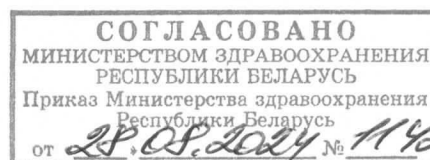


1714Б-2017



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лейкоцим, 300 мкг/мл (30 млн МЕ/мл), раствор для инъекций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 флакон содержит действующее вещество: филграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор рекомбинантный человеческий) – 300 мкг (30 млн МЕ). Филграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор рекомбинантный человеческий) получен из клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрия ацетат тригидрат (см. раздел 4.4). Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.
Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Онкологические пациенты, получающие миелосупрессивную химиотерапию

Лекарственный препарат Лейкоцим применяют для лечения пациентов с немиелоидными злокачественными опухолями, получающих миелосупрессивные противоопухолевые препараты. Применение таких препаратов связано со значительной частотой развития тяжелой нейтропении и лихорадки. До начала химиотерапии необходимо выполнить гематологический анализ крови и определить число тромбоцитов. Во время лечения препаратом Лейкоцим данные анализы выполняют 2 раза в неделю для профилактики лейкоцитоза и для контроля числа нейтрофилов. После ожидаемого, вызванного химиотерапией, максимального снижения числа нейтрофилов (надир), при увеличении абсолютного числа нейтрофилов $\geq 10000/\text{мм}^3$ ($10 \times 10^9/\text{л}$) лечение препаратом отменяют.

Пациенты с острым миелолейкозом, получающие индукционную или комбинированную химиотерапию

Препарат Лейкоцим применяют для сокращения времени восстановления числа нейтрофилов и длительности лихорадки после курса индукционной и/или комбинированной химиотерапии у пациентов с острым миелолейкозом.

Онкологические пациенты с трансплантацией костного мозга

Лекарственный препарат Лейкоцим применяют для сокращения продолжительности нейтропении и клинических осложнений, связанных с нейтропенией (фебрильная нейтропения) у пациентов с немиелоидными злокачественными заболеваниями, находящихся на миелоаблативной химиотерапии после трансплантации костного мозга. Для контроля восстановления костного мозга после трансплантации костного мозга рекомендовано оценивать число эритроцитов и тромбоцитов минимум 3 раза в неделю.

Пациенты, находящиеся на заборе и терапии клетками-предшественниками периферической крови

Препарат Лейкоцим применяется для мобилизации гематopoэтических клеток-предшественников в периферический кровоток для сбора методом лейкофереза. Мобилизация позволяет собрать повышенное число клеток-предшественников, способных прижиться после миелоаблативной химиотерапии.

Пациенты с тяжелой хронической нейтропенией

Длительное применение препарата Лейкоцим показано для снижения частоты и длительности осложнений нейтропении (например, лихорадка, инфекции, язвы ротоглотки) у симптоматических пациентов с врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией.

До начала курса лечения препаратом Лейкоцим необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, а также оценить морфологию и кариотип костного мозга. Применение препарата Лейкоцим до подтверждения диагноза тяжелая хроническая нейтропения затрудняет диагностику и, таким образом, может повлиять на оценку и лечение основного заболевания, которое вызывает нейтропению.

Применение у детей с тяжелой хронической нейтропенией и онкологическими заболеваниями

Лекарственный препарат Лейкоцим применяют для лечения заболеваний, ранее описанных у детей. Эффективность и безопасность препарата Лейкоцим не отличается у взрослых и детей.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- Онкологические пациенты, получающие миелосупрессивную химиотерапию

Рекомендуемая начальная доза препарата Лейкоцим составляет 5 мкг/кг/сутки.

Перед началом лечения филграстимом выполняют общий анализ крови и определяют число тромбоцитов. Такой мониторинг необходимо выполнять 2 раза в неделю в течение всего курса лечения.

Дозу можно увеличивать на 5 мкг/кг для каждого цикла химиотерапии в зависимости от длительности и степени снижения абсолютного числа нейтрофилов.

Препарат Лейкоцим необходимо вводить ежедневно в течение 2-х недель до достижения абсолютного числа нейтрофилов $10000/\text{мм}^3$ ($10 \times 10^9/\text{л}$) после ожидаемого nadira нейтрофилов, вызванного химиотерапией. Длительность терапии препаратом Лейкоцим для коррекции нейтропении, вызванной химиотерапией, зависит от миелосупрессивного потенциала используемого режима химиотерапии. Если абсолютное число нейтрофилов превысит $10000/\text{мм}^3$ ($10 \times 10^9/\text{л}$), после ожидаемого nadira нейтрофилов, вызванного химиотерапией, препарат отменяют.

Способ применения

Препарат вводят ежедневно в виде подкожной болюсной инъекции.

