный васкулит[a], синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)	

1	2	3	4	5	6
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Скелетно-мышечная боль[c]	Мышечные спазмы	Остеопороз	Снижение минеральной плотности кости, обострение ревматоидного артрита	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия. гематурия	Протеинурия	Гломерулонефрит, патологические изменения состава мочи	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Утомляемость[a], воспаление слизистых[a], пирексия	Боль в грудной клетке[a], боль[a], астения[a], недомогание[e], периферические отеки[e]	Реакция в месте введения		
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Трансфузионная реакция[e]			

[a] См. «Описание отдельных нежелательных реакций»

[b] Отмечались случаи реакций «трансплантат против хозяина» и летальные исходы у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга (см. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

[c] В том числе боли в спине. Боли в костях, артралгия, миалгия, боли в конечности, скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, боль в шее.

[d] Данные случаи отмечались в процессе пострегистрационного применения препарата у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга и мобилизацию КПГ ПК

[e] Нежелательные явления, отмечавшиеся с более высокой частотой у пациентов, получавших филграстим, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и ассоциировавшиеся с остаточными явлениями злокачественного новообразования или эффектами цитотоксической химиотерапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, кожные высыпания, крапивница, ангионевротический отек, одышка и артериальная гипотензия, отмечались в начальном или последующем периоде терапии в клинических исследованиях и пострегистрационном опыте применения. В целом, данные случаи чаще регистрировались после внутривенного введения филграстима. В некоторых случаях симптомы рецидивировали при повторном введении филграстима, что свидетельствует о причинно-следственной связи. Необходима полная отмена терапии филграстимом без последующего возобновления его применения у пациентов, у которых отмечались серьезные аллергические реакции.

Нежелательные явления со стороны легких

В клинических исследованиях и в пострегистрационном опыте применения отмечались нежелательные явления со стороны легких, в том числе интерстициальная болезнь легких, отек легких и инфильтраты легкого, которые в некоторых случаях приводили к дыхательной недостаточности или ОРДС, в том числе с летальных исходом (см. «Особые указания»).

Спленомегалия и разрыв селезенки

После введения филграстима регистрировались случаи спленомегалии и разрыва селезенки. В некоторых случаях разрыв селезенки приводил к летальному исходу (см. «Особые указания»).

Синдром повышенной проницаемости капилляров

При применении Г-КСФ отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров. Это осложнение обычно регистрировалось у пациентов с распространенными злокачественными опухолями, сепсисом, получавших большое количество химиопрепаратов или аферез (см. «Особые указания»).

Кожный васкулит

У пациентов, получавших филграстим, регистрировались случаи кожного васкулита. Механизм этого васкулита у пациентов, получавших филграстим, неизвестен. При длительной терапии кожный васкулит отмечался у 2 % пациентов с ТХН.

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз (повышение количества лейкоцитов >50 х 10^9 л) отмечался у 41 % здоровых доноров, а транзиторная тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов <100 х 10^9 л) после терапии филграстимом и лейкафереза – у 35 % доноров (см. «Особые указания»).

Синдром Свита

Случаи синдрома Свита (острого фебрильного нейтрофильного дерматоза) отмечались у пациентов, получавших филграстим.

Псевдоподагра (пирофосфатный хондрокальциноз)

Случаи псевдоподагры (пирофосфатного хондрокальциноза) отмечались у пациентов со злокачественными опухолями, получавших филграстим.

Реакция «трансплантат против хозяина»

Отмечались случаи реакции «трансплантат против хозяина» и летальные исходы у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга (см. «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

Дети

Данные клинических исследований у детей свидетельствуют о том, что безопасность и эффективность филграстима у взрослых и детей, получающих цитотоксическую химиотерапию, аналогичны, что свидетельствует об отсутствии связанных с возрастом различий в параметрах фармакокинетики филграстима. Стабильно отмечавшимся нежелательным явлением была скелетно-мышечная боль, характеристики которой не отмечались от таковых во взрослой популяции. Для дальнейшей оценки применения препарата Лейцита® у детей данных недостаточно.

Другие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Различий в безопасности или эффективности у пациентов в возрасте старше 65 лет по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами (в возрасте >18 лет), получавшими цитотоксическую химиотерапию, не отмечалось; при клиническом применении препарата также не зафиксировано различий ответа между пожилыми и более молодыми взрослыми пациентами. Данных для оценки применения препарата Лейцита® у пожилых пациентов по другим зарегистрированным показаниям недостаточно.

