

Состав

действующее вещество: filgrastim;

1 мл раствора содержит 0,3 мг (30 млн МЕ) филграстима гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ);

вспомогательные вещества: натрия ацетат, тригидрат; полисорбат 80; сорбит (Е 420); вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Иммуностимуляторы. Колониестимулирующие факторы. Филграстим. Код АТХ L03A A02.

Фармакодинамика

Филграстим является высокоочищенным негликолизированным полипептидом, содержащим остатки 175 аминокислот.

Продуцируется генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pES3-7, содержащей ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) человека.

Человеческий Г-КСФ регулирует образование функционально активных нейтрофильных гранулоцитов и их поступление в кровь из костного мозга.

Филстим®, содержащий рекомбинантный Г-КСФ, заметно увеличивает количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови уже в течение первых 24 часов после введения и одновременно вызывает некоторое увеличение количества моноцитов.

Увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов и их функциональные особенности зависят от дозы.

Применение препаратов филграстима значительно снижает частоту и продолжительность нейтропении у больных после химиотерапии цитостатиками,

миелоаблативной терапии с последующей пересадкой костного мозга.

У больных, получавших препарат, реже возникает потребность в госпитализации, они находятся меньше времени в стационаре, требуют более низких доз антибиотиков по сравнению с больными, получавшими только цитотоксическую терапию.

Применение филграстима (как первичное, так и после химиотерапии) активирует клетки-предшественники периферической крови (КППК).

У детей и взрослых с тяжелой хронической нейтропенией (тяжелой врожденной, периодической и злокачественной нейтропенией) препарат стабильно увеличивает количество нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и уменьшает частоту инфекционных осложнений.

После завершения лечения препаратом количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови снижается на 50 % в течение 1-2 дней и возвращается к нормальному уровню в течение 1-7 дней.

Фармакокинетика

После подкожного введения препарата в рекомендуемых дозах его концентрация в сыворотке крови превышает 10 нг/мл в течение 8-16 часов; объем распределения в крови составляет около 150 мл/кг. Среднее значение периода полувыведения филграстима из сыворотки крови составляет около 3,5 часа, а скорость клиренса – около 0,6 мл/мин на 1 кг массы тела. Непрерывная инфузия в течение 28 дней больным, выздоравливающим после аутологичной пересадки костного мозга, не сопровождалась признаками кумуляции и увеличения периода полувыведения препарата.

Показания

- Для сокращения продолжительности и снижения частоты возникновения нейтропении, в том числе сопровождающейся фебрильной реакцией, у больных, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами при немиелоидных злокачественных заболеваниях.
- Для сокращения продолжительности нейтропении и ее клинических последствий у больных, получавших миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга.
- Для мобилизации аутологичных клеток-предшественников периферической крови (КППК) после миелосупрессивной терапии, для ускорения восстановления гемопоэза путем введения этих клеток после миелосупрессии или миелоабляции.

- При длительной терапии, направленной на увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов, для снижения частоты и для сокращения продолжительности инфекционных осложнений у детей и взрослых с тяжелой врожденной, периодической или злокачественной нейтропенией (абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов <500 в 1 мм^3) и с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к филграстиму, колониестимулирующим факторам, *Escherichia coli* или к любому компоненту препарата.
- Не следует использовать с целью повышения переносимости увеличенных доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов.
- Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костмана) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения.
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН).
- Хронический миелолейкоз и миелодиспластический синдром.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Не установлена безопасность и эффективность введения филграстима в один день с миелосупрессивными цитотоксическими химиопрепаратами. Из-за чувствительности быстроделющихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии назначать филграстим в интервале 24 часа до и после введения этих препаратов не рекомендуется.

Возможно усиление нейтропении при взаимодействии с 5-фторурацилом. Возможное взаимодействие филграстима с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами не исследовалось.

С учетом того, что литий стимулирует высвобождение нейтрофилов, возможно усиление действия препарата.

Препарат несовместим с раствором натрия хлорида.