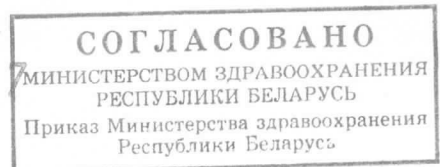
- Онкологические пациенты, которым была произведена пересадка костного мозга

Рекомендованная доза препарата Лейкоцим после трансплантации костного мозга составляет 10 мкг/кг/сут. Первую дозу филграстима следует вводить не ранее чем через 24 часа после цитотоксической химиотерапии и не ранее чем через 24 часа после трансплантации костного мозга.

Если абсолютное число нейтрофилов $>1000/\text{мм}^3$ ($1 \times 10^9/\text{л}$) в течение 3 дней подряд, дозу препарата Лейкоцим уменьшают до 5 мкг/кг/сут. Затем после снижения дозы, если абсолютное число нейтрофилов остается $>1000/\text{мм}^3$ ($1 \times 10^9/\text{л}$) в течение 3 дней подряд, курс лечения препаратом прекращают. Если абсолютное число нейтрофилов снижается до $<1000/\text{мм}^3$ ($1 \times 10^9/\text{л}$), лечение начинают снова дозой препарата 5 мкг/кг/сут.

Если в любой момент при лечении дозой 5 мкг/кг/сут абсолютное число нейтрофилов снижается до $<1000/\text{мм}^3$ ($1 \times 10^9/\text{л}$), дозу препарата Лейкоцим увеличивают до 10 мкг/кг/сут, а затем выполняют вышеописанные действия.

1714Б-2017



Длительность терапии составляет 14 дней.

Способ применения

Препарат вводят внутривенно в течение 4 или 24 часов.

- Пациенты, получающие лечебную процедуру по мобилизации и сбору клеток-предшественников периферической крови

Рекомендуемая доза препарата Лейкоцим для мобилизации клеток-предшественников периферической крови составляет 10 мкг/кг/сут. Лекарственный препарат Лейкоцим вводят в течение не менее 4 дней до первой процедуры лейкофереза, а затем продолжают введение до последнего сеанса лейкофереза. Через 4 дня после начала введения препарата Лейкоцим начинают наблюдение за числом нейтрофилов. У пациентов с числом лейкоцитов $>100000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$) дозу препарата корректируют.

Установлена эффективность и безопасность применения лейкоцима в течение 6-7 дней при проведении лейкофереза на 5, 6 и 7 дни.

Способ применения

Препарат вводят ежедневно в виде подкожной инъекции.

- Пациенты с тяжелой хронической нейтропенией

Для создания терапевтического эффекта необходимо длительное ежедневное введение препарата. В качестве единственного критерия оценки эффективности не рекомендуется использовать только абсолютное число нейтрофилов. Дозу для пациентов следует подбирать индивидуально с учетом курса лечения и абсолютного числа нейтрофилов. Медиана суточной дозы составляет 6,0 мкг/кг (врожденная нейтропения), 2,1 мкг/кг (циклическая нейтропения) и 1,2 мкг/кг (идиопатическая нейтропения). В редких случаях для пациентов с врожденной нейтропенией требуются дозы ≥ 100 мкг/кг/сут.

- Пациенты с острым миелолейкозом, получающие индукционную или комбинированную химиотерапию

Рекомендуемая доза препарата Лейкоцим вводят в дозе 5 мкг/кг/сут. Первую дозу препарата вводят не ранее чем через 24 часа после цитотоксической химиотерапии. Если абсолютное число нейтрофилов превышает $10000/\text{мм}^3$ ($10 \times 10^9/\text{л}$) после ожидаемого nadir нейтрофилов, вызванного химиотерапией, или через максимальный период – 35 дней, препарат отменяют.

Способ применения

Препарат вводят ежедневно в виде подкожной болюсной инъекции.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Коррекции дозы не требуется у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, так как их фармакокинетические и фармакодинамические показатели оказались сходными с таковыми у здоровых добровольцев.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

В исследованиях участвовало небольшое количество пациентов пожилого возраста, специальных исследований данной группы пациентов не проводилось. Специальные рекомендации для пациентов пожилого возраста отсутствуют.

Оценка безопасности и эффективности препарата у здоровых доноров старше 60 лет не проводилась.

Дети в возрасте до 2 лет

Стандартные схемы цитотоксической химиотерапии: профили безопасности и эффективности препарата у детей, получающих цитотоксическую химиотерапию, не отличались от таковых у взрослых.

Пациенты после миелосупрессивной или миелоаблативной терапии, с последующей аутологичной трансфузией ПСКК: оценка безопасности и эффективности препарата у здоровых доноров младше 16 лет не проводилась.

Пациенты с ТХН и онкологическими заболеваниями: эффективность и безопасность применения препарата у новорожденных, страдающих ТХН, не установлены.

