

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

**Філстим®**  
**(Filstimun®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* filgrastim;

1 мл розчину містить 0,3 мг (30 млн МО) філграстиму гранулоциту колонієстимулюючого фактору (Г-КСФ);

1,6 мл розчину містить 0,48 мг (48 млн МО) філграстиму гранулоциту колонієстимулюючого фактору (Г-КСФ);

*допоміжні речовини:* натрію ацетат тригідрат, полісорбат 80, сорбіт (Е 420), вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора або злегка опалесцююча, безбарвна або злегка жовтуватого кольору рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Філграстим.

Код АТХ L03A A02.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Філграстим є високоочищеним негліколізованим поліпептидом, що містить 175 залишків амінокислот.

Продукується генетично модифікованою культурою *Escherichia coli* BL21(DE3)/pES3-7, що містить ген гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) людини.

Людський Г-КСФ регулює утворення функціонально активних нейтрофільних гранулоцитів та їх надходження в кров з кісткового мозку.

Філстим®, що містить рекомбінантний Г-КСФ, помітно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові вже протягом перших 24 годин після введення і одночасно спричиняє деяке збільшення кількості моноцитів.

Збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та їхні функціональні особливості залежать від дози.

Застосування препаратів філграстиму значно знижує частоту і тривалість нейтропенії у хворих після хіміотерапії цитостатиками, мієлоаблативної терапії з наступною пересадкою кісткового мозку.

У хворих, які одержували препарат, рідше виникає потреба в госпіталізації, вони перебувають менше часу в стаціонарі, потребують більш низьких доз антибіотиків порівняно з хворими, які одержували тільки цитотоксичну терапію.

Застосування філграстиму (як первинне, так і після хіміотерапії) активує клітини-попередники периферичної крові (КППК).

У дітей і дорослих з важкою хронічною нейтропенією (важкою вродженою, періодичною і злоякісною нейтропенією) препарат стабільно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові і зменшує частоту інфекційних ускладнень.

Після завершення лікування препаратом кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові знижується на 50 % протягом 1-2 днів і повертається до нормального рівня протягом 1-7 днів.

#### *Фармакокінетика.*

Після підшкірного введення препарату в рекомендованих дозах його концентрація в сироватці крові перевищує 10 нг/мл протягом 8-16 годин; об'єм розподілу в крові становить близько 150 мл/кг. Середнє значення періоду напіввиведення філграстиму із сироватки крові становить близько 3,5 години, а швидкість кліренсу – близько 0,6 мл/хв на 1 кг маси тіла. Безперервна інфузія протягом 28 днів хворим, які одужують після аутологічної пересадки кісткового мозку, не супроводжувалася ознаками кумуляції і збільшення періоду напіввиведення препарату.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

- Для скорочення тривалості і зниження частоти виникнення нейтропенії, в тому числі такої, що супроводжується фебрильною реакцією у хворих, які одержують хіміотерапію цитотоксичними засобами, при немієлоїдних злоякісних захворюваннях.
- Для скорочення тривалості нейтропенії і її клінічних наслідків у хворих, які одержували мієлоаблативну терапію з наступною трансплантацією кісткового мозку.
- Для мобілізації аутологічних клітин-попередників периферичної крові (КППК) після мієлосупресивної терапії, для прискорення відновлення гемопоєзу шляхом введення цих клітин після мієлосупресії або мієлоабляції.
- При тривалій терапії, що спрямована на збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, для зниження частоти і для скорочення тривалості інфекційних ускладнень у дітей і дорослих з тяжкою вродженою, періодичною або злоякісною нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів <500 у 1 мм<sup>3</sup>) та з тяжкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до філграстиму, колонієстимулюючих факторів *Escherichia coli* або до будь-якого компонента препарату.

Не слід використовувати з метою підвищення переносимості збільшених доз цитотоксичних хіміотерапевтичних препаратів.

Тяжка вроджена нейтропенія (синдром Костмана) з цитогенетичними порушеннями та аутоімунна нейтропенія.