Особенности применения

Г-КСФ способствует росту миелоидных клеток *in vitro*. Аналогичный эффект *in vitro* может наблюдаться и в некоторых немиелоидных клетках. Безопасность и эффективность применения филграстима больным с миелодиспластическим синдромом или хроническим миелолейкозом не установлены. Поэтому при этих заболеваниях препарат не показан. Особое внимание следует обращать при

проведении дифференциального диагноза бластной трансформации при хроническом миелолейкозе и остром миелолейкозе.

Эффективность филграстима при химиотерапии с отсроченной миелосупрессией, например, нитрозомочевиной, митомицином С или миелосупрессивными дозами антиметаболитов, таких как 5-ФУ или цитозин-арабинозин, в настоящее время соответствующим образом не подтверждена.

Особые предостережения для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Лейкоцитоз. Лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ и больше редко наблюдался при лечении филграстимом в дозах, превышающих 0,3 млн МЕ (3 мкг)/кг в сутки. Какие-либо побочные реакции, которые непосредственно были бы связаны с таким уровнем лейкоцитоза, не описаны. Однако, учитывая возможный риск, связанный с лейкоцитозом, необходимо регулярно определять количество лейкоцитов. Если после прохождения ожидаемого самого низкого уровня количество лейкоцитов превысит $50 \times 10^9/\text{л}$, филграстим необходимо немедленно отменить. Если филграстим применять для мобилизации периферических стволовых клеток крови, препарат необходимо отменить, если количество лейкоцитов превысит $70 \times 10^9/\text{л}$.

Иммуногенность.

Поскольку филграстим является пептидом, существует потенциал для иммуногенности. Скорость образования антител к филграстиму обычно низкая. Как и ожидалось, связывание с антителами действительно происходит, как для всех биопрепаратов. Однако на сегодняшний день не установлено, что иммуногенность может проявляться как отсутствие эффекта при применении лекарственного средства. Согласно данным четырех клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с онкологическими заболеваниями, ни у одного из них в результате введения филграстима не наблюдалось образования анти-rГ-КСФ антител.

Риск, связанный с высокодозовой химиотерапией.

Особую осторожность следует проявлять при лечении больных, получающих высокодозовую химиотерапию, поскольку улучшения ответа опухоли на такое лечение не наблюдалось, в то время как повышенные дозы химиопрепаратов обладают более выраженной токсичностью, включая сердечно-сосудистые, легочные, неврологические и дерматологические проявления (см. инструкции для применения конкретных химиопрепаратов). Монотерапия филграстимом не предотвращает тромбоцитопению и анемию, вызванные миелосупрессивной химиотерапией, однако позволяет применять химиопрепараты в более высоких

дозах (согласно схеме), вследствие чего больной подвергается высокому риску развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярно определять количество тромбоцитов и показатель гематокрита. Особую осторожность следует проявить при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, способных вызвать тромбоцитопению.

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

Редко после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора сообщалось о побочных реакциях со стороны легких, в частности об интерстициальной пневмонии. Пациенты с легочными инфильтратами или пневмонией в недавнем анамнезе могут иметь повышенный риск осложнений. Возникновение со стороны легких симптомов, таких как кашель, лихорадка и одышка, в сочетании с признаками рентгенологических инфильтративных изменений легких, ухудшением функции легких и увеличением количества нейтрофилов могут быть предварительными признаками респираторного дистресс-синдрома взрослых. В таких случаях препарат необходимо отменить и назначить соответствующее лечение.

Существует ограниченный опыт применения препарата пациентам с тяжелым нарушением функции печени и/или почек.

Особые предостережения для пациентов, которым проводится мобилизация периферических стволовых клеток крови.

Мобилизация.

Проспективные рандомизированные исследования с целью сравнения двух рекомендуемых методов мобилизации периферических стволовых клеток крови (только филграстим или в комбинации с миелосупрессивной терапией) в одной и той же популяции больных не проводились. Непосредственное сравнение результатов разных исследований затруднено вследствие индивидуальных различий между пациентами, а также вследствие различий лабораторных анализов CD34+ клеток. Поэтому достаточно сложно рекомендовать оптимальный метод мобилизации. Метод мобилизации следует выбирать в зависимости от общей цели лечения для конкретного пациента.

