ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ФИЛЕРГИМ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Филергим®
Международное непатентованное название: филграстим
Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения

Состав на 1 картридж:
Активное вещество: Филграстим (rHu GCSF) 30 млн. ЕД/1 мл – 300 мкг; 48 млн. ЕД/0,5 мл – 480 мкг.
Вспомогательные компоненты: сорбитол, полисорбат 80, кислота уксусная ледяная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.
Фармакотерапевтическая группа: Лейкопоэза стимулятор.
Код АТХ: L03AA02

Фармакологическое действие. Филграстим – высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот, вырабатываемый штаммом Escherichia coli, в геном которой методом генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека (Г-КСФ). Человеческий Г-КСФ регулирует образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Дозозависимо увеличивает число нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью. По окончании терапии количество циркулирующих нейтрофилов снижается на 50 % через 1-2 дня и возвращается к нормальному количеству в течение 2-7 дней.
Применение филграстима для пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, приводит к значительному снижению частоты, степени тяжести и длительности нейтропении и фебрильной нейтропении.
Фармакокинетика. При подкожном и внутривенном введении наблюдается линейная корреляция между введенной дозой и концентрацией Филергима® в сыворотке крови. После подкожного введения рекомендованных доз, концентрации в сыворотке крови сохранялись выше 10 нг/мл в течение 8-16 ч. Объем распределения в крови составляет приблизительно 150 мл/кг. Период полувыведения препарата из сыворотки крови составляет примерно 3,5 часа, клиренс приблизительно 0,6 мл/кг/мин.

Показания. Нейтропения, фебрильная нейтропения у больных, получающих интенсивную миелосупрессивную химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний (кроме хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома), а также нейтропения и ее клинические последствия у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток. Мобилизация клеток-предшественников в периферической крови (КППК), в том числе после миелосупрессивной терапии. Тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $\leq 0{,}5\times10^9$/л) у детей и

взрослых с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе. Стойкая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $\leq 1{,}0\times10^9$/л) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов лечения.

Противопоказания.
Повышенная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к колониестимулирующим факторам, Escherichia coli), тяжелая врождённая нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями; не использовать с целью увеличения доз цитостатических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных; одновременное применение с цитотоксической химио- и лучевой терапией; терминальная стадия хронической почечной недостаточности; период лактации; период новорожденности (в течение первых 28 дней жизни).
С осторожностью. Беременность, злокачественные и предопухолевые заболевания миелоидного характера, комбинация с высокодозной химиотерапией.
Применение во время беременности и в период лактации.
Безопасность Филергима® для беременных женщин не установлена. В литературе есть отчеты, в которых продемонстрировано, что филграстим проникал через плацентарный барьер у беременных женщин. При беременности следует соотнести ожидаемый терапевтический эффект для матери с возможным риском применения препарата для плода.
Неизвестно, проникает ли рекомбинантный Г-КСФ в женское грудное молоко. Поскольку многие препараты выделяются в женское грудное молоко, следует прекратить грудное вскармливание при введении рекомбинантного Г-КСФ кормящей женщине.

Способ применения и дозы.
Применяется подкожно или внутривенно. Если препарат разводится до концентрации менее 1,5 млн. ЕД (15 мкг)/мл, то в раствор следует добавлять сывороточный альбумин человека, чтобы конечная концентрация альбумина составляла 2 мг/мл (например при конечном объеме раствора 20 мл, суммарную дозу препарата менее 30 млн. ЕД (300 мкг) следует вводить с добавлением 0,2 мл 20 % раствора альбумина человека.
Нельзя разводить препарат до конечной концентрации менее 0,2 млн. ЕД (2 мкг) в 1 мл. Готовый раствор хранить при температуре 2-8 °С не более суток.
Первую дозу препарата следует вводить не ранее чем через 24 ч после цитотоксической химиотерапии, а при трансплантации костного мозга – не позже чем через 24 ч после инфузии костного мозга.
Постоянная химиотерапия цитотоксическими средствами.
Рекомендованная доза Филергима® составляет 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг 1 раз в сутки. Первую дозу Филергима® следует вводить не ранее чем через 24 ч после цитотоксической химиотерапии. Филергим® можно вводить путем ежедневных подкожных инъекций или ежедневных 30 минутных внутривенных вливаний после его разведения в 5 % растворе глюкозы. В большинстве случаев подкожное введение является предпочтительным. Ежедневное введение Филергима® должно продолжаться до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет через ожидаемый минимум, и не достигнет нормальных значений. После постоянной химиотерапии при лечении солидных опухолей, лимфом и лимфобластного лейкоза, предполагается, что продолжительность лечения, требуемая для соблюдения этих критериев, составляет до 14 дней. После индукции и консолидации лечения острого миелоидного лейкоза продолжительность лечения может быть намного