Термінальна стадія хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Хронічний мієлолейкоз та мієлодиспластичний синдром.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не встановлена безпека та ефективність введення філграстиму в один день з мієлосупресивними цитотоксичними хіміопрепаратами. Через чутливість мієлоїдних клітин, які швидко діляться, до мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії, призначати філграстим в інтервалі 24 годин до і після введення цих препаратів не рекомендується.

Можливе посилення нейтропенії при взаємодії з 5-фторурацилом. Можлива взаємодія філграстиму з іншими гемопоетичними факторами росту та цитокінами не досліджувалась.

Враховуючи, що літій стимулює вивільнення нейтрофілів, можливе посилення дії препарату.

Препарат несумісний з розчином натрію хлориду.

**Особливості застосування.** Г-КСФ сприяє росту мієлоїдних клітин *in vitro*. Аналогічний ефект *in vitro* може спостерігатися і у деяких немієлоїдних клітинах. Безпека та ефективність застосування філграстиму у хворих із мієлодиспластичним синдромом або хронічним мієлолейкозом не встановлені. Тому при цих захворюваннях препарат не показаний. Особливу увагу слід звертати при проведенні диференційного діагнозу між бластною трансформацією при хронічному мієлолейкозі і гострому мієлолейкозі.

Ефективність філграстиму при хіміотерапії з відстроченою мієлосупресією, наприклад, нітрозосечовиною, мітоміцином С або мієлосупресивними дозами антиметаболітів, таких як 5-ФУ або цитозин-арабінозин, на даний час відповідним чином не підтверджена.

*Особливі застереження для пацієнтів з онкологічними захворюваннями.*

*Лейкоцитоз:* лейкоцитоз  $100 \times 10^9/\text{л}$  і більше рідко спостерігався під час лікування філграстимом у дозах, які перевищували 0,3 млн МО (3 мкг)/кг на добу. Будь-яких побічних реакцій, що безпосередньо були б пов'язані з таким рівнем лейкоцитозу, не описано. Проте з огляду на можливий ризик, пов'язаний з лейкоцитозом, потрібно регулярно визначати кількість лейкоцитів. Якщо після проходження очікуваного найнижчого рівня кількість лейкоцитів перевищить  $50 \times 10^9/\text{л}$ , філграстим слід негайно відмінити. Якщо філграстим застосовувати для мобілізації периферичних стовбурових клітин крові, препарат слід відмінити, якщо кількість лейкоцитів перевищить  $70 \times 10^9/\text{л}$ .

*Ризик, пов'язаний із високодозовою хіміотерапією.*

Особливу обережність слід виявляти при лікуванні хворих, які отримують високодозову хіміотерапію, оскільки покращення відповіді пухлини на таке лікування не спостерігалось, в той час як підвищені дози хіміопрепаратів мають більш виражену токсичність, включаючи серцево-судинні, легеневі, неврологічні і дерматологічні прояви (див. інструкції для застосування конкретних хіміопрепаратів). Монотерапія філграстимом не запобігає тромбоцитопенії та анемії, що спричинені мієлосупресивною хіміотерапією, однак дозволяє застосовувати хіміопрепарати в більш високих дозах (відповідно до схеми), внаслідок чого хворий піддається високому ризику розвитку тромбоцитопенії та анемії. Рекомендується регулярно визначати кількість тромбоцитів і показник гематокриту. Особливу обережність слід проявити при застосуванні однокомпонентних або комбінованих хіміотерапевтичних схем, здатних спричинити тромбоцитопенію.

Застосування КППК, мобілізованих за допомогою препаратів філграстиму, зменшує вираженість і тривалість тромбоцитопенії після мієлосупресивної або мієлоаблативної хіміотерапії.