Тяжелая врожденная, периодическая или идиопатическая нейтропения (АЧН менее или равное $0,5 \times 10^9/\text{л}$) является показанием к длительному применению препарата у детей с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе для увеличения числа нейтрофилов, а также для уменьшения частоты и продолжительности осложнений, связанных с инфекцией (см. раздел 4.1).

В клинических исследованиях была доказана эффективность препарата у пациентов в возрасте до 18 лет с ТХН и онкологическими заболеваниями. Профиль безопасности препарата у детей при лечении ТХН не отличался от такового у взрослых.

Рекомендации по дозированию для пациентов детского возраста такие же, как для взрослых пациентов, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Инструкцию по приготовлению раствора см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к белкам *E. coli*, филграстиму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Специальные предупреждения и меры предосторожности при различных показаниях

Гиперчувствительность

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, на фоне начальной или последующей терапии, у пациентов, получающих филграстим. Необходимо отменить филграстим без последующего возобновления его применения у пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью. Препарат Лейкоцим не следует применять у пациентов с реакциями повышенной чувствительности к пэгфилграстиму или филграстиму в анамнезе.

Нежелательные реакции со стороны легких

После введения Г-КСФ отмечались нежелательные реакции со стороны легких, в частности, интерстициальная пневмония. Группу повышенного риска могут составлять пациенты, имеющие в недавнем анамнезе инфильтраты в легких или пневмонию. Развитие клинических проявлений со стороны легких, в частности, кашля, повышения температуры тела и одышки, ассоциирующихся с появлением инфильтратов легких по данным рентгенологического исследования, а также ухудшение функции легких, могут являться ранними проявлениями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В этих условиях необходимо прекратить применение филграстима по решению врача и назначить соответствующее лечение.

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит наблюдался у пациентов, которым вводили филграстим и пэгфилграстим.

Как правило, после снижения дозы или отмены терапии филграстимом и пэгфилграстимом, признаки гломерулонефрита разрешались. Рекомендуется контроль показателей мочи.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

Синдром повышенной проницаемости капилляров наблюдался после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и характеризовался наличием гипотензии, гипоальбуминемии, отека и гемоконцентрации. Пациенты, у которых развился синдром повышенной проницаемости капилляров, подлежат тщательному мониторингу и стандартному симптоматическому лечению, которое может включать необходимость применения интенсивной терапии (см. раздел 4.8.).

Спленомегалия и разрыв селезенки

Сообщалось о случаях, как правило, бессимптомной спленомегалии и случаях разрыва селезенки, в том числе с летальным исходом, при применении филграстима у здоровых доноров и пациентов. Следует тщательно контролировать размер селезенки (например,

17145-2017

путем клинического осмотра или ультразвукового исследования) **Диагноз разрыв** селезенки следует рассматривать у пациентов, которые сообщают о боли в левой верхней части живота или в левом плече.

Было отмечено, что снижение дозы филграстима замедляет или останавливает увеличение размера селезенки; у 3% пациентов может возникнуть необходимость脾эктомии.

Рост злокачественных клеток

Г-КСФ способен стимулировать рост миелоидных клеток *in vitro*, и 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 миелогенным лейкозом не установлены, поэтому при этих заболеваниях его применение не рекомендовано. Следует соблюдать особую осторожность при дифференциальной диагностике бластной трансформации при хроническом миелолейкозе и ОМЛ.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Ввиду ограниченных данных о безопасности и эффективности у пациентов с вторичным ОМЛ, филграстим следует назначать с осторожностью. Безопасность и эффективность применения филграстима у пациентов с ОМЛ *de novo* в возрасте <55 лет, с хорошим цитогенетическим профилем [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)], не установлены.

Тромбоцитопения

Сообщалось о случаях развития тромбоцитопении у пациентов, получавших филграстим. Следует тщательно контролировать количество 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 развивается тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$).

Лейкоцитоз

Повышение количества лейкоцитов до уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше отмечалось у <5% пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших филграстим в дозах выше 0,3 МЕ/кг/сутки (3 мкг/кг/сутки). Не регистрировались нежелательные явления, которые могли быть обусловлены лейкоцитозом данной степени выраженности.

Однако, учитывая возможный риск, связанный с тяжелым лейкоцитозом, во время терапии филграстимом необходимо регулярно контролировать число лейкоцитов. Если число лейкоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$ после ожидаемого периода минимальных значений показателя, применение препарата Лейкоцим следует немедленно прекратить. При применении препарата Лейкоцим для мобилизации клеток-предшественников, его необходимо отменить или сократить дозу при увеличении числа лейкоцитов до $>70 \times 10^9/\text{л}$.

Иммуногенность

Как и со всеми терапевтическими белками, возможно проявление иммуногенности. Частота появления антител к филграстиму как правило низкая. Продукция связывающих антител является ожидаемой при применении всех биологических препаратов; однако, согласно имеющимся данным, они не обладают нейтрализующей активностью.

