

Состав и форма выпуска

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный или светло-желтого цвета.

1 мл раствора содержит филграстим 300 мкг.

Вспомогательные вещества: маннитол - 50 мг, декстран 60000 - 15 мг, натрия ацетата тригидрат - 0.23 мг, уксусная кислота ледяная до pH 4,0, полисорбат 80 - 0,04 мг, вода д/и до 1 мл.

Фармакологическое действие

Г-КСФ. Иммуномодулятор. Представляет собой высокоочищенный негликолизированный белок. Регулирует продукцию функциональных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Вызывает заметное повышение нейтрофилов в течение 24 ч и незначительное увеличение моноцитов.

Фармакокинетика

V_d составляет около 150 мл/кг. Не кумулирует.

$T_{1/2}$ составляет около 3.5 ч, клиренс - около 0.6 мл/мин/кг.

Показания препарата Лейкостим

Для сокращения продолжительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении у больных, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома), а также сокращения продолжительности нейтропении и ее клинических последствий у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей пересадкой костного мозга.

Для мобилизации аутологичных клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови (в т.ч. после миелосупрессивной терапии), для ускорения восстановления гемопоэза путем введения этих клеток после миелосупрессии или миелоаблации.

Длительная терапия для увеличения числа нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений у детей и взрослых с тяжелой врожденной, периодической или злокачественной нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов <500/мкл) и тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

Режим дозирования

Лейкостим® может быть введен как подкожно, так и внутривенно. Способ введения и дозы зависят от конкретной клинической ситуации и определяются лечащим врачом.

Предпочтителен подкожный путь введения. При необходимости внутривенного введения требуемое количество препарата вводится из шприца во флакон или пластиковый контейнер с 5% раствором декстрозы, затем производится 30-минутная инфузия разведенного препарата. В связи с повышенной чувствительностью быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксическим химиопрепаратам, использование препарата Лейкостим® не рекомендуется менее чем за 24 часа до начала курса химиотерапии и ранее, чем через 24 часа после окончания курса химиотерапии.

Указания по разведению

Лейкостим® нельзя разводить 0,9% раствором натрия хлорида; препарат разводят 5% раствором декстрозы. Если препарат разводится до концентрации менее 15 мкг/мл (менее 1,5 млн. МЕ/мл), то в раствор следует добавлять сывороточный альбумин человека, чтобы конечная концентрация альбумина составляла 2 мг/мл. Например, при конечном объеме раствора 20 мл, суммарную дозу препарата Лейкостим® менее 300 мкг (менее 30 млн. МЕ) следует вводить с добавлением 0,2 мл 20% раствора альбумина человека. Нельзя разводить филграстим до конечной концентрации менее 2 мкг/мл (менее 0,2 млн. МЕ/мл).

Рекомендуемые дозы

Для лечения **нейтропении после курса цитотоксической химиотерапии** Лейкостим® вводят один раз в сутки подкожно или внутривенно в дозе 5,0 мкг (0,5 млн. МЕ) на 1 кг массы тела больного.

У больных, получающих цитотоксическую химиотерапию, преходящее увеличение числа нейтрофилов наблюдается обычно через 1 - 2 дня после начала лечения препаратом Лейкостим®. Для оценки эффективности лечения желателен ежедневный подсчет количества нейтрофилов в периферической крови. Для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию препаратом Лейкостим® до тех пор, пока число нейтрофилов не перейдет ожидаемый минимум и не достигнет нормальных значений. После достижения абсолютного числа нейтрофилов, превышающего $2,0 \times 10^9/\text{л}$ препарат можно отменить. При необходимости продолжительность курса терапии может составить до 12 дней, в зависимости от тяжести заболевания и выраженности нейтропении.

После **миелоаблативной химиотерапии с последующей пересадкой костного мозга** Лейкостим® вводят подкожно или внутривенно из расчета 10 мкг (1,0 млн. МЕ) на 1 кг массы тела. Первую дозу препарата Лейкостим® следует вводить не ранее, чем через 24 часа после цитотоксической химиотерапии, а при трансплантации костного мозга - не позже, чем через 24 часа после инфузии костного мозга. После того как пройдет момент максимального снижения числа нейтрофилов, суточную дозу корректируют в зависимости от динамики их числа. Если содержание нейтрофилов в периферической крови превышает $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение трех дней подряд, дозу препарата Лейкостим® уменьшают в два раза (до 5,0 мкг (0,5 млн. МЕ) на 1 кг массы тела). Затем, если абсолютное число нейтрофилов

превышает $1,0 \times 10^9$ /л в течение трех дней подряд, Лейкостим® отменяют. В случае уменьшения абсолютного числа нейтрофилов в процессе лечения ниже $1,0 \times 10^9$ /л, дозу препарата Лейкостим вновь увеличивают до 10 мкг (1,0 млн. МЕ) на 1 кг массы тела.

Для **мобилизации кроветворных стволовых клеток** Лейкостим® вводят подкожно в суточной дозе 5,0 мкг (0,5 млн. МЕ) на 1 кг массы тела (у больных после миелосупрессивной химиотерапии) или 10 мкг (1,0 млн. МЕ) на 1 кг массы пациента (в отсутствие химиотерапии) в течение 5-7 последовательных дней (количество введений зависит от скорости нарастания количества лейкоцитов в периферической крови и результативности сепарации). За день до предполагаемого срока первой сепарации (4-й день введения препарата Лейкостим®) и в последующие дни (до дня последней сепарации) оценивается количество лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови пациента. Цитаферез проводится в случае увеличения числа лейкоцитов до 5×10^9 /л периферической крови, начиная с 5-го дня введения препарата Лейкостим®. После каждой сепарации подсчитывается число ядродержащих клеток и CD34+ клеток в предназначенном для криоконсервации образце. При достижении количества криоконсервированных CD34+ клеток, которое достаточно для проведения трансплантации (не менее 2×10^6 на кг массы пациента), введение препарата Лейкостим® прекращается. Эффективность и безопасность применения препарата Лейкостим® у здоровых доноров младше 16 и старше 60 лет не исследовались.