Рідко після введення гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора повідомлялося про побічні реакції з боку легенів, зокрема про інтерстиціальну пневмонію. Пацієнти з легеневиими інфільтратами або пневмонією в нещодавньому анамнезі можуть мати підвищений ризик ускладнень. Виникнення з боку легень симптомів, таких як кашель, лихоманка і задишка, у поєднанні з ознаками рентгенологічних інфільтративних змін легень, погіршенням функції легень і збільшенням кількості нейтрофілів можуть бути попередніми ознаками респіраторного дистрес-синдрому дорослих. У таких випадках препарат слід відмінити та призначити відповідне лікування.

Існує обмежений досвід застосування препарату для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки та/або нирок.

*Особливі застереження для пацієнтів, яким проводиться мобілізація периферичних стовбурових клітин крові.*

*Мобілізація.*

Перспективних рандомізованих досліджень з метою порівняння двох рекомендованих методів мобілізації периферичних стовбурових клітин крові (тільки філграстим або в комбінації з мієлосупресивною терапією) в одній і тій же популяції хворих не проводили. Безпосереднє порівняння результатів різних досліджень утруднене внаслідок індивідуальних відмінностей між пацієнтами, а також внаслідок відмінностей лабораторних аналізів CD34+ клітин. Тому досить складно рекомендувати оптимальний метод мобілізації. Метод мобілізації слід обирати залежно від загальної мети лікування для конкретного пацієнта.

*Попереднє лікування цитотоксичними засобами.*

У хворих, яким у минулому проводили інтенсивну мієлосупресивну терапію, і які після цього отримували філграстим з метою мобілізації периферичних стовбурових клітин крові, може не відбуватися достатнього збільшення периферичних стовбурових клітин крові до рекомендованого мінімального рівня  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34+ клітин/кг. Прискорення відновлення кількості тромбоцитів у цих пацієнтів також може бути менш виражене, ніж у раніше нелікованих пацієнтів або у пацієнтів, які отримували менш екстенсивне лікування. Деякі цитостатики особливо токсично впливають на клітини-попередники гемопоєзу і можуть негативно впливати на їхню мобілізацію. Застосування таких препаратів як мелфалан, кармустин та карбоплатин протягом тривалого періоду до початку запланованої мобілізації стовбурових клітин може зменшити ступінь її вираженості. Навпаки, застосування мелфалану, кармустину або карбоплатину разом з філграстимом сприяє мобілізації стовбурових клітин крові. Якщо планується трансплантація периферичних стовбурових клітин крові, рекомендується запланувати їх мобілізацію на ранній стадії курсу лікування. У пацієнтів, які отримують таке лікування, особливу увагу слід звернути на кількість клітин-попередників, мобілізованих до застосування високодозової хіміотерапії. Якщо результати мобілізації, відповідно до

вищенаведених критеріїв, недостатні, слід розглянути альтернативні види лікування, що не потребують заміщення клітин-попередників.

*Оцінка кількості стовбурових клітин крові.*

Оцінюючи кількість стовбурових клітин крові, мобілізованих у хворих за допомогою філграстиму, слід приділити особливу увагу методу кількісного визначення. Результати проточного цитометричного аналізу кількості CD34+ клітин залежать від конкретної методології, і потрібно з обережністю ставитися до рекомендацій щодо їхньої кількості, що базуються на дослідженнях, проведених в інших лабораторіях.

Існує складна, але стабільна статистична залежність між кількістю введених в реінфузію CD34+ клітин і швидкістю нормалізації кількості тромбоцитів після високодозової хіміотерапії.

Рекомендована мінімальна кількість  $2,0 \times 10^6$  CD34+ клітин/кг базується на опублікованих даних досвіду застосування і призводить до достатнього відновлення гематологічних показників. Кількість, що перевищує це значення, очевидно супроводжується більш швидкою нормалізацією; кількість менша за вказану – більш повільною нормалізацією картини крові.

*Особливі застереження у реципієнтів аlogenних периферичних стовбурових клітин крові, мобілізованих за допомогою філграстиму.*

Були отримані повідомлення про реакції «Трансплантат проти хазяїна» і летальні наслідки у пацієнтів, які отримують Г-КСФ після аlogenної трансплантації кісткового мозку.