Дети, страдающие ТХН

У детей, страдавших ТХН и получавших длительную терапию препаратом Лейцита®, отмечались случаи снижения минеральной плотности костной ткани и остеопороза.

Передозировка

Последствия передозировки филграстимом не установлены. Прекращение применения препарата Лейцита® приводило к снижению числа циркулирующих нейтрофилов на 50 % через 1 - 2 дня после отмены терапии препаратом, которое возвращалось к норме через 1 – 7 дней.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Безопасность и эффективность препарата Лейцита® при применении в один и тот же день с миелосупрессивной цитотоксической химиотерапией подробно не изучены. Ввиду чувствительности быстроделящихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии не рекомендуется вводить препарат Лейцита® в период, начинающийся за 24 часа до химиотерапии и заканчивающийся через 24 ч после нее. Предварительные результаты применения препарата Лейцита® в комбинации с 5-фторурацилом у небольшой группы пациентов показывают, что в этом случае тяжесть нейтропении может увеличиваться. Возможно взаимодействие других гемопоэтических факторов роста и цитокинов в клинических исследованиях не изучено. Поскольку препараты лития стимулируют высвобождение нейтрофилов, они, вероятно, способны потенцировать эффект препарата Лейцита®. Хотя это взаимодействие формально не исследовалось, доказательства того. что оно может быть неблагоприятным, отсутствуют.

Вследствие фармацевтической несовместимости препарат Лейцита® нельзя смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида.

Особые указания

Особые указания и меры предосторожности для всех показаний

Гиперчувствительность

У пациентов, получавших терапию препаратом филгарстимом впервые или повторно,

регистрировали реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические реакции. У пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью необходимо отменить терапию филграстимом без последующего возобновления терапии. Не допускается введение филгарстима пациентам, имеющим в анамнезе реакции гиперчувствительности на филграстим и пэгфилграстим.

Нежелательные эффекты со стороны легких

При применении Г-КСФ регистрировались нежелательные эффекты со стороны легких, в частности, интерстициальная болезнь легких. Более высокий риск может отмечаться у пациентов, имеющих в недавнем анамнезе инфильтраты легких или пневмонию. Появление нарушений со стороны легких, в частности кашля, повышения температуры тела и одышки в сочетании с рентгенологическими признаками инфильтратов легких и ухудшением функции легких могут являться ранними признаками ОРДС. При этом необходимо отменить терапию филграстимом и начать соответствующую терапию.

Гломелуронефрит

Случаи гломелуронефрита отмечались у пациентов, получавших филграстим и пэгфилграстим. Обычно гломерулонефрит разрешался после снижения дозы или отмены терапии филграстимом и пэгфилграстимом. Рекомендуется мониторинг показателей мочи.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

При применении Г-КСФ отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров, который при несвоевременном назначении терапии может угрожать жизни и характеризуется развитием артериальной гипотензии, гипоальбуминемии, отеков и гемоконцентрации. Необходим тщательный мониторинг пациентов при развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров; данные пациенты должны получать стандартную симптоматическую терапию, которая может включать интенсивную терапию (см. раздел «Побочное действие»).

Спленомегалия и разрыв селезенки

У пациентов и здоровых доноров после введения филграстима отмечались случаи обычно бессимптомной спленомегалии и разрыва селезенки. В ряде случаев разрыв селезенки сопровождался летальным исходом. В связи с этим необходим тщательный контроль размеров селезенки (например, путем клинического или ультразвукового исследования). При появлении боли в левых верхних отделах живота или плече у доноров и/или пациентов необходимо рассмотреть возможность разрыва селезенки. Было показано, что снижение дозы филграстима замедляло или останавливало прогрессирование увеличения селезенки при тяжелой хронической нейтропении, а 3 % пациентов потребовалась спленоэктомия.