дольше (до 38 дней) в зависимости от типа, дозы и схемы применяемой цитотоксической химиотерапии. Не рекомендуется преждевременно прекращать лечение Филергимом® до того времени, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум. Лечение прекращают, если абсолютное число нейтрофилов после надира достигло 1 тыс./мкл.

Для пациентов, которые получили миелоаблативную терапию с последующей пересадкой костного мозга.

Рекомендованная начальная доза составляет 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут и вводится путем 30 минутного или 24 часового внутривенного вливания, или 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут, вводимой путем непрерывного подкожного 24 часового вливания. Филергим® следует разводить в 20 мл 5 % раствора глюкозы. Длительность терапии не более 28 дней. После максимального снижения числа нейтрофилов (надир), суточную дозу корректируют в зависимости от динамики числа нейтрофилов. Если число нейтрофилов превышает 1 тыс./мкл в течение 3 дней подряд, дозу уменьшают до 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут; затем, если абсолютное число нейтрофилов превышает 1 тыс./мкл в течение 3 дней подряд, препарат отменяют. Если в период лечения абсолютное число нейтрофилов снижается менее 1 тыс./мкл, дозу вновь увеличивают в соответствии с приведенной схемой.

Для мобилизации клеток-предшественников в периферической крови (КППК) у больных, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей пересадкой аутологичных КППК.

Рекомендованная доза для мобилизации КППК проводимой в качестве самостоятельной терапии составляет 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут путем непрерывного 24 часового подкожного вливания или подкожной инъекции 1 раз в сутки в течение 5 - 7 дней подряд. Рекомендованная доза для мобилизации КППК после миелосупрессивной химиотерапии составляет 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут и вводится ежедневно путем подкожной инъекции, начиная с первого дня после завершения химиотерапии и до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет через ожидаемый минимум и не восстановится до нормальных значений. Лейкаферез следует проводить в течение периода, когда абсолютное число нейтрофилов поднимается с $< 0{,}5 \times 10^9$/л до $> 5{,}0 \times 10^9$/л.

Для мобилизации клеток-предшественников в периферической крови (КППК) у здоровых доноров перед пересадкой аутологичных КППК.

Для мобилизации КППК у здоровых доноров, Филергим® следует вводить подкожно в дозе 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 4 - 5 дней подряд. Лейкаферез следует начать на 5-ый день и, при необходимости, продолжать до 6-ого дня, чтобы собрать 4×10^6 $CD34^+$-клеток/кг массы тела реципиента.

Пациенты с тяжелой хронической нейтропенией.

Врожденная нейтропения: рекомендованная начальная доза составляет 1,2 млн. ЕД (12 мкг)/кг/сут подкожно в качестве однократной дозы или разделив на несколько введений.

Идиопатическая или циклическая нейтропения: рекомендованная начальная доза составляет 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут подкожно в качестве однократной дозы или разделив на несколько введений.

Коррекция дозы: Филергим® должен вводиться ежедневно путем подкожной инъекции до тех пор, пока число нейтрофилов не будет стабильно превышать $1{,}5 \times 10^9$/л. После достижения эффекта нужно определить минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Для поддержания адекватного числа нейтрофилов требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить, в зависимости от реакции пациента на терапию.

Суточная доза не должна превышать 24 мкг/кг/сут.

Педиатрическое использование при тяжелой хронической нейтропении (ТХН) и онкологических заболеваниях.