*Трансформація в лейкоз або передлейкоз.*

Особливу обережність слід виявляти при диференційній діагностиці тяжкої хронічної нейтропенії з іншими гематологічними захворюваннями, такими як апластична анемія, мієлодисплазія і мієлолейкоз.

До початку лікування слід зробити розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, а також дослідити морфологічну картину кісткового мозку і каріотип.

У пацієнтів з вродженою нейтропенією при довготривалому лікуванні філграстимом спостерігалася мієлодисплазія або лейкоз (12,1% протягом 5 років). Це спостереження було відзначено тільки стосовно пацієнтів з вродженою нейтропенією. Мієлодисплазія і лейкоз є звичайними ускладненнями даного захворювання, їх причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням філграстиму не визначений. Приблизно у 12 % хворих з початковою нормальною цитогенетикою при повторних дослідженнях виявлялись аномалії, у тому числі один випадок моносомії 7. При розвитку лейкозу або передлейкозу (збільшення кількості лейкобластів у периферичній крові) філграстим слід відмінити. Досі ще не зрозуміло, чи сприяє тривале лікування філграстимом хворих з порушеним цитогенезом розвитку цитогенетичних аномалій, мієлодисплазії або лейкозу. Рекомендується регулярно (приблизно кожні 12 місяців) проводити морфологічні та цитогенетичні дослідження кісткового мозку.

*Особливі застереження для пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН).*

*Формула крові.*

Потрібно ретельно контролювати кількість тромбоцитів, особливо протягом перших декількох тижнів лікування філграстимом.

При розвитку тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів нижче  $100 \times 10^9$ /л) слід розглянути питання про тимчасову відміну препарату або зменшення його дози. Потрібно спостерігати також і за іншими змінами формули крові, які потребують ретельного контролю формули крові, у тому числі з анемією і транзиторним збільшенням кількості мієлоїдних клітин-попередників.

Цитогенетичні порушення, лейкоз і остеопороз (9,1 %) були виявлені при довготривалому спостереженні (більше 5 років) у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією. Невідомо, чи вказана патологія пов'язана з лікуванням.

*Інфекції, що призводять до мієлосупресії.*

Нейтропенія може розвиватися внаслідок інфільтрації кісткового мозку опортуністичними інфекціями, такими як комплекс *Micobacterium avium* або пухлинного ураження кісткового мозку (лімфома). У хворих із відомою інфільтрацією кісткового мозку інфекційними збудниками або з пухлинними ураженнями кісткового мозку терапію філграстимом для лікування нейтропенії слід проводити одночасно з терапією вказаної патології. Механізм дії філграстиму при лікуванні нейтропенії, зумовленої інфільтрацією кісткового мозку інфекційними збудниками або пухлинним ураженням, не встановлений.

*Особливі застереження для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.*

*Формула крові*

Необхідно регулярно визначати абсолютну кількість нейтрофілів, особливо протягом перших декількох

тижнів лікування препаратом. Деякі пацієнти дуже швидко і з суттєвим збільшенням кількості нейтрофілів відповідають на початкові дози філграстиму. При лікуванні препаратом необхідно щоденно протягом перших декількох днів визначати абсолютне число нейтрофілів. Далі рекомендується визначати абсолютну кількість нейтрофілів щонайменше 2 рази на тиждень протягом перших 2 тижнів і після цього 1 раз на тиждень або через тиждень під час підтримуючої терапії. При проведенні підтримуючої терапії філграстимом у дозі 300 мкг на добу за переривчастою схемою можливі значні коливання кількості нейтрофілів. З урахуванням коливання значень абсолютної кількості нейтрофілів, для визначення дійсного найнижчого рівня абсолютної кількості нейтрофілів забір крові для визначення абсолютної кількості нейтрофілів необхідно проводити безпосередньо перед призначенням наступної дози препарату. Спленомегалія є безпосереднім ефектом терапії препаратами філграстиму. У 31 % пацієнтів, які отримували лікування філграстимом у клінічних дослідженнях, виявлялася спленомегалія при пальпації. Збільшення розмірів селезінки за даними рентгенографії виявлялися рано при лікуванні філграстимом і мали тенденцію до стабілізації. Зниження дози призводило до сповільнення або зупинки прогресування збільшення селезінки. Проведення спленектомії потребували 3 % пацієнтів. Рекомендується регулярно визначення розмірів селезінки. Розміри селезінки слід контролювати регулярно шляхом абдомінальної пальпації. У невеликої кількості хворих спостерігалися гематурія/протеїнурія. Для контролю цих показників слід регулярно робити аналіз сечі. Безпека та ефективність застосування препарату новонародженим і хворим з аутоімунною нейтропенією не встановлені. Згідно з літературними даними у пацієнтів з серповидно-клітинною анемією наявність високої кількості лейкоцитів є несприятливим прогностичним фактором. Враховуючи ці дані, лікарям слід з обережністю призначати філграстим таким пацієнтам і ретельно моніторувати відповідні лабораторні параметри та пам'ятати про можливий зв'язок із виникненням спленомегалії і вазооклюзивними кризами.