Предварительное лечение цитотоксическими средствами.

У больных, которым в прошлом проводили интенсивную миелосупрессивную терапию и которые после этого получали филграстим с целью мобилизации периферических стволовых клеток крови, может не происходить достаточного

увеличения периферических стволовых клеток крови до рекомендованного минимального уровня $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг. Ускорение восстановления количества тромбоцитов у этих пациентов также может быть менее выраженным, чем у ранее не леченных пациентов или у пациентов, получавших менее экстенсивное лечение.

Некоторые цитостатики особенно токсично влияют на клетки-предшественники гемопоэза и могут отрицательно влиять на их мобилизацию. Применение таких препаратов, как мелфалан, кармустин и карбоплатин, в течение длительного периода до начала запланированной мобилизации стволовых клеток может уменьшить степень ее выраженности. Напротив, применение мелфалана, кармустина или карбоплатина вместе с филграстимом способствует мобилизации стволовых клеток крови. Если планируется трансплантация периферических стволовых клеток крови, рекомендуется запланировать их мобилизацию на ранней стадии курса лечения. У пациентов, получающих такое лечение, особое внимание следует обратить на количество клеток-предшественников, мобилизованных до применения высокодозовой химиотерапии. Если результаты мобилизации, в соответствии с вышеприведенными критериями, недостаточны, следует рассмотреть альтернативные виды лечения, не требующие замещения клеток-предшественников.

Оценка количества стволовых клеток крови.

Оценивая количество стволовых клеток крови, мобилизованных у больных с помощью филграстима, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа количества CD34+ клеток зависят от конкретной методологии, и необходимо с осторожностью относиться к рекомендациям по их количеству, которые базируются на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

Существует сложная, но стабильная статистическая зависимость между количеством введенных в реинфузию CD34+ клеток и скоростью нормализации количества тромбоцитов после высокодозовой химиотерапии.

Рекомендуемое минимальное количество $2,0 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг базируется на опубликованных данных опыта применения и приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей. Количество, превышающее это значение, очевидно, сопровождается более быстрой нормализацией; количество, меньше указанного, – более медленной нормализацией картины крови.

Здоровые доноры, которые проходят мобилизацию КППК.

Мобилизация КППК может проводиться у доноров только в случае соответствия обычным клиническим и лабораторным критериям донорства клеток-предшественников гемопоэза, особенно следует обращать внимание на гематологические показатели и наличие инфекционных болезней.

Мобилизация КППК не обеспечивает прямой клинической пользы здоровым донорам, ее следует рассматривать только с целью трансплантации аллогенных стволовых клеток.

Безопасность и эффективность применения филграстима здоровым донорам в возрасте до 16 лет и старше 60 лет не оценивались.

Временная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) после назначения филграстима и проведения лейкафереза наблюдалась у 35% доноров. Среди них было зарегистрировано два случая тромбоцитопении с количеством тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$, которые связывали с проведением лейкафереза.

При необходимости проведения больше одного лейкафереза особое внимание следует обратить на доноров, у которых количество тромбоцитов до лейкафереза составляет менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Проведение лейкафереза не рекомендуется, если количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$, при назначении антикоагулянтов и известных нарушениях гемостаза.

Транзиторные цитогенетические отклонения наблюдались у здоровых доноров после применения Г-КСФ. Значение этих изменений неизвестны. За донорами, которые принимали филграстим для мобилизации КППК, нужно наблюдать до нормализации гематологических показателей. Кроме того, не исключен риск стимуляции злокачественного миелоидного клона. Центрам афереза рекомендуется регистрировать и проводить наблюдение за донорами КППК в течение минимум 10 лет для обеспечения дальнейшего сбора данных о безопасности применения препарата.

После применения филграстима у здоровых доноров возможен разрыв селезенки. В связи с этим у них рекомендуется контролировать размеры селезенки (пальпация, УЗИ). Следует принимать во внимание возможность разрыва селезенки при жалобах на боль в верхней левой части живота или в левом плече.

Особые предостережения для реципиентов аллогенных периферических стволовых клеток крови, мобилизованных с помощью филграстима.