При **тяжелой хронической нейтропении (ТХН)** Лейкостим® следует вводить ежедневно подкожно до тех пор, пока число нейтрофилов не будет стабильно превышать $1,5 \times 10^9$ /л (при врожденной нейтропении - в дозе 12 мкг (1,2 млн. МЕ) на 1 кг массы пациента в сутки подкожно за одно или несколько введений; при идиопатической или периодической нейтропении - 5,0 мкг (0,5 млн. МЕ) на 1 кг массы в сутки). После достижения терапевтического эффекта нужно определить минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня нейтрофилов. Для этого требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1 - 2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить, в зависимости от реакции больного на терапию. Впоследствии каждые 1 - 2 недели следует производить коррекцию дозы для поддержания числа нейтрофилов в диапазоне $1,5 - 10 \times 10^9$ /л.

При нейтропении, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией: начальная доза 1 - 4 мкг (0,1-0,4 млн. МЕ) на 1 кг массы тела в сутки однократно подкожно до нормализации числа нейтрофилов ($> 2 \times 10^9$ /л). Нормализация числа нейтрофилов обычно наступает через 2 дня. При неэффективности начальной дозы проводится ее эскалация до 5,0 мкг (0,5 млн. МЕ) на 1 кг массы в сутки однократно подкожно. После достижения терапевтического эффекта проводится поддерживающая терапия препаратом Лейкостим® в дозе 1 - 4 мкг (0,1 - 0,4 млн. МЕ) на 1 кг массы в сутки 2-3 раза в неделю. В дальнейшем может потребоваться индивидуальная коррекция дозы и длительная терапия препаратом Лейкостим® для поддержания числа нейтрофилов более $2,0 \times 10^9$ /л.

Побочное действие

Со стороны костно-мышечной системы: возможны боли в мышцах или костях.

Со стороны мочевыделительной системы: возможна дизурия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможна транзиторная артериальная гипотензия.

Со стороны лабораторных показателей: обратимое повышение уровней ЛДГ, ЩФ и ГГТ, мочевой кислоты в плазме крови.

Прочие: редко, преимущественно после в/в введения - симптомы, указывающие на реакции аллергического типа (около половины из них были связаны с введением первой дозы).

Противопоказания к применению

Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями, повышенная чувствительность к филграстиму.

Применение при беременности и кормлении грудью

Безопасность применения при беременности не установлена, поэтому следует оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Применение при нарушениях функции печени

Не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, т.к. эффективность и безопасность филграстима у данной категории больных не изучена.

Применение при нарушениях функции почек

Не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, т.к. эффективность и безопасность филграстима у данной категории больных не изучена.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения у новорожденных не установлены.

Применение у пожилых пациентов

Специальных исследований эффективности и безопасности применения филграстима у пациентов старческого возраста не проводилось.

Особые указания

Не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или

печени, т.к. эффективность и безопасность филграстима у данной категории больных не изучена.

Пациентам с сопутствующими костной патологией и остеопорозом, получающим филграстим непрерывно в течение более 6 месяцев, рекомендуется контроль плотности костного вещества.

Эффективность филграстима у пациентов со значительно пониженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучено. Филграстим повышает число нейтрофилов путем воздействия, прежде всего, на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому у больных с пониженным содержанием клеток-предшественников (например, подвергшихся интенсивной лучевой терапии или химиотерапии) степень повышения числа нейтрофилов может быть ниже.

Г-КСФ человека может вызывать рост миелоидных клеток *in vitro*. Аналогичные эффекты могут наблюдаться *in vivo* и в отношении некоторых немиелоидных клеток. Безопасность и эффективность применения филграстима у пациентов с миелодиспластическим синдромом и хроническим миелолейкозом не установлены, поэтому при этих заболеваниях он не показан. Следует особенно тщательно провести дифференциальный диагноз между бласттрансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

В период лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов. Если после прохождения ожидаемого минимума оно превысит 50 000/мкл филграстим следует немедленно отменить. Если филграстим применяется для мобилизации клеток-предшественников гемопоэза периферической крови, его отменяют в том случае, когда число лейкоцитов превысит 100 000/мкл.

С особой осторожностью следует применять у пациентов, получающих высокодозную цитотоксическую химиотерапию.

Монотерапия филграстимом не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленные миелосупрессивной химиотерапией. Рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и гематокрит. Особую осторожность следует проявлять при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, известных своей способностью вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Перед применением филграстима при тяжелых хронических нейтропениях следует особенно тщательно провести дифференциальный диагноз с другими гематологическими заболеваниями, такими как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. До начала лечения следует провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также исследовать морфологическую картину костного мозга и кариотип.

Следует тщательно контролировать картину крови, в т.ч. число тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения филграстимом. При тромбоцитопении (число тромбоцитов стабильно ниже 100 000/мкл) следует рассмотреть вопрос о временной отмене филграстима или уменьшении дозы. Наблюдаются также и другие изменения формулы крови, требующие ее тщательного контроля, в т.ч. анемия и преходящее увеличение количества миелоидных клеток-предшественников.

В период лечения следует регулярно контролировать размер селезенки, проводить анализ мочи.

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

Специальных исследований эффективности и безопасности применения филграстима у пациентов старческого возраста не проводилось.

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

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8°C.

Список Б. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.