Описані випадки серповидно-клітинних криз на тлі прийому філграстиму, деякі – з летальним наслідком. Тому у пацієнтів із серповидно-клітинною анемією необхідно дотримуватися обережності при призначенні філграстиму, ретельно оцінивши користь і можливі ризики.

Хворим з остеопорозом і супутньою патологією кісток, які одержують беззупинне лікування філграстимом протягом 6 місяців і більше, показане проведення контролю за щільністю кісткової речовини.

Даний лікарський засіб містить 15 ммоль (або 345 мг)/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.*** Безпека застосування філграстиму у період вагітності не встановлена. Невідомо, чи проникає філграстим у грудне молоко, тому застосовувати його у період годування груддю не рекомендується.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*** Не досліджувалася.

### ***Спосіб застосування та дози.***

При проведенні цитотоксичної хіміотерапії за стандартними схемами препарат призначати по 0,5 млн МО (5 мкг) на 1 кг маси тіла 1 раз на добу підшкірно або шляхом внутрішньовенного введення.

При мієлоаблативній терапії з наступною трансплантацією кісткового мозку початкову дозу препарату філграстим 1 млн МО (10 мкг) на 1 кг маси тіла на добу вводити внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин або шляхом беззупинної внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин, або підшкірно.

Перед внутрішньовенним введенням препарат розчинити у 20 мл 5 % розчину глюкози; першу дозу вводити не раніше ніж через 24 години після проведення цитотоксичної терапії або пересадки кісткового мозку.

Філграстим вводять щодня, поки кількість нейтрофільних гранулоцитів не досягне очікуваних мінімальних значень, а потім і норми. Тривалість лікування може становити до 14 днів залежно від типу доз і схеми цитотоксичної хіміотерапії.

На тлі проведеної цитотоксичної хіміотерапії набуте збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів спостерігається зазвичай через 1-2 дні після початку лікування філграстимом. Не рекомендується відмінити препарат до досягнення необхідного мінімального значення кількості нейтрофільних гранулоцитів.

Після моменту максимального зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів добову дозу слід

відкоригувати з урахуванням динаміки їхньої кількості: якщо кількість нейтрофільних гранулоцитів перевищує 1000 у 1 мм<sup>3</sup> протягом 3 днів підряд, дозу препарату слід знижувати до 0,5 млн МО (5 мкг)/кг на добу; потім, якщо абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів перевищує 1000 у 1 мм<sup>3</sup> також протягом 3 днів, препарат слід відмінити. Якщо у процесі лікування абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів знижується <1000 в 1 мм<sup>3</sup>, дозу препарату потрібно підвищити знову відповідно до приведеної схеми.

При тяжкій вродженій нейтропенії філграстим вводити у початковій дозі 1,2 млн МО (12 мкг)/кг на добу підшкірно або розподіляти добову дозу на декілька введень.

При тяжкій хронічній або періодичній нейтропенії – по 0,5 млн МО (5 мкг)/кг на добу підшкірно одноразово або розподіляючи на декілька введень.