Были получены сведения о реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходах у пациентов, получающих Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга.

Трансформация в лейкоз или предлейкоз.

Особую осторожность следует проявлять при дифференциальной диагностике тяжелой хронической нейтропении и других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз.

До начала лечения необходимо сделать развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также исследовать морфологическую картину костного мозга и кариотип.

У пациентов с врожденной нейтропенией при длительном лечении филграстимом наблюдалась миелодисплазия или лейкоз (12,1 % в течение 5 лет). Это наблюдение было отмечено только в отношении пациентов с врожденной нейтропенией. Миелодисплазия и лейкоз являются обычными осложнениями данного заболевания, их причинно-следственная связь с применением филграстима не определена. Примерно у 12 % больных с начальной нормальной цитогенетикой при повторных исследованиях выявлялись аномалии, в том числе один случай моносомии 7. При развитии лейкоза или предлейкоза (увеличение количества лейкобластов в периферической крови) филграстим следует отменить. Пока неясно, способствует ли длительное лечение филграстимом больных с нарушенным цитогенезом развитию цитогенетических аномалий, миелодисплазии или лейкоза. Рекомендуются регулярно (примерно каждые 12 месяцев) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

Особые предостережения для пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН).

Формула крови.

Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения препаратом.

При развитии тромбоцитопении (количество тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) следует рассмотреть вопрос о временной отмене препарата или уменьшении дозы. Нужно наблюдать также и за другими показателями формулы крови, требующими тщательного контроля, в том числе за анемией и транзиторным увеличением количества миелоидных клеток-предшественников.

Цитогенетические нарушения, лейкоз и остеопороз (9,1 %) были обнаружены при длительном наблюдении (более 5 лет) у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией. Неизвестно, связана ли указанная патология с лечением.

Инфекции, приводящие к миелосупрессии.

Нейтропения может развиваться вследствие инфильтрации костного мозга оппортунистическими инфекциями, такими как комплекс *Micobacterium avium*, или вследствие опухолевого поражения костного мозга (лимфомы). У больных с известной инфильтрацией костного мозга инфекционными возбудителями или с опухолевыми поражениями костного мозга терапию филграстимом для лечения нейтропении следует проводить одновременно с терапией указанной патологии. Механизм действия филграстима при лечении нейтропении, обусловленной инфильтрацией костного мозга инфекционными возбудителями или опухолевым поражением, не установлен.

Особые предостережения для пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Формула крови.

Необходимо регулярно определять абсолютное количество нейтрофилов, особенно в первые несколько недель лечения. Некоторые пациенты очень быстро и с существенным увеличением числа нейтрофилов отвечают на начальные дозы филграстима. При лечении препаратом необходимо ежедневно в течение первых нескольких дней определять абсолютное число нейтрофилов. Далее рекомендуется определять абсолютное число нейтрофилов минимум 2 раза в неделю в течение первых 2 недель и после этого 1 раз в неделю или через неделю в ходе поддерживающей терапии. При проведении поддерживающей терапии филграстимом в дозе 300 мкг в сутки по прерывистой схеме возможны значительные колебания количества нейтрофилов. С учетом колебания значений абсолютного числа нейтрофилов, для определения действительного самого низкого уровня абсолютного числа нейтрофилов забор крови для определения абсолютного количества нейтрофилов необходимо проводить непосредственно перед введением следующей дозы препарата.

Спленомегалия является непосредственным эффектом терапии препаратами филграстима. У 31 % пациентов, получавших лечение филграстимом в клинических исследованиях, обнаруживалась спленомегалия при пальпации. Увеличение размеров селезенки по данным рентгенографии выявлялось рано при лечении филграстимом и имело тенденцию к стабилизации. Снижение дозы приводило к замедлению или остановке прогрессирования увеличения селезенки. Проведение спленэктомии требовалось 3 % пациентов. Рекомендуется регулярное определение размеров селезенки. Размеры селезенки необходимо контролировать регулярно путем абдоминальной пальпации. У небольшого числа больных наблюдались гематурия/протеинурия. Для контроля этих показателей необходимо регулярно делать анализ мочи. Безопасность и эффективность применения препарата новорожденным и больным с аутоиммунной нейтропенией не установлены. Согласно

опубликованным данным, у пациентов с серповидноклеточной анемией наличие высокого количества лейкоцитов является неблагоприятным прогностическим фактором. Учитывая эти данные, врачам следует с осторожностью назначать филграстим таким пациентам, тщательно мониторить соответствующие лабораторные параметры и помнить о возможной связи с возникновением спленомегалии и вазоокклюзивных кризисов.

