

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Нейпомакс, 30 млн МЕ/мл раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) представляет собой гликопротеин, регулирующий продукцию и высвобождение функциональных нейтрофилов из костного мозга. Препарат Нейпомакс содержит рекомбинантный метионилированный человеческий Г-КСФ (филграстим).

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: филграстим.

В 1 мл раствора для внутривенного и подкожного введения содержится 30 млн МЕ (300 мкг) филграстима.

В каждом флаконе с 1,6 мл раствора содержится 48 млн МЕ (480 мкг) филграстима.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, сорбитол (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в подразделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и подкожного применения.

Бесцветная или слегка желтоватого цвета, прозрачная или слабо опалесцирующая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Нейпомакс показан к применению у взрослых и детей.

- 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) $\leq 0,5 \cdot 10\%$) у пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе с целью увеличения числа нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений;
- стойкая нейтропения (АЧН $\leq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции, с целью снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов коррекции нейтропении.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Нейпомакс 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.

Режим дозирования

Цитотоксическая химиотерапия

Рекомендуемая доза препарата Нейпомакс составляет 0,5 млн ЕД (5 мкг)/кг/сут.

Первая доза препарата Нейпомакс должна вводиться не ранее чем через 24 часа после цитотоксической химиотерапии. В рандомизированных клинических исследованиях использовалось подкожное введение препарата в дозе $230 \text{ мкг}/\text{м}^2$ в сутки (4,0–8,4 мкг/кг/сут).

Ежедневные введения препарата Нейпомакс 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 препаратом Нейпомакс. Однако для достижения стабильного терапевтического эффекта терапию препаратом Нейпомакс не следует прекращать до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов и восстановления показателя до нормальных значений. Преждевременная отмена терапии филграстимом до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов не рекомендуется.

Пациенты, получавшие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга

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

Абсолютное число нейтрофилов	Коррекция дозы препарата Нейпомакс
>1,0×10 ⁹ /л в течение 3 последовательных дней	Снизить дозу препарата Нейпомакс до 0,5 млн ЕД (5мкг)/кг/сут
Если АЧН остается на уровне > 1,0×10 ⁹ /л в течение 3 последовательных дней	Отменить терапию препаратом Нейпомакс
При снижении АЧН <1,0×10 ⁹ /л в течение периода терапии доза препарата Нейпомакс должна быть вновь увеличена в соответствии с приведенными выше этапами	

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

Рекомендуемая доза препарата Нейпомакс 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 лейкофереза: одной или двух процедур лейкофереза в 5 и 6 дни обычно достаточно. В других условиях может потребоваться проведение дополнительных процедур лейкофереза. Терапию препаратом Нейпомакс необходимо продолжать до последней процедуры лейкофереза.

Рекомендуемая доза препарата Нейпомакс для мобилизации КПК ПК после миелосупрессивной 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.

Лейкоферез следует выполнять в течение периода, когда значения АЧН находятся в диапазоне от $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $>5,0 \times 10^9/\text{л}$. Для пациентов, не получавших интенсивной химиотерапии, часто достаточно одной процедуры лейкофереза. В других ситуациях рекомендуется проведение дополнительных процедур лейкофереза.

Мобилизация КПК ПК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК

Для мобилизации КПК ПК у здоровых доноров препарат Нейпомакс должен вводиться в дозе 1,0 млн ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 4 – 5 последовательных дней. Лейкоферез должен быть начат на пятый день и продолжаться до шестого дня при необходимости, до забора $4 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ клеток/кг массы тела реципиента.

Пациенты с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией

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 Нейпомакс должен вводиться ежедневно, подкожно, до достижения и возможности поддержания числа нейтрофилов на уровне $>1,5 \times 10^9$.

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 $1,5 \times 10^9$ до 10×10^9 . 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 Нейпомакс в дозах ≤ 24 мкг/кг/сут у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) не установлена.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

С целью купирования нейтропении: рекомендуемая начальная доза препарата Нейпомакс 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 поддержания нормального числа нейтрофилов (АЧН $>2,0 \times 10^9/\text{л}$). 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 $>2,0 \times 10^9/\text{л}$. 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 $>2,0 \times 10^9$ при медиане частоты введения препарата, составившей 3 раза в неделю. Длительная терапия может потребоваться для поддержания значений на уровне АЧН $>2,0 \times 10^9/\text{л}$.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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 филграстима у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или

печени было показано, что данный препарат характеризуется сходными фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями с теми, которые отмечаются у пациентов с нормальными соответствующими показателями. Коррекции дозы у данных пациентов не требуется.