Аортит

Сообщалось о развитии аортита после введения Г-КСФ у здоровых добровольцев и пациентов с онкологическими заболеваниями. Симптомы включали лихорадку, боль в животе, недомогание, боль в спине и повышение маркеров воспаления (например, С-реактивного белка и количества лейкоцитов). В большинстве случаев аортит был диагностирован с помощью компьютерной томографии и, как правило, исчезал после отмены Г-КСФ (см. раздел 4.8).

Особые указания и меры предосторожности при сопутствующих заболеваниях

17145-2017

Особые меры предосторожности при серповидно-клеточной анемии

У пациентов с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидно-клеточной анемией отмечалось развитие серповидно-клеточных кризов на фоне терапии филграстимом. Необходимо соблюдать осторожность при назначении филграстима пациентам с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S или серповидно-клеточной анемией.

Остеопороз

Пациентам с остеопорозом, при длительном (более 6 месяцев) применении препарата Лейкоцим рекомендуется регулярно контролировать плотность костной ткани.

Особые меры предосторожности при применении у пациентов с онкологическими заболеваниями

Данный препарат не следует применять для повышения дозы цитотоксической химиотерапии выше установленных режимов дозирования.

Риск, связанный с повышением дозы проводимой химиотерапии

Следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, которые получают высокие дозы химиотерапевтических препаратов, поскольку значимый дополнительный эффект применения высоких доз на исход заболевания не подтвержден, но высока вероятность более выраженного токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему, органы дыхания, нервную систему и кожу (см. в общей характеристике химиотерапевтического лекарственного препарата в соответствии с назначенными схемами).

Влияние химиотерапии на эритроциты и тромбоциты

Применение филграстима не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. В случае применения более высоких доз химиотерапевтических препаратов (например, полные дозы в соответствии с назначенными схемами) риск тяжелой тромбоцитопении и анемии возрастает. Рекомендуется регулярно контролировать показатели клинического анализа крови: гематокрит и число тромбоцитов. Особую осторожность следует соблюдать при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических препаратов, которые могут вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Было показано, что использование филграстим-мобилизованных клеток-предшественников периферической крови уменьшало степень тяжести и продолжительности тромбоцитопении, обусловленной миелосупрессивной или миелоаблативной химиотерапией.

Миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз у пациентов с раком молочной железы и у пациентов с раком легких

В рамках пострегистрационных наблюдательных исследований применение пегфилграстима ассоциировалось с появлением миелодиспластического синдрома (МДС) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в сочетании с химио- и/или лучевой терапией у пациентов с раком молочной железы и раком легких. Аналогичной связи между филграстимом и МДС/ОМЛ не наблюдалось. Тем не менее, пациенты с раком молочной железы и пациенты с раком легких должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов МДС/ОМЛ.

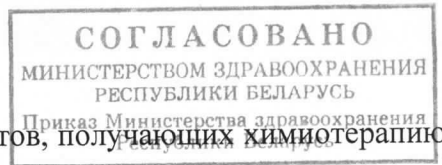
Другие меры предосторожности

Эффективность препарата Лейкоцим у пациентов со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучена.

Филграстим повышает число нейтрофилов путем воздействия, прежде всего, на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому, у пациентов со сниженным числом клеток-предшественников (например, в результате интенсивной лучевой терапии или химиотерапией, либо вследствие инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками) количество образующихся нейтрофилов может быть ниже.

Сообщалось о случаях нарушения со стороны сосудов, включая вено-окклюзионные

1714Б-2017



заболевания и нарушения объема жидкости у пациентов, получающих химиотерапию в высоких дозах с последующей трансплантацией.

Имеются данные о развитии реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходах у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга (см. разделы 4.8 и 5.1).

Увеличение гемопоэтической активности костного мозга в ответ на терапию фактором роста было связано с переходными положительными результатами сцинтиграфии костного мозга. Это следует учитывать при интерпретации результатов визуализации костного мозга.

Особые меры предосторожности у пациентов, подвергающихся мобилизации клеток-предшественников гемопоэза периферической крови

Мобилизация

Проспективные рандомизированные исследования с целью сравнения двух рекомендуемых методов мобилизации (только филграстим или в сочетании с миелосупрессивной химиотерапией) в пределах одной и той же популяции пациентов не проводились. Трудно провести прямое сравнение и рекомендовать оптимальный метод по степени различия между отдельными пациентами и лабораторными анализами CD34⁺ клеток. Метод мобилизации следует выбирать с учетом общих целей лечения отдельного пациента.

Предшествующее лечение цитотоксическими препаратами

У пациентов, которым ранее проводилась интенсивная миелосупрессивная терапия, может отсутствовать увеличение количества клеток-предшественников, достаточного до рекомендуемого минимального значения показателя ($\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг) или повышения скорости восстановления тромбоцитов.