Описаны случаи серповидноклеточных кризов на фоне приема филграстима, некоторые – с летальным исходом. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при назначении филграстима пациентам с серповидноклеточной анемией, тщательно оценив пользу и возможные риски.

Больным с остеопорозом и сопутствующей патологией костей, которые получают непрерывное лечение филграстимом в течение 6 месяцев и более, показано проведение контроля плотности костного вещества.

Лекарственное средство практически не содержит натрия.

Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Не исследовалась.

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения филграстима в период беременности не установлена. Не рекомендуется применять в период беременности. Неизвестно, проникает ли филграстим в грудное молоко, поэтому применять его в период кормления грудью не рекомендуется.

Способ применения и дозы

При проведении цитотоксической химиотерапии по стандартным схемам препарат назначать по 0,5 млн МЕ (5 мкг) на 1 кг массы тела 1 раз в сутки подкожно или путем внутривенного введения.

При миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга начальную дозу препарата филграстим 1 млн МЕ (10 мкг) на 1 кг массы тела в сутки вводить внутривенно капельно в течение 30 минут или путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 24 часов, или подкожно.

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

Филграстим вводят ежедневно, пока количество нейтрофильных гранулоцитов не достигнет ожидаемых минимальных значений, а затем и нормы.

Продолжительность лечения может составлять до 14 дней в зависимости от типа доз и схемы цитотоксической химиотерапии.

На фоне проведенной цитотоксической химиотерапии приобретенное увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов наблюдается обычно через 1-2 дня после начала лечения филграстимом. Не рекомендуется отменять препарат до достижения необходимого минимального значения количества нейтрофильных гранулоцитов.

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

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

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

Больным с тяжелой хронической нейтропенией филграстим следует вводить ежедневно подкожно, пока количество нейтрофильных гранулоцитов не будет стабильно превышать 1500 в 1 мм³. После достижения терапевтического эффекта следует определять эффективную минимальную поддерживающую дозу. Для поддержания необходимого количества нейтрофильных гранулоцитов необходимо длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить в зависимости от реакции больного на терапию. В дальнейшем каждые 1-2 недели можно проводить индивидуальную коррекцию дозы для поддержания среднего количества нейтрофильных гранулоцитов в диапазоне 1500–10 000 в 1 мм³. Для больных с тяжелыми инфекциями можно применять схему с более быстрым

повышением дозы.

Разведенные растворы препарата после приготовления нужно хранить в холодильнике при температуре 2–8 °C не более 24 часов.

Дети

Применять детям в возрасте от 2 лет при терапии, направленной на увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов, для снижения частоты и для сокращения продолжительности инфекционных осложнений у детей с тяжелой врожденной, периодической или злокачественной нейтропенией (абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов <500 в 1 мм^3) и с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

Передозировка

Эффекты, связанные с передозировкой филграстима, установлены не были.

У пациентов с тяжелой хронической нейтропенией при применении филграстима в дозах, превышающих 14,5 млн МЕ (145 мкг)/кг массы тела в сутки, симптомы передозировки не наблюдались.

При передозировке отмена филграстима сопровождалась снижением количества нейтрофилов на 50 % в течение 1–2 дней и возвращением к норме в течение 1–7 дней.