Дети

Дети с ТХН и злокачественными опухолями

В программе исследования ТХН 65 % пациентов были младше 18 лет. Эффективность терапии в данной 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 у детей, получающих цитотоксическую химиотерапию. Рекомендации по дозированию препарата у детей аналогичны таковым у взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Способ применения

Цитотоксическая химиотерапия

Препарат Нейпомакс может вводиться ежедневно в виде подкожной инъекции или внутривенной инфузии (после разведения 5% раствором декстрозы, в течение 30 мин) (см. раздел 6.6.). 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 препарата зависит от индивидуальных клинических обстоятельств.

Пациенты, получавшие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга

Препарат Нейпомакс может вводиться посредством внутривенной инфузии длительностью 30 мин или 24 ч, либо посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 ч. Препарат Нейпомакс необходимо развести 20 мл 5% раствора декстрозы (см. раздел 6.6.).

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

Применение препарата Нейпомакс для мобилизации КППГ ПК при монотерапии: препарат Нейпомакс может вводиться посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 часов или посредством подкожной инъекции. Для инфузионного введения препарат Нейпомакс необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (см. раздел 6.6.).

Применение препарата Нейпомакс для мобилизации КППГ ПК после миелосупрессивной химиотерапии: препарат Нейпомакс должен вводиться посредством подкожной инъекции.

Мобилизация КППГ ПК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК

Препарат Нейпомакс должен вводиться посредством подкожной инъекции.

Пациенты с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией

Врожденная, идиопатическая или циклическая нейтропения: препарат Нейпомакс должен вводиться подкожно.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к филграстиму, пэгфилграстиму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол);
- тяжелая врожденная нейтропения, свидетельствующая о развитии лейкоза либо признаков лейкозной трансформации;
- филграстим не должен применяться с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам:

- с серповидноклеточной анемией;

- с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S;
- с заболеваниями костей (включая остеопороз);
- с острым вторичным миелолейкозом (ввиду ограниченных данных по безопасности и эффективности);
- получавшим высокодозную химиотерапию.

Особые указания

Особые указания и меры предосторожности для всех показаний

Гиперчувствительность

У пациентов, получавших терапию филграстимом 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 филграстима пациентам, имеющим в анамнезе реакции гиперчувствительности на филграстим или 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 острого респираторного дистресс-синдром (ОРДС). При этом необходимо отменить терапию филграстимом и начать соответствующую терапию.

Гломерулонефрит

Случаи гломерулонефрита 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 4.8.).

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. Поэтому 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 спленэктомия.

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 применения филграстима при вторичных ОМЛ, данный препарат 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 $<100 \times 10^9/\text{л}$).

Лейкоцитоз

У менее 5 % пациентов со злокачественными опухолями, получавших терапию филграстимом в дозах выше 0,3 млн ЕД/кг/сут (3 мкг/кг/сут), отмечалось повышение количества лейкоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$. 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 $50 \times 10^9/\text{л}$ после ожидаемого периода минимального их снижения, необходимо немедленно отменить терапию филграстимом. При применении с целью мобилизации КПК ПК необходимо отменить терапию филграстимом либо снизить его дозу при повышении количества лейкоцитов $>70 \times 10^9/\text{л}$.

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 4.8.).

Особые указания и меры предосторожности, ассоциированные с сопутствующей патологией

Особые указания при гетерозиготной форме гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемии

При применении филграстима у пациентов с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемией отмечались случаи серповидноклеточных кризов, в некоторых случаях фатальные. Необходимо соблюдать осторожность при назначении

филграстима пациентам с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидноклеточной 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 новообразованиями

Препарат Нейпомакс 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 КПП ПК снижает глубину и длительность тромбоцитопении после миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапии.

Миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у пациентов с раком молочной железы и легких

В обсервационном пострегистрационном исследовании МДС и ОМЛ были связаны с применением пегфилграстима, альтернативного Г-КСФ, в сочетании с химиотерапией и/или лучевой терапией у пациентов с раком молочной железы и легких. Подобной связи между применением филграстима и развитием МДС/ОМЛ не наблюдалось. Тем не менее,

пациенты с раком молочной железы и пациенты с раком легких должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков и симптомов МДС/ОМЛ.

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. Поэтому у пациентов со сниженным резервом клеток-предшественников нейтрофилов (в частности, получавших интенсивную лучевую или химиотерапию, а также с наличием опухолевой инфильтрации костного мозга), ответ на терапию филграстимом может быть уменьшен. Нарушения 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 4.8. и 5.1.). Повышение гематопоетической активности костного мозга в ответ на терапию факторами роста ассоциировалось с транзиторными патологическими изменениями при 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 филграстима в монотерапии или в комбинации с миелосупрессивной химиотерапией) 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, и 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 ($\geq 2,0 \times 10^6$ 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 КПП 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 количества $CD34^{+}$ 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 $\geq 2,0 \times 10^6$ $CD34^{+}$ 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 как меньшего количества – с более медленным восстановлением.

Особые указания для здоровых доноров, проходящих процедуру мобилизации КПП ПК

Мобилизация КПП ПК не имеет клинических преимуществ для здоровых доноров и должна рассматриваться только в целях проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Возможность мобилизации КПП 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 филграстима не оценивались у здоровых доноров в возрасте <16 лет или >60 лет. Транзиторная тромбоцитопения (со снижением количества тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) после введения филграстима и лейкофереза отмечалась у 35 % исследованных пациентов. Из них два случая снижения количества тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$, как было зафиксировано, были связаны с процедурой лейкофереза. При необходимости выполнения нескольких процедур лейкофереза следует уделять особое внимание донорам, у которых количество тромбоцитов составляет $<100 \times 10^9/\text{л}$ до лейкофереза; процедура афереза не выполняется, если количество тромбоцитов составляет $<75 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, лейкоферез не должен выполняться донорам, получающим антикоагулянтную терапию или страдающим известными нарушениями гемостаза. Доноры, получающие Г-КСФ с целью мобилизации КПП 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 КПП ПК, полученных с помощью филграстима

Современные данные свидетельствуют о том, что иммунологические взаимодействия между аллогенным трансплантатом КПП 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

Препарат Нейпомакс 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. Перед 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, в последствии 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 препаратом Нейпомакс. 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 раз в неделю в течение первых 2 недель, и 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели – в процессе поддерживающей терапии. В процессе интермиттирующей терапии препаратом Нейпомакс 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 пациента рекомендуется забор образцов крови для измерения АЧН непосредственно перед введением каждой запланированной дозы филграстима.

Риски, ассоциированные с повышением дозы миелосупрессивной терапии

Монотерапия препаратом Нейпомакс 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 препаратом Нейпомакс 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 новообразованиями, например, при лимфомах. У пациентов с известной инфильтрацией костного мозга, обусловленной инфекционным процессом или злокачественным новообразованием, необходимо рассмотреть вопрос о проведении соответствующей 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.

Прослеживаемость операций с препаратом

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

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Данный препарат содержит сорбитол Е420. При наследственной непереносимости фруктозы применять этот препарат не следует (см. раздел 4.3.).

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 Нейпомакс у каждого пациента должна быть собрана подробная история болезни в отношении симптомов наследственной непереносимости фруктозы.

Натрий

Препарат Нейпомакс содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на один флакон, т.е. по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Безопасность и эффективность препарата Нейпомакс при применении в один и тот же день с миелосупрессивной цитотоксической химиотерапией подробно не изучены. Ввиду чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии не рекомендуется вводить филграстим в период, начинающийся за 24 ч до химиотерапии и заканчивающийся через 24 ч после нее.

Предварительные результаты применения филграстима в комбинации с 5-фторурацилом у небольшой группы пациентов показывают, что в этом случае тяжесть нейтропении может увеличиваться. Возможное взаимодействие других гемопоэтических факторов роста и цитокинов в клинических исследованиях не изучено. Поскольку препараты лития стимулируют высвобождение нейтрофилов, они вероятно способны потенцировать эффект препарата Нейпомакс. Хотя данное взаимодействие формально не исследовалось, отсутствуют доказательства того, что оно может быть неблагоприятным.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 значения 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.