Рост злокачественных клеток

Г-КСФ способен стимулировать рост миелоидных клеток *in vitro*, аналогичные эффекты могут отмечаться в отношении ряда немиелоидных клеток *in vitro.*

Миелодиспластический синдром или хронический миелолейкоз

Безопасность и эффективность применения филграстима у пациентов с миелодиспластическим синдромом или хроническим миелолейкозом не установлены. Филграстим не показан при указанных состояниях. Следует соблюдать особую осторожность в дифференциальной диагностике бластной трансформации хронического миелолейкоза от острого миелолейкоза.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

С учетом ограниченных данных по безопасности и эффективности филграстима при вторичных ОМЛ, препарат Лейцита® должен применяться в этой ситуации с осторожностью. Безопасность и эффективность применения филграстима *de novo* у пациентов с ОМЛ в возрасте <55 лет с благоприятной цитогенетикой (t(8;21), t(15;17) и inv(16)) не установлены.

Тромбоцитопения

Случаи тромбоцитопении отмечались у пациентов, получавших терапию филграстимом. Необходим тщательный мониторинг количества тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель терапии филграстимом. Следует рассмотреть вопрос о временной отмене или снижении дозы филграстима у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией, у которых отмечается развитие тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов <100 х 10^9/л).

Лейкоцитоз

У менее 5 % пациентов со злокачественными опухолями, получавшими терапию филграстимом в дозах выше 0,3 млн ЕД/кг/сут (3 мкг/кг/сут), отмечалось повышение количества лейкоцитов ≥100 х 10^9/л. При этом не регистрировали нежелательных эффектов, которые могли быть напрямую связаны с лейкоцитозом такой выраженности. Однако, учитывая потенциальные риски тяжелого лейкоцитоза, необходим регулярный контроль количества лейкоцитов в процессе терапии филграстимом. При повышении количества лейкоцитов более 50 х 10^9/л после ожидаемого периода минимального их снижения, необходимо немедленно отменить терапию филграстимом. При применении с целью мобилизации КПГ ПК необходимо отменить терапию филграстимом либо снизить его дозу при повышении количества лейкоцитов >70 х 10^9/л.

Иммуногенность

При применении всех терапевтических белков имеется риск иммуногенности. Частота продукции антител к филграстиму обычно низкая. Продукция связывающих антител

ожидается при применении всех биологических препаратов, однако данный феномен не ассоциировался с нейтрализующей активностью.

Аортит

После введения Г-КСФ здоровым добровольцам и пациентам со злокачественными новообразованиями регистрировали случаи аортита. Проявления данного состояния включали повышение температуры тела, боли в животе, недомогание, боль в спине и повышение уровня воспалительных маркеров (в частности, С-реактивного белка и количества лейкоцитов). В большинстве случаев аортит диагностировался по данным КТ и обычно разрешался после отмены терапии Г-КСФ (см. раздел «Побочное действие»).

Особые указания и меры предосторожности, ассоциированные с сопутствующей патологией

Особые указания при гетерозиготной форме гемоглобинопатии S и серповидно-клеточной анемии

При применении филграстима у пациентов с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидно-клеточной анемией отмечались случаи серповидно-клеточных кризов, в некоторых случаях фатальные. Необходимо соблюдать осторожность при назначении филграстима пациентам с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидно-клеточной анемией.

Остеопороз

Пациентам с остеопорозом, получающим длительную терапию филграстимом в течение более 6 месяцев, может быть показан мониторинг минеральной плотности костной ткани.

Особые указания для пациентов со злокачественными образованиями

Филграстим не должен применяться с целью повышения дозы цитотоксической химиотерапии по сравнению с установленными режимами дозирования.

Риски, ассоциированные с повышением дозы химиотерапии

Следует соблюдать особую осторожность при проведении высокодозной химиотерапии, поскольку не было продемонстрировано улучшения исходов злокачественных опухолей в данной ситуации, а повышение дозы химиотерапии может приводить к усилению ее токсичности, в том числе со стороны сердца, легких, нервной системы и кожи (см. инструкции по медицинскому применению применяемых химиопрепаратов).

Влияние химиотерапии на эритроциты и тромбоциты

Монотерапия филграстимом не оказывает влияния на выраженность тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. Вследствие возможности получения более высоких доз химиопрепаратов (в частности, стандартных режимов в полной дозе) пациенты могут находиться в группе повышенного риска развития

тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярный мониторинг количества тромбоцитов и гематокрита. Следует соблюдать особую осторожность при моно- или комбинированной химиотерапии, которая, как известно, способна вызывать тяжелую тромбоцитопению. Было показано, что применение филграстима с целью мобилизации КПГ ПК снижает глубину и длительность тромбоцитопении после миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапии.