Данные, полученные в результате клинических исследований в педиатрической группе пациентов, показывают, что эффективность и безопасность Филергима® одинаковы для взрослых и детей, получающих цитотоксическую химиотерапию. Рекомендации по дозированию для пациентов педиатрической группы такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Для пациентов с ВИЧ-инфекцией

Рекомендованная начальная доза составляет 0,1 млн. ЕД (1мкг)/кг/сут вводится ежедневно путем подкожной инъекции с титрацией максимум до 0,4 млн. ЕД (4 мкг)/кг/сут до тех пор, пока не будет достигнуто нормальное и стабильное число нейтрофилов (абсолютное число нейтрофилов > $2{,}0 \times 10^9$/л). В клинических исследованиях > 90 % пациентов положительно реагировали на эти дозы, достигая обратимости нейтропении в среднем через 2 дня.

Небольшому количеству пациентов (< 10 %) для достижения обратимости нейтропении потребовались дозы вплоть до 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут.

После достижения обратимости нейтропении, необходимо установить минимальную эффективную дозу для поддержания нормального числа нейтрофилов. Рекомендуется корректировать начальную дозу чередующейся через день дозой в 30 млн. ЕД/сут (300 мкг/сут), вводимой путем подкожной инъекции. Впоследствии, для поддержания числа нейтрофилов > $2{,}0 \times 10^9$/л, может потребоваться индивидуальная коррекция дозы, в зависимости от абсолютного числа нейтрофилов у пациента. В клинических исследованиях доза 30 млн. ЕД/сут (300 мкг/сут), вводимая 1 - 7 дней в неделю, требовалась для поддержания абсолютного числа нейтрофилов > $2{,}0 \times 10^9$/л, со средней частотой введения дозы 3 дня в неделю. Для поддержания абсолютного числа нейтрофилов > $2{,}0 \times 10^9$/л может потребоваться длительное применение препарата.

Особые указания по дозированию.

Пожилой возраст: специальные рекомендации отсутствуют.

Дети: у больных тяжелой хронической нейтропенией и онкологическими заболеваниями профиль безопасности не отличался от такового у взрослых. Режим дозирования у детей аналогичен взрослым пациентам. У пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Побочные эффекты.

Общие: головная боль, утомляемость, слабость, реакции в месте инъекции (менее чем у 2 % больных с тяжелой хронической нейтропенией).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - слабая или умеренная (10 %), иногда сильная (3 %) оссалгия и миалгия (в большинстве случаев купируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), артралгия, остеопороз, острый подагрический артрит, обострение ревматоидного артрита.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, запор, гепатомегалия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - преходящее снижение артериального давления (АД) (не требующее медикаментозной коррекции), веноокклюзионная болезнь (связь с приемом препарата не установлена), кожный васкулит (при длительной терапии у 2 % больных с тяжелой хронической нейтропенией), аритмия (связь с приемом препарата не установлена).

52067

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная пневмония (связь с приемом препарата не установлена) потенциально с неблагоприятным прогнозом (после химиотерапии, особенно схем, включающих блеомицин), отёк лёгких и инфильтраты в лёгких, респираторный дистресс-синдром у взрослых, дыхательная недостаточность, кашель, боль в горле.

Со стороны кожных покровов: алопеция (выпадение волос), кожная сыпь, редко - синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз; связь с приемом препарата не установлена).

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: спленомегалия, боль в верхнем левом квадрате живота; редко - тромбоз сосудов; очень редко - разрыв селезенки, тромбоцитопения, анемия, носовое кровотечение (при длительном назначении), лейкоцитоз, миелодиспластический синдром и лейкоз (у 3 % больных с тяжелой врожденной нейтропенией - синдром Костманна) - связь с приемом препарата не установлена.

Со стороны мочеполовой системы: редко – нарушение мочеиспускания.

Аллергические реакции: редко - кожная сыпь.

Лабораторные показатели: обратимое дозозависимое (обычно невыраженное или умеренное) повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-ГТ (гамма-глутамилтрансфераза), гиперурикемия, преходящая гипогликемия после еды; очень редко - протеинурия, гематурия.