Лактация

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 филграстимом 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными явлениями, которые могут отмечаться в процессе терапии филграстимом, являются: анафилактическая реакция, серьезные нежелательные явления со стороны легких, в том числе интерстициальная пневмония и 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, получающих аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию клеток-предшественников периферической крови, и серповидноклеточный криз у пациентов с серповидноклеточной 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.

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Сепсис, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Тромбоцитопения, анемия
	Часто	Спленомегалия ^a , снижение гемоглобина ^a
	Нечасто	Лейкоцитоз ^a
	Редко	Разрыв селезенки ^a , серповидноклеточный криз
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Гиперчувствительность, гиперчувствительность к препарату ^a , реакция «трансплантат против хозяина ^b »
	Редко	Анафилактическая реакция
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Часто	Снижение аппетита*, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови
	Нечасто	Гиперурикемия, повышение концентрации мочевой кислоты в крови
	Редко	Снижение концентрации глюкозы в крови, псевдоподагра ^a (пирофосфатный хондрокальциноз), нарушения жидкостного баланса
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Бессонница

Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль ^a
	Часто	Головокружение, гипестезия, парестезия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия
	Нечасто	Веноокклюзионная болезнь ^d
	Редко	Синдром повышенной проницаемости капилляров ^a , аортит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кровохарканье, одышка, кашель ^a , боль в ротоглотке ^{a,e} , носовое кровотечение
	Нечасто	Острый респираторный дистресс-синдром ^a , дыхательная недостаточность ^a , отек легких ^a , легочное кровотечение, интерстициальная болезнь легких, инфильтрация легкого ^a , гипоксия
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея ^{a,e} , рвота ^{a,e} , тошнота
	Часто	Боли в полости рта, запор ^e
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Гепатомегалия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови
	Нечасто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция ^a
	Часто	Кожные высыпания ^a , эритема
	Нечасто	Кожные макулопапулезные высыпания
	Редко	Кожный васкулит ^a , синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Скелетно-мышечная боль ^c
	Часто	Мышечные спазмы
	Нечасто	Остеопороз
	Редко	Снижение минеральной плотности кости, обострение ревматоидного артрита
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Дизурия, гематурия
	Нечасто	Протеинурия
	Редко	Гломерулонефрит, патологические изменения состава мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомляемость ^a , воспаление слизистых ^a , пирексия

	Часто	Боли в грудной клетке ^а , боль ^а , астения ^а , недомогание ^е , периферические отеки ^е
	Нечасто	Реакции в месте введения
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Трансфузионная реакция ^е

^а См. «Описание отдельных нежелательных реакций».

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

^с 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.

^д Данные случаи отмечались в процессе пострегистрационного применения препарата у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга или мобилизацию КПП ПК.

^е 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 препарата. В некоторых случаях симптомы рецидивировали при повторном введении препарата, что свидетельствует о причинно-следственной связи. Необходима полная отмена терапии препарата Нейпомакс 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 летальным

исходом (см. раздел 4.4.).

Спленомегалия и разрыв селезенки

После введения филграстима регистрировались случаи спленомегалии и разрыва селезенки. В некоторых случаях разрыв селезенки приводил к летальному исходу (см. раздел 4.4.).

Синдром повышенной проницаемости капилляров

При применении Г-КСФ отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров. Данное осложнение обычно регистрировалось у пациентов с распространенными злокачественными опухолями, сепсисом, получавших большое количество химиопрепаратов или аферез (см. раздел 4.4.).

Кожный васкулит

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

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз (повышение количества лейкоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$) отмечался у 41 % здоровых доноров, а транзиторная тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) после терапии филграстимом и лейкофереза – у 35 % доноров (см. раздел 4.4.).

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. раздел 4.4. и 5.1.).

Прочие 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 Нейпомакс у пожилых пациентов по другим зарегистрированным показаниям недостаточно.

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 отличались от таковых во взрослой популяции. Для дальнейшей оценки применения филграстима у детей данных недостаточно.