Хворим з тяжкою хронічною нейтропенією філграстим слід вводити щодня підшкірно, поки кількість нейтрофільних гранулоцитів не буде стабільно перевищувати 1500 у 1 мм<sup>3</sup>. Після досягнення терапевтичного ефекту слід визначати ефективну мінімальну підтримуючу дозу. Для підтримки необхідної кількості нейтрофільних гранулоцитів потрібне тривале щоденне введення препарату. Через 1-2 тижні лікування початкову дозу можна подвоїти або наполовину зменшити залежно від реакції хворого на терапію. У подальшому кожні 1-2 тижні можна проводити індивідуальну корекцію дози для підтримки середньої кількості нейтрофільних гранулоцитів у діапазоні 1500-10000 в 1 мм<sup>3</sup>. Для хворих із важкими інфекціями можна застосовувати схему з більш швидким підвищенням дози.

Розведені розчини препарату після приготування потрібно зберігати в холодильнику при температурі 2-8 °С не більше 24 годин.

**Діти.** Застосовувати дітям віком від 2 років при герпапі, що спрямована на збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів, для зниження частоти і для скорочення тривалості інфекційних ускладнень у дітей з тяжкою вродженою, періодичною або злоякісною нейтропенією (абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів <500 у 1 мм<sup>3</sup>) та з тяжкими або рецидивуючими інфекціями в анамнезі.

**Передозування.** Ефектів, пов'язаних із передозуванням філграстиму, встановлено не було.

У пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією при застосуванні філграстиму у дозах, які перевищували 14,5 млн МО (145 мкг)/кг маси тіла на добу, симптоми передозування не спостерігалися.

При передозуванні відміна філграстиму супроводжувалася зниженням кількості нейтрофілів на 50 % протягом 1-2 днів і поверненням до норми протягом 1-7 днів.

### **Побічні реакції.**

#### Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією

Найчастішими клінічними небажаними явищами були біль у кістках і загальний'язовий біль. Частота цих побічних реакцій при застосуванні філграстиму з часом зменшується. Також спостерігалася спленомегалія, яка зазвичай не прогресує, та тромбоцитопенія. Про головний біль і діарею повідомлялося незабаром після початку терапії філграстимом, зазвичай у менш ніж 10 % пацієнтів. Також повідомлялося про анемію і носову кровотечу з такою ж частотою виникнення, але лише при довготривалому лікуванні.

Повідомлялося про транзиторне збільшення концентрації сечової кислоти, активності лактатдегідрогенази і лужної фосфатази в сироватці крові без клінічних симптомів, а також транзиторну помірну гіпоглікемію.

Побічні реакції, можливо, пов'язані з терапією філграстимом, зазвичай виникали у менш ніж 2 % пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією: реакції у місці введення, головний біль, гепатомегалія, артралгія, алопеція та шкірні висипання.

Протягом тривалого застосування філграстиму у 2 % пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією повідомлялося про шкірний васкуліт. Рідко повідомлялося про протеїнурію/гематурію.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже часто: анемія, спленомегалія; часто: тромбоцитопенія; нечасто: функції селезінки.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* дуже часто: гіпоглікемія, підвищення активності лужної фосфатази, підвищення активності лактатдегідрогенази, гіперурикемія.

*Неврологічні розлади:* часто: головний біль.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже часто: носова кровотеча.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто: діарея.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто: гепатомегалія.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* часто: алопеція, шкірний васкуліт, шкірне висипання, біль у місці ін'єкції, висипання.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* дуже часто: скелетно-м'язовий біль, артралгія; часто: остеопороз.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* нечасто: гематурія, протеїнурія.

### Пацієнти після хіміотерапії

У клінічних дослідженнях найчастішими побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням рекомендованих доз, були слабкий, помірний або тяжкий скелетно-м'язовий біль. Скелетно-м'язовий біль загалом контролюється звичайними аналгетиками. Менш частими побічними реакціями були порушення сечовипускання, дизурія легкого і помірного ступеня.