Передозировка. Случаи передозировки не зарегистрированы. На фоне миелосупрессивной терапии длительное применение препарата приводило к снижению числа циркулирующих нейтрофилов на 50 % через 1-2 дня после отмены препарата, которое возвращалось к норме через 1-7 дней.

Взаимодействие. 5-фторурацил усиливает тяжесть нейтропении.

Ввиду чувствительности быстроделящихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии не рекомендуется применять Филергим® в период, начинающийся за 24 часа до химиотерапии и заканчивающийся через 24 часа после химиотерапии.

Фармацевтически не совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида.

Особые указания.

Лечение препаратом должно проводиться только под контролем врача-онколога или гематолога, имеющего опыт применения таких лекарственных средств, при наличии необходимых диагностических возможностей. Процедуры мобилизации и афереза клеток должны проводиться в специализированных центрах, имеющих опыт работы и возможность адекватного контроля клеток-предшественников.

В процессе лечения должен осуществляться контроль за количеством лейкоцитов и клеточным составом костного мозга.

Раствор препарата готовится не ранее чем за 24 ч до введения и хранится при температуре 2-8 °С.

Эффективность и безопасность препарата для мобилизации КПК у здоровых доноров младше 16 и старше 60 лет для аллогенной трансплантации не исследовались.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека может стимулировать рост миелоидных клеток in vitro и в отношении немиелоидных клеток. Безопасность и эффективность применения при миелодиспластическом синдроме и хроническом миелолейкозе не установлены. Особое внимание следует обращать на дифференциальный

диагноз между бласттрансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

Пациенты, получающие цитотоксическую химиотерапию: менее чем у 5 % больных, получавших лечение в дозе более 0,3 млн. ЕД (3 мкг)/кг/сут, число лейкоцитов увеличивалось до 100 тыс./мкл и более. Каких-либо побочных эффектов, связанных с этим, не отмечалось. Однако, учитывая возможный риск, связанный с тяжелым лейкоцитозом, во время лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов. Если при прохождении ожидаемого минимума оно превысит 50 тыс./мкл, препарат следует немедленно отменить. Если препарат применяется для мобилизации КППК, его отменяют в том случае, если число лейкоцитов превысит 100 тыс./мкл.

Особую осторожность следует проявлять при лечении больных, получающих высокодозную химиотерапию, поскольку улучшения исхода злокачественного новообразования показано не было, в то время как высокие дозы химиопрепаратов обладают более выраженной токсичностью, включая сердечно-сосудистые, легочные, неврологические и дерматологические реакции.

Монотерапия препаратом не предотвращает развитие тромбоцитопении и анемии, обусловленных проведением миелосупрессивной химиотерапии. Из-за возможности применения более высоких доз химиопрепаратов (например, полные дозы в соответствии со схемами) больной может подвергаться большему риску тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и гематокрит. Особую осторожность следует проявлять при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, способных вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Применение КППК, мобилизованных с помощью препарата, уменьшало выраженность и продолжительность тромбоцитопении после миелосупрессивной или миелоаблятивной химиотерапии.

Особую осторожность следует проявлять при диагностике тяжелых хронических нейтропений, чтобы дифференцировать их от других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. До начала лечения следует провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также исследовать морфологическую картину костного мозга и кариотип.

У небольшого числа (3 %) больных с тяжелой врожденной нейтропенией (синдромом Костманна), получавших препарат, наблюдались миелодиспластический синдром (МДС) и лейкоз. МДС и лейкоз - естественные осложнения этого заболевания. Их связь с лечением препарата неясна. Примерно у 12 % больных с исходно нормальной цитогенетикой при повторном обследовании обнаруживались аномалии, в том числе моносомия 7. Если у больного с синдромом Костманна появляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить преимущества и риск продолжения терапии. При развитии МДС или лейкоза препарат следует отменить. Пока еще неясно, предрасполагает ли длительное лечение препаратом больных с тяжелой врожденной нейтропенией (синдромом Костманна) к развитию цитогенетических аномалий, МДС и лейкоза. Больным с синдромом Костманна рекомендуется через регулярные промежутки времени (каждые 12 месяцев) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

В период лечения необходимо тщательно контролировать число тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения препаратом. В случае развития тромбоцитопении (число тромбоцитов стабильно ниже 100 тыс./мкл) следует рассмотреть

вопрос о временной отмене препарата или уменьшении дозы. Наблюдаются также и другие изменения формулы крови, требующие тщательного контроля, в том числе анемия и преходящее увеличение количества миелоидных клеток-предшественников.