Прочие особые указания

Действие филграстима у пациентов со значительным снижением резерва миелоидных клеток-предшественников не исследовалось. При реализации терапевтического эффекта, заключающегося в повышении числа нейтрофилов, филграстим преимущественно воздействует на предшественников нейтрофилов. Вследствие этого пациентов со сниженным резервом клеток-предшественников нейтрофилов (в частности, получавших интенсивную лучевую или химиотерапию, а также наличием опухолевой инфильтрации костного мозга), ответ на терапию филграстимом может быть уменьшен. Нарушение со стороны сосудистой системы, в том числе веноокклюзионные состояния и расстройства водного баланса, отмечались в некоторых случаях у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией. Также отмечались случаи развития реакций «трансплантат против хозяина» и летальных исходов у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»).

Повышение гемопоэтической активности костного мозга в ответ на терапию факторами роста ассоциировалось с транзиторными патологическими изменениями остеосцинтиграфии. Это необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов данного лучевого исследования.

Особые указания для пациентов, которым проводится мобилизация КПГ ПК

Мобилизация

К настоящему времени не проводились проспективные рандомизированные сравнительные исследования двух рекомендуемых методов мобилизации (применение филграстма в монотерапии или в комбинации с миелосупрессивной химитерапией) в рамках одной и той же популяции пациентов. Вариабельность индивидуальных характеристик пациентов и лабораторных анализов $CD34^+$ клеток затрудняет выполнение прямых сравнений данных различных исследований, поэтому трудно рекомендовать оптимальный метод мобилизации, а его выбор должен соотноситься с целями терапии у конкретного пациента.

Предшествующая терапия цитотоксическими средствами

Пациенты, получавшие ранее интенсивную миелосупрессивную терапию, могут

демонстрировать недостаточную мобилизацию КПГ ПК для достижения минимального рекомендуемого количества клеток (≥2,0 x 10^6 $CD34^+$ клеток/кг) либо ускорения восстановления тромбоцитов. Ряд цитотоксических препаратов характеризуется выраженной токсичностью в отношении клеток-предшественников гемопоэза и может оказывать негативное влияние на мобилизацию данных клеток. Ряд препаратов, в частности, мелфалан, кармустин и карбоплатин, применяемые в течение длительного периода времени до попытки мобилизации клеток-предшественников, могут снижать количество забираемых клеток. Однако было показано, что введение мелфалана, карбоплатина или кармустина в комбинации с филграстимом эффективно при мобилизации клеток-предшественников. При планировании трансплантации КПГ ПК рекомендуется планировать процедуру мобилизации стволовых клеток на ранних этапах курса лечения пациента. Особое внимание следует уделить количеству клеток-предшественников, мобилизованных у таких пациентов до начала высокодозной терапии.

В случае недостаточного забора клеток-предшественников в соответствии с приведенными выше критериями, следует рассмотреть возможность назначения альтернативных форм терапии, не требующих использования клеток-предшественников.

Оценка количества забранных клеток-предшественников

При оценке количества клеток-предшественников, забранных у пациентов, получавших терапию филграстимом, следует уделять особое внимание методу их количественной оценки. Результаты проточной цитометрии $CD34^+$ клеток могут варьировать в зависимости от используемой методики, и рекомендации, касающиеся количества клеток, основанные на оценках, выполненных в других лабораториях, необходимо интерпретировать с осторожностью. Статистический анализ зависимости количества реинфузированных $CD34^+$ клеток и скорости восстановления количества тромбоцитов после высокодозной химиотерапии продемонстрировал наличие сложной, но непрерывной зависимости. Рекомендация по минимальному забираемому количеству $CD34^+$ клеток, которое должно составлять ≥ 2,0 x 10^6 клеток/кг, основана на опубликованном опыте, приведшем к адекватному гематологическому восстановлению. Забор большего количества клеток, как представляется, коррелирует с более быстрым восстановлением, в то время я как меньшего количества – с более медленным восстановлением.