Побочные реакции

Пациенты с тяжелой хронической нейтропенией

Наиболее частыми клиническими нежелательными явлениями были боли в костях и общая мышечная боль. Частота этих побочных реакций при применении филграстима со временем уменьшается. Также наблюдалась спленомегалия, которая обычно не прогрессирует, и тромбоцитопения. О головной боли и диарее сообщалось вскоре после начала терапии филграстимом, обычно у менее чем 10 % пациентов. Также сообщалось об анемии и носовом кровотечении с такой же частотой возникновения, но только при длительном лечении. Сообщалось о транзиторном повышении концентрации мочевой кислоты, активности лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови без клинических симптомов, а также транзиторной умеренной гипогликемии. Побочные реакции, возможно, связанные с терапией филграстимом, обычно возникали у менее чем 2 % пациентов с тяжелой хронической нейтропенией: реакции в месте введения, головная боль, гепатомегалия, артралгия, алопеция и кожные высыпания.

В течение длительного применения филграстима у 2 % пациентов с тяжелой хронической нейтропенией сообщалось о кожном васкулите. Редко сообщалось о протеинурии/гематурии.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто: анемия, спленомегалия; часто: тромбоцитопения; нечасто: нарушения функции селезенки.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: очень часто: гипогликемия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, гиперурикемия.

Неврологические расстройства: часто: головная боль.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто: носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто: гепатомегалия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто: алопеция, кожный васкулит, кожная сыпь, боль в месте инъекции, сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто: скелетно-мышечная боль, артралгия; часто: остеопороз.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто: гематурия, протеинурия.

Пациенты после химиотерапии

В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями, связанными с применением лекарственного средства в рекомендованных дозах, были слабая, умеренная или тяжелая скелетно-мышечная боль. Скелетно-мышечная боль в общем контролируется обычными анальгетиками. Менее частыми побочными реакциями были нарушения мочеиспускания, дизурия легкой и умеренной степени.

Побочные реакции, которые наблюдались у больных, получавших химиотерапию с/без адъювантной терапии филграстимом: тошнота, рвота, алопеция, диарея, слабость, анорексия, мукозит, головная боль, кашель, сыпь на коже, боль в грудной клетке, генерализованная слабость, ангина, запор и неуточненная боль.

Наблюдалось повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (обратимые, дозозависимые изменения, обычно легкие или умеренные). Сообщалось о транзиторной артериальной гипотензии, которая не требовала медикаментозной коррекции.

Сообщалось о единичных случаях сосудистых расстройств (венооокклюзионная болезнь, нарушения, связанные с изменением содержания жидкости в организме) у пациентов после получения высокодозовой химиотерапии с последующей аутологичной пересадкой костного мозга. Причинно-следственная связь с применением филграстима не установлена.

Изредка сообщалось о симптомах, свидетельствующих о реакции аллергического типа, около половины из которых ассоциировались с введением первой дозы. В целом такие симптомы чаще наблюдались после внутривенного введения. В некоторых случаях возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов.

У пациентов, получавших филграстим, сообщалось об аллергических реакциях, в том числе анафилаксии, кожных высыпаниях, крапивнице, ангионевротическом отеке, одышке и гипотензии, которые развивались в начале терапии или при дальнейшем лечении филграстимом. В отдельных случаях возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между препаратом и побочной реакцией. При развитии серьезных аллергических реакций терапию филграстимом необходимо прекратить.

Очень редко сообщалось о кожном васкулите у пациентов, получавших длительное лечение. Имеются сообщения об отдельных случаях протеинурии/гематурии. Примерно у 1/3 пациентов развилась в общем субклиническая спленомегалия при длительной терапии. Сообщалось о единичных случаях синдрома Свита (острый фебрильный дерматоз). На основе имеющихся данных причинно-следственная связь с применением филграстима не установлена. Нельзя исключить вероятность развития синдрома Свита.

В отдельных случаях наблюдалось обострение ревматоидного артрита.

Редко сообщалось о побочных реакциях со стороны легких, иногда летальных, в том числе интерстициальной пневмонии при применении филграстима после химиотерапии, в частности при применении схем, содержащих блеомицин, хотя причинно-следственная связь с лечением не была установлена (см. инструкцию по медицинскому применению блеомицина).

Редко сообщалось о возникновении побочных эффектов со стороны легких, таких как интерстициальная пневмония, отек легких, легочные инфильтраты и фиброз легких, некоторые из них привели к дыхательной недостаточности или респираторному дистресс-синдрому взрослых, который может иметь летальный исход.