Некоторые цитотоксические препараты обладают особой токсичностью в отношении клеток-предшественников и могут оказывать отрицательное воздействие на их мобилизацию. Длительное применение таких цитотоксических препаратов, как мелфалан, карбоплатин или кармустин, могут ухудшать результаты мобилизации клеток-предшественников. Как правило, одновременное применение мелфалана, карбоплатина или кармустина с филграстимом эффективно при мобилизации клеток-предшественников. При планировании трансплантации клеток-предшественников, рекомендуется провести мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии лечения пациента. Особое внимание следует обратить на количество мобилизованных клеток-предшественников у таких пациентов до применения химиотерапевтических препаратов в высоких дозах. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть применение альтернативных методов лечения, не требующих применения клеток-предшественников.

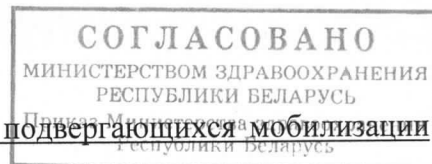
Оценка количества клеток-предшественников периферической крови

При оценке количества клеток-предшественников, мобилизованных у пациентов на фоне применения препарата Лейкоцим, особое внимание следует уделить методу количественного определения. Результаты проточно-цитометрического анализа по количеству CD34⁺ клеток различаются в зависимости от выбранного метода, а полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Статистический анализ указывает на сложную, но устойчивую взаимосвязь между количеством введенных в реинфузию CD34⁺ клеток и скоростью восстановления количества тромбоцитов после применения химиотерапевтических препаратов в высоких дозах.

Рекомендации о минимальном количестве CD34⁺ клеток $\geq 2,0 \times 10^6$ клеток/кг основаны на опубликованных данных, которые приводят к адекватному гематологическому восстановлению. Количество CD34⁺ клеток, превосходящее указанное значение, сопровождается более быстрой нормализацией; если количество клеток не достигает данного уровня, восстановление показателей крови происходит медленнее.

17 14 Б - 20 17



Особые меры предосторожности у здоровых доноров, подвергающихся мобилизации клеток-предшественников

Мобилизация клеток-предшественников не имеет непосредственного клинического результата для здоровых доноров и может проводиться исключительно с целью аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Мобилизация клеток-предшественников может проводиться только донорам, которые соответствуют стандартным клиническим и лабораторным критериям донорства стволовых клеток, с особым вниманием к гематологическим показателям и наличию инфекционных заболеваний.

Оценка безопасности и эффективности применения филграстима у здоровых доноров в возрасте до 16 лет и старше 60 лет не проводилась.

Преходящая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$) после применения филграстима и проведения лейкофереза наблюдается у 35% доноров. Среди них зарегистрировано 2 случая тромбоцитопении с количеством тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ после проведения лейкофереза.

Если требуется проведение более одного сеанса лейкофереза, особенно тщательно следует контролировать состояние доноров с количеством тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$; как правило, при количестве нейтрофилов до $75 \times 10^9/\text{л}$ аферез не рекомендуется.

Лейкоферез не следует проводить донорам, принимающим антикоагулянты или имеющим нарушения гемостаза.

У доноров, получающих Г-КСФ для мобилизации клеток-предшественников, следует регулярно контролировать все показатели клинического анализа крови до их нормализации.

Особые меры предосторожности у реципиентов клеток-предшественников, мобилизованных филграстимом

Согласно имеющимся данным, иммунологическое взаимодействие аллогенного трансплантата клеток-предшественников может быть связано с более высоким риском развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» по сравнению с трансплантацией костного мозга.

Особые меры предосторожности при применении пациентами с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН)

Филграстим не следует применять у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией, у которых развивается лейкемия или имеются признаки развития лейкемии.

Количество клеток крови

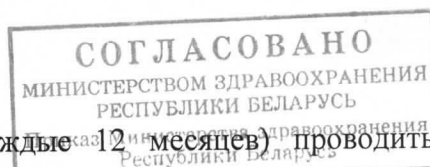
Возникают и другие изменения клеток крови, включая анемию и кратковременное увеличение количества миелоидных предшественников, которые требуют тщательного мониторинга количества клеток крови.

Развитие лейкоза или миелодиспластического синдрома

Необходимо осуществлять своевременную диагностику ТХН, с последующей дифференцировкой от других нарушений системы кроветворения, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. До начала лечения следует провести общий клинический анализ с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, определить морфологию костного мозга и кариотип.

Во время клинических исследований у небольшого числа (приблизительно 3%) пациентов с ТХН, получавших филграстим, наблюдали МДС или лейкоз. Эти результаты получены только при наблюдении пациентов с врожденной нейтропенией. МДС и лейкоз — наиболее частые осложнения ТХН, их связь с терапией филграстимом не определена. Примерно у 12% пациентов с исходно неизмененными цитогенетическими показателями при повторном обследовании обнаруживали изменения, в т.ч. моносомию в 7 паре хромосом. В настоящее время неизвестно, провоцирует ли длительное применение филграстима развитие цитогенетических нарушений, МДС или лейкоз у пациентов с

17145-2017



ТХН. Рекомендуется регулярно (приблизительно каждые 12 месяцев) проводить морфологические и цитогенетические исследования костного мозга.