Особые указания для здоровых доноров, проходящих процедуру мобилизации КПГ ПК

Мобилизация КПГ ПК не имеет клинических преимуществ для здоровых доноров и должна рассматриваться только в целях проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток. Возможность мобилизации КПГ ПК должна рассматриваться только у доноров, соответствующих клиническим и лабораторным критериям отбора для донорства

стволовых клеток, уделяя особое внимание гематологическим показателям и наличию инфекционных заболеваний. Безопасность и эффективность применения препарата филграстима не оценивалась у здоровых доноров в возрасте <16 лет или >60 лет. Транзиторная тромбоцитопения (со снижением количества тромбоцитов <100 х 10^9/л) после введения филграстима и лейкафереза отмечалась у 35 % исследованных пациентов. Из них два случая снижения количества тромбоцитов <50 х 10^9/л, как было зафиксировано, были связаны с процедурой лейкафереза. При необходимости выполнения нескольких процедур лейкафереза следует уделять особое внимание донорам, у которых количество тромбоцитов составляет <100 х 10^9/л до лейкафереза; процедура афереза не выполняется, если количество тромбоцитов составляет <75 х 10^9/л. Кроме того, лейкаферез не должен выполняться донорам, получающим антикоагулянтную терапию или страдающим известными нарушениями гемостаза. Доноры, получающие Г-КСФ с целью мобилизации КПГ ПК, должны наблюдаться до нормализации гематологических показателей. У здоровых доноров после введения Г-КСФ отмечались транзиторные цитогенетические изменения. Клиническое значение этих данных неизвестно. Тем не менее, нельзя исключить риск стимулирования злокачественного миелоидного клона. В центре афереза рекомендуется вести систематический учет и отслеживание доноров стволовых клеток на протяжении не менее 10 лет с целью мониторинга долгосрочной безопасности.

Особые указания для реципиентов аллогенных КПГ ПК, полученных с помощью препарата Лейцита®

Современные данные свидетельствуют о том, что иммунологические взаимодействия между аллогенным трансплантатом КПГ ПК и реципиентом могут ассоциироваться с повышением риска острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» по сравнению с трансплантацией костного мозга.

Особые указания для пациентов с ТХН

Филграстим не должен применяться у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией, у которых отмечается развитие лейкоза либо признаков лейкозной трансформации.

Мониторинг показателей периферической крови

Возможно развитие других изменений клеточного состава крови, в том числе анемии и транзиторного повышения миелоидных клеток-предшественников, которые требуют тщательного контроля.

Трансформация в лейкоз или миелодиспластический синдром

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с ТХН, что обусловлено необходимостью дифференцировать данное состояние от других нарушений кроветворения, в частности, апластической анемии, миелодисплазии и

миелолейкоза, с началом терапии необходимо выполнить развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, оценку морфологических характеристик костного мозга и кариотип.

У небольшого числа (около 3 %) пациентов с ТХН, получавших филграстим в клинических исследованиях, наблюдался миелодиспластический синдром (МДС) или лейкоз. Эти данные были получены у пациентов с врожденной нейтропенией. МДС и лейкозы являются естественным осложнением данного патологического состояния, и их связь с применением филграстима неясна. Приблизительно у 12 % пациентов, у которых отмечались нормальные результаты цитогенетического исследования на момент исходной оценки, впоследствии при рутинном контрольном исследовании были выявлены патологические изменения, в частности, моносомия по седьмой хромосоме. В настоящее время неизвестно, предрасполагает ли длительная терапия пациентов с ТХН к развитию цитогенетических патологических изменений, МДС или лейкозной трансформации. Рекомендуется регулярное выполнение морфологических и цитогенетических исследований костного мозга у данных пациентов (приблизительно каждые 12 месяцев).

Прочие особые указания

Необходимо исключить причины транзиторной нейтропении, в частности, вирусные инфекции. Часто отмечается гематурия, у небольшого количества пациентов – протеинурия. Для контроля указанных нарушений необходимы регулярные анализы мочи. Безопасность и эффективность применения препарата у новорожденных и пациентов с аутоиммунной нейтропенией не установлены.

Особые указания для пациентов с ВИЧ-инфекцией

Мониторинг показателей периферической крови

Необходим тщательный мониторинг АЧН, особенно в течение первых нескольких недель терапии филграстимом. У ряда пациентов может отмечаться очень быстрый ответ со значительным повышением числа нейтрофилов после введения первой дозы филграстима. Рекомендуется ежедневная оценка АЧН в течение первых 2-3 дней терапии филграстимом. Затем оценку АЧН рекомендуется проводить не менее 2-х раз в неделю в течение первых 2-х недель, и 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели – в процессе поддерживающей терапии. В процессе интермиттирущей терапии филграстимом в дозе 30 млн. ЕД (300 мкг) в сутки могут регистрироваться широкие колебания значений АЧН в отдельных временных точках. Для определения минимального значения АЧН у пациентов рекомендуется забор образцов крови для измерения АЧН непосредственно перед введением каждой запланированной дозы препарата Лейцита®.