Дети, страдающие ТХН

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Последствия передозировки филграстимом не установлены. Прекращение применения

филграстима приводило к снижению числа циркулирующих нейтрофилов на 50 % через 1–2 дня после отмены терапии препаратом, которое возвращалось к норме через 1–7 дней.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимуляторы; колониестимулирующие факторы.

Код АТХ: L03AA02

Препарат Нейпомакс является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Фармакодинамические эффекты

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) представляет собой гликопротеин, регулирующий продукцию и высвобождение функциональных нейтрофилов из костного мозга. Г-КСФ (филграстим) вызывает значительное повышение числа нейтрофилов в периферической крови в течение 24 часов, сопровождающееся незначительным повышением количества моноцитов. У ряда пациентов с ТХН филграстим способен также индуцировать незначительное повышение количества циркулирующих эозинофилов и базофилов по сравнению с исходным уровнем; у некоторых из этих пациентов эозинофилия или базофилия может присутствовать до начала терапии. Повышение количества нейтрофилов является дозозависимым при применении препарата в рекомендуемых дозах. Нейтрофилы, продуцирующиеся 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. 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 нейтропении 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 КПГ ПК ускоряет восстановление гемопоэза, снижает продолжительность периода риска развития геморрагических осложнений и необходимость переливания тромбоцитарной массы. У реципиентов аллогенных КПГ ПК, мобилизованных филграстимом, 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 «трансплантат 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 «трансплантат 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 «трансплантат против хозяина» или ранней связанной с терапией летальности (табл. 1).

Таблица 1. Относительный риск (95 % ДИ) реакции «трансплантат против хозяина» и посттрансплантационная летальность при использовании Г-КСФ после трансплантации костного мозга

Публикация	Период исследования	Номер	Острая реакция	Хроническая реакция	Посттрансплантационная летальность
			«трансплантат против хозяина» II-IV степени	«трансплантат против хозяина»	
Мета-анализ (2003)	1986–2001 ^a	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 ^b	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 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a В анализ включены исследования, в рамках которых производилась трансплантация костного мозга в течение данного периода; в ряде исследований применялся гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

^b В анализ включены пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга в течение данного периода.

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

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

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 число 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*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 филграстима в сыворотке крови поддерживалась на уровне >10 нг/мл в течение 8–16 часов.

Распределение

Объем распределения филграстима в крови составляет приблизительно 150 мл/кг.

Элиминация

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 филграстима в течение до 28 дней у пациентов, находящихся в периоде восстановления после аутологичной трансплантации костного мозга, не приводила к кумуляции филграстима и характеризовалась сравнимыми значениями периода полувыведения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Натрия ацетата тригидрат

Полисорбат 80

Раствор уксусной кислоты

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6. Вследствие фармацевтической несовместимости препарат Нейпомакс нельзя смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре от 2°C до 8 °C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 мл или 1,6 мл во флаконы нейтрального стекла 1 гидролитического класса, укупоренные колпачками комбинированными с элементом эластомерным или пробками резиновыми и колпачками алюминиево-пластиковыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без фольги или с фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые инструкции по применению и обращению

При необходимости препарат Нейпомакс можно разводить 5 % раствором декстрозы.

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 прибавить человеческий сывороточный альбумин до конечной концентрации 2 мг/мл.

Пример: в конечный объем инъекции 20 мл, содержащей общую дозу филграстима менее 30 млн ЕД (300 мкг), необходимо добавить 0,2 мл 20 % раствора человеческого альбумина (Евр.Ф.).

Препарат Нейпомакс не содержит консервантов. Учитывая возможный риск микробной контаминации, флаконы с препаратом Нейпомакс предназначены только для однократного применения. При разведении 5 % раствором декстрозы препарат Нейпомакс совместим со

стеклом и широким спектром пластиков, в том числе поливинилхлоридом, полидефином (сополимером полипропилена и полиэтилена) и полипропиленом.

Необходимо избегать энергичного встряхивания.

Допускается введение раствора только без наличия посторонних видимых частиц.

Инструкции по уничтожению

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Нейпомакс с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Телефон/факс: (347) 272 92 85

Электронная почта: info@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Уфимский витаминный завод»

(ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»)

Адрес: 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Телефон/факс: (347) 272 92 85

Электронная почта: info@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.10.2024 № 22657
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Общая характеристика лекарственного препарата Нейпомакс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>