Другие меры предосторожности

Случаи развития нейтропении, включая инфекционной этиологии, должны быть исключены. У небольшого числа пациентов наблюдались гематурия/протеинурия. Для исключения этих проявлений следует регулярно проводить контроль общего анализа мочи.

Безопасность и эффективность применения филграстима у новорожденных и пациентов с аутоиммунной нейтропенией не установлена.

Особые меры предосторожности у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Количество клеток крови

Необходимо строго контролировать абсолютное число нейтрофилов (АЧН), особенно в течение первых недель применения филграстима. У некоторых пациентов может отмечаться очень быстрое и значительное увеличение АЧН при начальной дозе филграстима. В течение первых 2-3 дней применения препарата рекомендуется ежедневно измерять АЧН. Впоследствии АЧН следует проверять минимум два раза в неделю в течение первых 2 недель и затем каждую неделю или один раз в две недели на протяжении всего курса поддерживающей терапии. При перерыве в применении филграстима в дозе 30 млн. ед./сут (0,300 мг/сут) у пациента во время лечения могут наблюдаться значительные колебания АЧН. С целью определения минимального АЧН (надира) рекомендуется проводить контроль общего анализа крови перед каждым применением филграстима.

Риск, обусловленный применением высоких доз миелосупрессивных лекарственных препаратов

Препарат Лейкоцим не применяют для предотвращения развития тромбоцитопении и анемии на фоне применения миелосупрессивных препаратов. В случае применения более высоких доз или одновременно нескольких миелосупрессивных препаратов в сочетании с филграстимом, риск развития тромбоцитопении и анемии повышается. Рекомендуется регулярный контроль показателей крови (см. выше).

Развитие миелосупрессии вследствие инфекций или злокачественных образований

Нейтропения может быть обусловлена поражением костного мозга оппортунистическими инфекциями, которые вызываются такими возбудителями, как микобактериальный комплекс или злокачественными новообразованиями, например, лимфома. При выявлении инфильтративного поражения костного мозга воспалительного происхождения или злокачественного новообразования, одновременно с применением филграстима для лечения нейтропении необходимо назначение соответствующей терапии диагностированных заболеваний. Эффективность применения филграстима при лечении нейтропении, обусловленной поражением костного мозга инфекционного генеза или злокачественными новообразованиями, не установлена.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Препарат содержит 50 мг сорбитола в одном флаконе. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять этот препарат.

Препарат Лейкоцим содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

С целью улучшения возможности проследить применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов торговое наименование препарата должно быть четко указано в медицинской документации пациента.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оценка безопасности и эффективности применения филграстима у пациентов, получающих химиотерапию, ассоциированную с отсроченной миелосупрессией, не проводилась.

Из-за возможной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической терапии, применение филграстима не рекомендуется в период от 24 часов до начала химиотерапии и до 24 часов после нее.

Согласно предварительной оценке небольшого количества пациентов, одновременное применение филграстима и 5-фторурацила, как было показано, потенцировало миелосупрессию.

Возможные взаимодействия с другими факторами роста гематopoэтических клеток и цитокинами специально не исследовались в клинических исследованиях.

Имеется потенциальная вероятность взаимодействия с препаратами лития, которые также стимулируют высвобождение нейтрофилов; специальных исследований данного взаимодействия не проводилось.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении филграстима беременными женщинами ограничены или отсутствуют. В исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность. Повышенная частота гибели эмбрионов наблюдалась у кроликов при многократном клиническом воздействии и при наличии материнской токсичности (см. раздел 5.3). Имеются данные, свидетельствующие о возможном прохождении филграстима через плацентарный барьер.

Филграстим не рекомендуется применять во время беременности.

Кормление грудью

В настоящее время отсутствует достаточная информация об экскреции филграстима или его метаболитов в грудное молоко, в связи с чем невозможно исключить риск со стороны новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Необходимо прекратить грудное вскармливание или воздержаться от применения филграстима, на основании оценки потенциальной пользы грудного вскармливания для ребенка и потенциальной пользы терапии для женщины.

Фертильность

Филграстим не оказывал негативного влияния на репродуктивный потенциал и фертильность самцов и самок крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

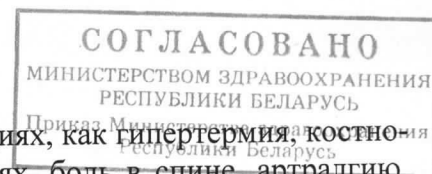
Филграстим не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. После применения филграстима может возникнуть головокружение (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые могут возникнуть при применении филграстима, являются: анафилактическая реакция, серьезная нежелательная реакция со стороны органов дыхания (включая интерстициальную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром [ОРДС]), синдром повышенной проницаемости капилляров, тяжелую спленомегалию/разрыв селезенки, развитие миелодиспластического синдрома или лейкемии у пациентов с ТХН, реакция отторжения трансплантата (GvHD) у пациентов, получавших аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию периферических стволовых клеток крови и серповидно-клеточный криз у пациентов с серповидноклеточной анемией.