Риски, ассоциированные с повышением дозы миелосупрессивной терапии

Монотерапия филграстимом не устраняет риска развития тромбоцитопении и анемии, обусловленных применением миелосупрессивной терапии. В результате потенциального использования более высоких доз или большего количества данных препаратов на фоне терапии филграстимом пациенты могут характеризоваться более высоким риском развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярный контроль показателей крови (см. выше).

Инфекции и злокачественные новообразования, вызывающие миелосупрессию

Нейтропения может быть обусловлена инфильтрацией костного мозга при оппортунистических инфекциях, например, комплексом *Mycobacterium avium*, или злокачественными образованиями, например, при лимфомах. У пациентов с известной инфильтрацией костного мозга, обусловленной инфекционным процессом или злокачественным новообразованием, необходимо рассмотреть вопрос о проведении сопутствующей терапии основного заболевания, помимо введения филграстима с целью лечения нейтропении. Влияние филграстима на выраженность нейтропении, обусловленной инфильтрацией костного мозга вследствие инфекции или злокачественного новообразования, не установлено.

Все пациенты

Препарат Лейцита® содержит сорбитол (Е420). Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы не следует назначать этот препарат без крайней необходимости. У младенцев и маленьких детей (в возрасте до 2 лет) еще не может быть диагностирована наследственная непереносимость фруктозы. Лекарственные средства (содержащие сорбитол/фруктозу), вводимые внутривенно, могут быть опасны для жизни и должны быть противопоказаны этой группе населения, если только в этом нет крайней клинической необходимости и нет доступных альтернатив. Перед назначением препарата Лейцита® у каждого пациента должна быть собрана подробная история болезни в отношении симптомов наследственной непереносимости фруктозы.

Препарат Лейцита® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, т. е. может расцениваться как практически не содержащий натрия.

С целью обеспечения прослеживаемости применения Г-КСФ, в документации пациента указывают торговое наименование применяемого препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты препарата Лейцита® (головокружение, утомляемость), в период лечения пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и подкожного введения. По 0,3 мл; 0,6 мл; 1,2 мл или 1,92 мл во флаконы из бесцветного стекла, укупоренные пробками из бромбутилкаучука, обжатыми алюминиевыми колпачками с пластмассовыми крышками с контролем первого вскрытия.

По 1, 5 или 10 флаконов в ячеистом фиксаторе и на подкладке из полимерного материала в пластиковом поддоне помещают вместе с инструкцией по применению и аккумулятором холода в картонную пачку.

По 1, 5 или 10 флаконов в ячеистом поддоне вместе с инструкцией по применению и аккумулятором холода помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 2° до 8°С, не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Сигардис Рус»

г. Москва, 129344, ул. Искры, д. 31, стр.1

Производитель готовой лекарственной формы и упаковщик (первичная упаковка):

БЭГ Хеалф Кэр ГмбХ

Амтсгерихтштрассе 1-5, D-35423 Лих, Германия

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

БЭГ Хеалф Кэр ГмбХ

Амтсгерихтштрассе 1-5, D-35423 Лих, Германия

Филиал «Наукопрофи» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, стр.18, Россия

Выпускающий контроль качества

Филиал «Наукопрофи» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, стр.18, Россия

АкВида ГмбХ

Ул. Кайзера Вильгельма 89,

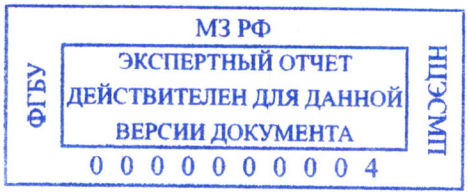
20355 Гамбург, Германия

Претензии потребителей направлять:

ООО «Сигардис Рус»
г. Москва, 129344, ул. Искры, д. 31, стр.1
тел. +7 (495) 981-60-08
info@sygardis.com

Генеральный директор
ООО «Сигардис Рус» Рубченко И.А.





144658