Побічні реакції, що спостерігалися у хворих, які отримували хіміотерапію з/без ад'ювантої терапії філграстимом: нудота, блювання, алопеція, діарея, слабкість, анорексія, мукозит, головний біль, кашель, висипання на шкірі, біль у грудній клітці, генералізована слабкість, ангіна, запор і неуточнений біль. Спостерігалося підвищення активності лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гаммаглутамілтрансферази, підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові (зворотні, дозозалежні зміни, зазвичай легкі або помірні). Повідомлялося про транзиторну артеріальну гіпотензію, яка не потребувала медикаментозної корекції.

Повідомлялося про поодинокі випадки судинних розладів (венооклюзійна хвороба, порушення, пов'язані зі зміною вмісту рідини в організмі) у пацієнтів після отримання високодозової хіміотерапії з наступною аутологічною пересадкою кісткового мозку. Причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням філграстиму не встановлено.

Зрідка повідомлялося про симптоми, які свідчать про реакції алергічного типу, близько половини з яких асоціювалося з введенням першої дози. В цілому такі симптоми частіше спостерігалися після внутрішньовенного введення. У деяких випадках поновлення лікування супроводжувалося рецидивом симптомів.

У пацієнтів, які отримували філграстим, повідомлялося про алергічні реакції, у тому числі анафілаксію, шкірні висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, задишку і гіпотензію, які розвивалися на початку терапії або при подальшому лікуванні філграстимом. В окремих випадках поновлення лікування супроводжувалося рецидивом симптомів, що свідчить про наявність взаємозв'язку між препаратом і побічною реакцією. При розвитку серйозних алергічних реакцій терапію філграстимом необхідно припинити.

Дуже рідко повідомлялося про шкірний васкуліт у пацієнтів, які отримували довготривале лікування. Є повідомлення про окремі випадки протеїнурії/гематурії. Приблизно у 1/3 пацієнтів розвинулась загалом субклінічна спленомегалія при довготривалій терапії. Повідомлялося про поодинокі випадки синдрому Світа (гострий фебрильний дерматоз). На основі наявних даних причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням філграстиму не встановлений. Не можна виключити вірогідність розвитку синдрому Світа. В окремих випадках спостерігалося загострення ревматоїдного артриту.

Рідко повідомлялося про побічні реакції з боку легенів, іноді летальні, у тому числі інтерстиціальну пневмонію при застосуванні філграстиму після хіміотерапії, зокрема при застосуванні схем, які містили блеоміцин, хоча причинно-наслідковий зв'язок з лікуванням не був встановлений (див. інструкцію для медичного застосування блеоміцину).

Рідко повідомлялося про виникнення побічних ефектів з боку легенів, таких як інтерстиціальна пневмонія, набряк легенів, легеневі інфільтрати та фіброз легень, деякі з них призвели до дихальної недостатності або респіраторного дистрес-синдрому дорослих, який може мати летальний наслідок.

Дуже рідко повідомлялося про псевдоподагру у пацієнтів із злоякісними пухлинами, які отримували лікування філграстимом.

*З боку обміну речовин та харчування:* дуже часто: підвищення активності лужної фосфатази (50 %), підвищення активності лактатдегідрогенази (60 %), гіперурикемія (30 %), гіперглікемія.

*Неврологічні розлади:* часто: головний біль.

*З боку судин:* поодинокі: судинні розлади, капілярний синдром, синдром підвищеної проникності капілярів, оклюзія судин.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння* часто: кашель, ангіна; поодинокі легеневі інфільтрати; набряк легенів, фіброз легенів, інтерстиціальна пневмонія, кровохаркання, колагенова хвороба, гіпоксія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто: нудота, блювання; часто: закреп, анорексія, діарея, мукозит.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже часто: підвищення рівня гаммаглутамілтранспептидази (10 %).