17145-2017



Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как гипертермия, костно-мышечные боли (которые включают в себя боль в костях, боль в спине, артралгию, миалгию, боль в конечности, костно-мышечные боли, мышечно-скелетную боль в груди, боль в шее), анемия, рвота и тошнота.

Во время клинических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями были зарегистрированы мышечно-скелетная боль, у 10% слабая и умеренная и у 3% сильная.

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе клинических исследований и спонтанных сообщений при применении филграстима, приведены в таблице 1 ниже.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены по системно-органному классам и частоте встречаемости. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: 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 частоту встречаемости невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Сепсис Бронхит Инфекция верхних дыхательных путей Инфекция мочевыводящих путей	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения Анемия ^c	Очень часто
	Спленомегалия ^a Уменьшение уровня гемоглобина ^c	Часто
	Лейкоцитоз ^a	Нечасто
	Разрыв селезенки ^a Серповидно-клеточная анемия с кризом Экстрамедуллярный гематопоз	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность Гиперчувствительность к лекарственному препарату ^a Реакция «трансплантат против хозяина» ^b	Нечасто
	Анафилактическая реакция	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита ^c Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови	Часто
	Гиперурикемия Повышенное содержание мочевой кислоты в крови	Нечасто
	Пониженное количество глюкозы в крови ^a Хондрокальциноз, вызванный отложением пирофосфатов ^a Нарушение объема жидкости	Редко
Психические нарушения	Бессонница	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ^a	Очень часто
	Головокружение Гипестезия Парестезия	Часто
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия Гипотензия	Часто
	Вено-окклюзионная болезнь ^d	Нечасто
	Синдром повышенной проницаемости капилляров ^a Аортит	Редко

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кровохарканье Одышка Кашель Орофарингеальная боль ^{a,c} Носовое кровотечение	Часто
	Острый респираторный дистресс-синдром ^a Нарушение дыхания ^a Отек легких ^a Легочное кровотечение Интерстициальная болезнь легких ^a Инфильтраты легких ^a Гипоксия	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея ^{a,c} Тошнота ^{a,c} Рвота ^a	Часто
	Боль в полости рта Запор ^e	Нечасто
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатомегалия Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Часто
	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция ^a	Очень часто
	Сыпь ^a Эритема	Часто
	Макулопапулезная сыпь	Нечасто
	Кожный васкулит ^a Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечно-скелетная боль ^c	Очень часто
	Мышечные спазмы	Часто
	Остеопороз	Нечасто
	Снижение плотности кости Обострение ревматоидного артрита	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Дизурия Гематурия	Часто
	Протеинурия	Нечасто
	Гломерулонефрит Патологические изменения мочи	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость ^a Воспаление слизистой оболочки ^a Пирексия	Очень часто
	Боль в груди ^a Боль ^a Астения ^a Недомогание ^e Периферический отек ^e	Часто
	Реакция в месте инъекции	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Трансфузионная реакция ^e	Часто

^a см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»;

^b сообщалось о случаях развития реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходах у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга (раздел «Описание отдельных нежелательных реакций»);

^c включает боль в костях, боль в спине, суставах, мышцах, конечностях, мышечно-скелетную

боль, скелетно-мышечную боль в груди, боль в шее;

^d случаи были зарегистрированы в постмаркетинговый период у пациентов, получающих трансплантацию костного мозга или мобилизацию ПСКК;

^e нежелательные реакции, чаще встречающиеся у пациентов, применяющих филграстим, по сравнению с группой плацебо и связанные с последствиями, вызванными фоновым злокачественным новообразованием или цитотоксической химиотерапией.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

На фоне начальной или последующей терапии сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию, сыпь, крапивницу, ангионевротический отек, одышку и артериальную гипотензию. Сообщения о реакциях гиперчувствительности чаще регистрировались после внутривенного введения. В некоторых случаях симптомы повторялись при последующем применении, что указывает на причинно-следственную связь. У пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью применение филграстима необходимо отменить.

Нежелательные реакции со стороны легких

При применении филграстима сообщалось о клинических проявлениях со стороны легких, в частности, интерстициальная болезнь легких, отёк легких и инфильтраты легких, в некоторых случаях с нарушением дыхания или острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Спленомегалия и разрыв селезенки

Сообщалось о случаях спленомегалии и разрыва селезенки после применения филграстима, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Синдром повышенной проницаемости капилляров

При применении Г-КСФ в рутинной клинической практике, сообщалось о возникновении синдрома повышенной проницаемости капилляров. Данное нарушение обычно характерно для пациентов с распространёнными злокачественными опухолями, сепсисом, получающих поликомпонентную химиотерапию или находящихся на аферезе (см. раздел 4.4.).

