

Утверждаю
Главный государственный
санитарный врач
Российской Федерации
Г.Г. Онищенко

« 2 » 2007 г.

№ 01-11/177-08

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ГРАСАЛЬВА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Грасальва

Международное непатентованное название: филграстим

Лекарственная форма:

раствор для внутривенного и подкожного введения 30 млн. МЕ/ 1 мл,

раствор для внутривенного и подкожного введения 48 млн. МЕ/0,8 мл.

Состав

Активное вещество

Грасальва 30 млн. МЕ/мл:

1 мл раствора содержит филграстим 30 млн. МЕ (300 мкг).

Грасальва 48 млн. МЕ/0,8 мл:

0,8 мл раствора содержит филграстим 48 млн. МЕ (480 мкг).

Вспомогательные вещества: уксусная кислота, натрия гидроксид, сорбитол, полисорбат 80, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: лейкопозеза стимулятор.

Код АТХ: L03AA02

Фармакологическое (иммунологическое) действие

Активным веществом препарата является филграстим - рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Филграстим обладает такой же биологической активностью, как и эндогенный человеческий Г-КСФ, и от последнего отличается лишь тем, что представляет собой негликозилированный белок с дополнительным N-концевым остатком метионина. Филграстим, получаемый по технологии рекомбинантной ДНК, выделяют из клеток бактерии *Escherichia coli*, в состав генетического аппарата которых введен ген, кодирующий белок Г-КСФ.

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) - гликопротеин, регулирующий образование функционально активных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Филграстим, обладающий активностью Г-КСФ, значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 ч после введения с небольшим увеличением числа моноцитов. У некоторых больных с тяжелой хронической нейтропенией филграстим может также вызывать незначительное повышение числа циркулирующих эозинофилов и базофилов по сравнению с исходным

В интервале рекомендуемых доз филграстима наблюдается дозозависимое увеличение количества нейтрофилов с нормальной или повышенной хемотаксической и фагоцитарной активностью. После окончания лечения число нейтрофилов в периферической крови снижается на 50% в течение 1-2 дней и возвращается к нормальному уровню в течение последующих 1-7 дней.

Филграстим значительно уменьшает частоту, тяжесть и продолжительность нейтропении и фебрильной нейтропении после цитотоксической химиотерапии.

Филграстим значительно сокращает продолжительность фебрильной нейтропении, длительность антибиотикотерапии и госпитализации после индукционной химиотерапии при остром миелолейкозе, а также после миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга, не влияя на частоту лихорадки и инфекционных осложнений и не уменьшая продолжительность лихорадочного периода у пациентов после миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга.

Применение филграстима как самостоятельно, так и после химиотерапии мобилизует выход гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток. Аутологичную или аллогенную трансплантацию периферических стволовых клеток крови (ПСКК) можно проводить после высокодозного лечения цитостатиками либо вместо трансплантации костного мозга, либо в дополнение к ней. Трансплантация ПСКК ускоряет восстановление кроветворения, уменьшая опасность геморрагических осложнений и потребность в переливании тромбоцитарной массы.

Применение филграстима у реципиентов мобилизованных аллогенных ПСКК приводит к более быстрой нормализации гематологических показателей в сравнении с трансплантацией аллогенного костного мозга. Восстанавливается нормальное число тромбоцитов и отпадает необходимость контроля тромбоцитопении.

Назначение здоровым донорам филграстима по 10 мкг/кг массы тела/сутки подкожно ежедневно в течение 4-5 дней обычно позволяет при проведении двух лейкоферезов получить количество ПСКК, равное или превышающее 4×10^6 CD34+-клеток/кг массы тела реципиента.

У детей и взрослых с тяжелой хронической нейтропенией (врожденной, периодической или идиопатической) филграстим стабильно увеличивает количество нейтрофилов в периферической крови, снижает частоту инфекций и связанных с ними осложнений.

Назначение филграстима пациентам с ВИЧ-инфекцией позволяет поддерживать нормальный уровень нейтрофилов, что способствует планомерному проведению противовирусной и/или миелосупрессивной терапии. Не отмечено признаков увеличения репликации ВИЧ при лечении филграстимом.

Как и другие гемопоэтические факторы роста, филграстим стимулирует *in vitro* пролиферацию эндотелиальных клеток человека.

Фармакокинетика

Как при внутривенном, так и при подкожном введении препарата, элиминация филграстима протекает по правилам кинетики 1-го порядка. Среднее значение периода полувыведения филграстима из сыворотки крови составляет около 3,5 ч, клиренс равен 0,6 мл/мин/кг. При длительном применении филграстима до 28 дней после аутологичной трансплантации костного мозга не наблюдалось признаков кумуляции и увеличения периода полувыведения.

При внутривенном и подкожном введении филграстима наблюдается положительная линейная зависимость между дозой и концентрацией в сыворотке крови. После подкожного введения терапевтических доз филграстима его концентрация в сыворотке крови превышает 10 нг/мл в течение 8-16 ч. Объем распределения составляет около 150 мл/кг.

Показания к применению

Грасальву назначают в качестве профилактического и лечебного средства в следующих целях:

- Сокращение продолжительности нейтропении и снижение частоты фебрильной нейтропении у больных, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома).
- Сокращение продолжительности нейтропении у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга.
- Мобилизация периферических стволовых клеток крови у пациентов.
- Длительная терапия для увеличения количества нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений у детей и взрослых с тяжелой хронической врожденной, периодической или идиопатической нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.
- Снижение риска бактериальных инфекций при стойкой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции при неэффективности других средств контроля нейтропении.
- Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК) у здоровых доноров для аллогенной трансплантации ПСКК.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к филграстиму или другим компонентам препарата.
- Хронический миелолейкоз и миелодиспластический синдром (см. "Особые указания и меры предосторожности").
- Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями (см. "Особые указания и меры предосторожности").
- Применение с целью увеличения доз цитотоксических химиотерапевтических препаратов выше рекомендованных.
- Лактация.

Способ применения и дозы

Больные, получающие цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний

Рекомендуемая доза - 0,5 млн. МЕ (5 мкг)/кг массы тела 1 раз в сутки. Первую дозу следует вводить не ранее, чем через 24 ч после окончания курса цитотоксической химиотерапии. Грасальву можно вводить путем ежедневных п/к инъекций или ежедневных коротких (30-минутных) в/в инфузий на 5% растворе глюкозы (см. "Указания по применению"). Предпочтителен п/к путь введения, при в/в введении действие филграстима может укорачиваться.

Грасальву вводят ежедневно до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум (надир) и не достигнет диапазона нормальных значений. У больных, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу солидных опухолей, лимфом и лимфолейкоза, длительность терапии до 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелолейкоза продолжительность применения Грасальвы может увеличиться до 38 дней. Длительность лечения Грасальвой находится в зависимости от типа, доз и использованной схемы цитотоксической химиотерапии.

Обычно переходящее увеличение числа нейтрофилов наблюдается через 1-2 дня после начала лечения филграстимом. Для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию Грасальвой до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум (надир) и не достигнет нормального уровня. Не