Следует исключить такие причины преходящей нейтропении, как вирусные инфекции. Увеличение селезенки является прямым следствием лечения препаратом. Во время клинических исследований у 31 % больных с тяжелой хронической нейтропенией при пальпации обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение селезенки выявлялось вскоре после начала лечения и имело тенденцию к стабилизации. Было установлено, что уменьшение дозы замедляло или останавливало спленомегалию; у 3 % больных потребовалась спленэктомия. Размеры селезенки нужно контролировать регулярно. Для обнаружения спленомегалии достаточно произвести пальпацию живота.

У небольшого числа больных наблюдались гематурия и протеинурия. Следует регулярно контролировать анализ мочи.

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

Мобилизация: проспективных рандомизированных исследований по сравнению двух рекомендуемых методов мобилизации (только филграстим или в комбинации с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось. Степень расхождения результатов между отдельными больными и результатами лабораторного определения числа $CD34^+$-клеток показывает, что прямое сравнение различных исследований затруднено. Поэтому оптимальный метод рекомендовать трудно. Выбор метода мобилизации следует производить в зависимости от общих целей лечения данного больного.

Предшествующее лечение цитостатическими лекарственными средствами: у больных, у которых в анамнезе проводилась активная миелосупрессивная терапия, может не происходить достаточной активации КППК до рекомендуемого минимального количества (более 2 млн. $CD34^+$/кг) или ускорения нормализации числа тромбоцитов.

Некоторые цитостатики обладают особой токсичностью по отношению к клеткам-предшественникам гемопоэза и могут отрицательно влиять на их мобилизацию. Такие лекарственные средства, как мелфалан, кармустин и карбоплатин, если они назначались в течение длительного времени до попыток мобилизации клеток-предшественников, могут снижать ее эффективность. Однако их применение одновременно с препаратом оказалось при активации клеток-предшественников эффективным. Если планируется пересадка периферических клеток-предшественников, рекомендуется запланировать мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии курса лечения. Особое внимание следует обратить на число клеток-предшественников, активированных у таких больных до высокодозной химиотерапии. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть альтернативные виды лечения, не требующие использования клеток-предшественников.

Оценивая число клеток-предшественников, мобилизованных у больных с помощью препарата, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа $CD34^+$-клеток различаются в зависимости от конкретной методологии; необходимо с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях, проведенных в др. лабораториях.

Статистический анализ зависимости между числом введенных $CD34^+$-клеток и темпом нормализации числа тромбоцитов после высокодозной химиотерапии указывает на сложную, но стабильную зависимость.

В настоящее время минимальное значение прироста $CD34^+$-клеток еще недостаточно определено.

Форма выпуска
Раствор для внутривенного и подкожного введения, 30 млн. ЕД/1 мл, 48 млн. ЕД/0,5 мл.
По 1 мл (30 млн. ЕД/1 мл) препарата в картридж из стекла (тип I, USP) впаянный в шприц с плунжером, иголкой и защитным колпачком. По 1 шприцу, герметично упакованному вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.
По 0,5 мл (48 млн. ЕД/ 0,5 мл) препарата в картридж из стекла (тип I, USP) впаянный в шприц с плунжером, иголкой и защитным колпачком. По 1 шприцу, герметично упакованному вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
Список Б. При температуре от 2 до 8 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения
ОАО «Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия

Произведено
Интас Биофармасьютикалс Лтд.,
Сананд, Ахмедабад – 382 210, Индия

Претензии потребителей направлять по адресу:
Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»
119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,
Тел.:(495) 363–3950, Факс:(495) 363–3949

Директор Московского представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» Чаки Иштван Йожеф

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО "ГЕДЕОН РИХТЕР" ВЕНГРИЯ ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ МОСКВА

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ФГУ НЦЭСМП

52067