*З боку шкіри і підшкірної клітковини* часто: алопеція, висипання; нечасто: синдром Світа; поодинокі: шкірний васкуліт.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто: біль у грудній клітці, скелетно-м'язовий біль; поодинокі: загострення ревматоїдного артриту, псевдо-подагра, подагра.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, кропив'янку, анафілаксію, задишку, гіпотонію.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* поодинокі: порушення з боку лабораторних показників сечі (дизурія, аномальна сеча).

*Загальні розлади та реакції у місці введення* часто: слабкість, генералізована слабкість; нечасто: неуточнений біль; поодинокі: алергічні реакції.

#### Пацієнти з ВІЛ-інфекцією

У клінічних дослідженнях єдиною побічною реакцією, яка була пов'язана із застосуванням філграстиму, були болі в кістках і м'язах, які в основному були слабкі або помірні. Частота виникнення болю була подібною до такої у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Було повідомлено, що спленомегалія пов'язана з терапією філграстимом у <3 % пацієнтів. В усіх випадках спленомегалія була невеликого чи помірного ступеня при фізикальному обстеженні зі сприятливим клінічним перебігом. Не було відзначено випадків гіперспленізму. Спленектомія не проводилась у жодному випадку. Спленомегалія досить часто спостерігається у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, а також різного ступеня вираженості зустрічається у більшості пацієнтів зі СНІДом.

*З боку крові і лімфатичної системи:* часто: розлади функції селезінки.

*З боку скелетно-м'язової системи:* дуже часто: скелетно-м'язовий біль, артралгія.

#### Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційному періоді

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, кропив'янка, набряк Квінке, тяжкі алергічні реакції, задишка.

Симптоми можуть розвиватися на початку терапії або при наступному лікуванні філграстимом. У деяких випадках відновлення лікування супроводжувалося рецидивом симптомів, що свідчить про наявність причинно-наслідкового зв'язку.

При розвитку серйозних алергічних реакцій терапію філграстимом слід припинити.

*З боку крові і лімфатичної системи:* спленомегалія, порушення функції селезінки, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, анемія, у пацієнтів із серповидноклітинною анемією описані поодинокі випадки серповидноклітинної кризи, в деяких випадках – з летальним наслідком. У рідкісних випадках реєструвалися випадки розриву селезінки у здорових донорів і у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували філграстим.

*Порушення метаболізму:* посилення апетиту, гіперглікемія, гіперурікемія.

*З боку судин:* гіпотонія, капілярний синдром, синдром підвищеної проникності капілярів.

*З боку дихальної системи:* носова кровотеча, кровохаркання, гострий респіраторний дистрессиндром, дихальна недостатність, набряк легенів, колагенова хвороба, легенева інфільтрація, легенева кровотеча, гіпоксія.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатомегалія, збільшення АСТ крові.

*З боку скелетно-м'язової системи:* загострення ревматоїдного артриту, остеопороз, артралгія, дуже рідко реєструвалися явища псевдоподагри у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували філграстим.

*З боку нирок:* дизурія, аномальна сеча, протеїнурія, гематурія.

*Загальні розлади:* реакції у місці введення.

*Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини* рідко повідомлялося про поодинокі випадки гострого фебрильного дерматозу (синдром Світа) (з частотою  $\geq 0,01$  % і  $< 0,1$  %).



Повідомлялося про рідкісні випадки шкірного васкуліту (0,001 %) у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували філграстим.

*Лабораторні показники:* у пацієнтів, які отримували філграстим після цитотоксичної хіміотерапії, спостерігалось зворотне підвищення рівня сечової кислоти, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази без клінічних проявів (зазвичай слабкі або помірні).

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 1 мл (30 млн МО) (0,3 мг) або по 1,6 мл (48 млн МО) (0,48 мг) у флаконі. По 1 флакону пачці з картону.

По 1 мл (30 млн МО) (0,3 мг) або по 1,6 мл (48 млн МО) (0,48 мг) у шприці або флаконі. По 1 шприцу або флакону у блістері з плівки ПВХ. По 1 блістеру пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «БІОФАРМА», Україна.

ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 9.

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.