Очень редко сообщалось о псевдоподагре у пациентов со злокачественными опухолями, получавших лечение филграстимом.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто: повышение активности щелочной фосфатазы (50 %), повышение активности лактатдегидрогеназы (60 %), гиперурикемия (30 %), гипергликемия.

Неврологические расстройства: часто: головная боль.

Со стороны сосудов: единичные: сосудистые расстройства, капиллярный синдром, синдром повышенной проницаемости капилляров, окклюзия сосудов.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: кашель, ангина; единичные: легочные инфильтраты; отек легких, фиброз легких, интерстициальная пневмония, кровохарканье, коллагеновая болезнь, гипоксия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, рвота; часто: запор, анорексия, диарея, мукозит.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто: повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (10 %).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто: алопеция, сыпь, нечасто: синдром Свита; единичные: кожный васкулит.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: боль в грудной клетке, скелетно-мышечная боль; единичные: обострение ревматоидного артрита, псевдоподагра, подагра.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, крапивницу, анафилаксию, одышку, гипотонию.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: единичные: нарушения со стороны лабораторных показателей мочи (дизурия, аномальная моча).

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто: слабость, генерализованная слабость, нечасто: неутонченная боль; единичные: аллергические реакции.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

В клинических исследованиях единственной побочной реакцией, которая была связана с применением филграстима, были боли в костях и мышцах, которые в основном были слабыми или умеренными. Частота возникновения боли была подобна таковой у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Сообщалось о том, что спленомегалия связана с терапией филграстимом у <3 % пациентов. Во всех случаях спленомегалия была легкой или умеренной степени при физикальном обследовании с благоприятным клиническим течением. Не было отмечено случаев гиперспленизма. Спленэктомия не проводилась ни в одном случае. Спленомегалия довольно часто наблюдается у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также разной степени выраженности встречается у большинства пациентов со СПИДом.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто: расстройства функции селезенки.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто: скелетно-мышечная боль, артралгия.

Побочные реакции, зарегистрированные в пострегистрационный период

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, тяжелые аллергические реакции, одышка.

Симптомы могут развиваться в начале терапии или при последующем лечении филграстимом. В некоторых случаях возобновление лечения сопровождалось рецидивом симптомов, что свидетельствует о наличии причинно-следственной связи.

При развитии серьезных аллергических реакций терапию филграстимом следует прекратить.

Со стороны крови и лимфатической системы: спленомегалия, нарушение функции селезенки, тромбоцитопения, лейкоцитоз, анемия, у пациентов с серповидноклеточной анемией описаны единичные случаи серповидноклеточного криза, в некоторых случаях – с летальным исходом. Редко регистрировались случаи разрыва селезенки у здоровых доноров и у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших филграстим.

Нарушение метаболизма: усиление аппетита, гипергликемия, гиперурикемия.

Со стороны сосудов: гипотония, капиллярный синдром, синдром повышенной проницаемости капилляров.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, кровохарканье, острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, отек легких, коллагеновая болезнь, легочная инфильтрация, легочное кровотечение, гипоксия.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатомегалия, увеличение АСТ крови.

Со стороны костно-мышечной системы: обострение ревматоидного артрита, остеопороз, артралгия, очень редко регистрировались явления псевдоподагры у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших филграстим.

Со стороны почек: дизурия, аномальная моча, протеинурия, гематурия.

Общие расстройства: реакции в месте введения.

Изменения со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко сообщалось о единичных случаях острого фебрильного дерматоза (синдром Свита) (с частотой $\geq 0,01$ % и $< 0,1$ %).

Сообщалось о редких случаях кожного васкулита (0,001 %) у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших филграстим.

Лабораторные показатели: у пациентов, получавших филграстим после цитотоксической химиотерапии, наблюдалось обратимое повышение уровня мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы без клинических проявлений (обычно слабые или умеренные).

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 1 мл (30 млн МЕ) (0,3 мг) в предварительно наполненном шприце. По 1 предварительно наполненному шприцу в блистере из пленки ПВХ. По 1 блистеру в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «ФЗ «Биофарма».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 09100, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Киевская, 37.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).