Кожный васкулит

При применении филграстима сообщалось о случаях развития кожного васкулита, механизм развития которого неизвестен. При длительном применении кожный васкулит был зарегистрирован у 2% пациентов с ТХН.

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз (лейкоциты $>50 \times 10^9/\text{л}$) зарегистрирован у 41% доноров, а преходящая тромбоцитопения (тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$) после применения филграстима и лейкофереза у 35% доноров (см. раздел 4.4.).

Синдром Свитса

Сообщалось о случаях синдрома Свитса (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) на фоне лечения филграстима.

Хондрокальциноз пирофосфатный

Сообщалось о случаях хондрокальциноза пирофосфата у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших лечение филграстимом.

РТПХ

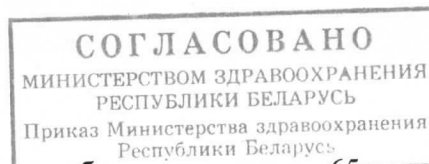
Имелись сообщения о РТПХ и летальных исходах у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга (см. разделы 4.4 и 5.1).

Дети

Профили безопасности и эффективности препарата у детей, получающих цитотоксическую химиотерапию, не отличались от таковых у взрослых. Боль в костях была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией. Данных для дальнейшей оценки применения филграстима у детей недостаточно.

Особые группы населения

1714Б-2017



Пациенты пожилого возраста

Профили безопасности и эффективности препарата у ~~субъектов старше 65 лет~~, получающих цитотоксическую химиотерапию, не отличались от таковых у более молодых субъектов. Данных по применению филграстима по другим утвержденным показаниям у пациентов пожилого возраста недостаточно.

Дети с ТХН

Сообщалось о случаях снижения плотности костной ткани и остеопороза у детей с тяжелой хронической нейтропенией, постоянно получающих филграстим.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки препарата Лейкоцим неизвестны. При прекращении применения филграстима наблюдается 50%-е снижение циркулирующих нейтрофилов в течение 1-2 дней, с последующим возвращением к нормальному уровню через 1 - 7 дней.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Иммуностимуляторы. Колонiestимулирующие факторы.

Код АТХ: L03AA02.

Механизм действия

Филграстим – гранулоцитарный колонiestимулирующий фактор (Г-КСФ, r-Met-hu-G-CSF), получаемый при помощи технологии рекомбинантной ДНК. Лейкоцим – торговое название филграстима. Препарат Лейкоцим содержит 175 аминокислотных остатков и является негликозилированным белком с молекулярной массой 18 кДа. Лекарственный препарат Лейкоцим вырабатывается лабораторным штаммом *Escherichia coli*, в который методом генной инженерии введен ген гранулоцитарного колонiestимулирующего фактора человека.

Колонiestимулирующие факторы – гликопротеины, действующие на гематопозитические клетки путем связывания со специфическими мембранными рецепторами и стимулирующие пролиферацию, дифференцировку, коммитирование и функциональную активацию некоторых конечных клеток (включая усиление фагоцитарной активности, примирование клеточного метаболизма, ассоциированное с окислительным стрессом, лизис клеток антителами и увеличение экспрессии ряда функций, связанных с антигенами клеточных поверхностей). Г-КСФ не является видоспецифичным. Показано, что Г-КСФ оказывает незначительное прямое воздействие *in vivo* и *in vitro* на синтез кроветворных клеток, не относящихся к линии нейтрофилов.

Клиническая эффективность и безопасность

Онкологические пациенты, получающие миелосупрессивную химиотерапию

Нейтропения и инфекция – основные дозолимитирующие нежелательные реакции химиотерапии. Риск первоначальной инфекции и последующих осложнений напрямую связан с интенсивностью и длительностью нейтропении. Выраженность нейтропении зависит от интенсивности режима химиотерапии.

Безопасность и эффективность применения филграстима была доказана для ускорения восстановления числа нейтрофилов после различных режимов химиотерапии. Преимуществом терапии является профилактика инфекций, которые появляются при фебрильной нейтропении, снижение сроков госпитализации и дозы антибактериальных лекарственных препаратов. Отличия по частоте выживаемости и степени прогрессирования заболевания не были установлены.

Пациенты с острым миелолейкозом, получающие индукционную или комбинированную химиотерапию

У большинства пациентов с острым миелолейкозом, получающих индукционную терапию, и у большинства пациентов, получающих постремиссионную комбинированную терапию, развивается лихорадка. Такое состояние требует госпитализации и внутривенного введения антибактериальных лекарственных препаратов до восстановления числа нейтрофилов.

Курс лечения филграстимом после индукционной химиотерапии позволил значительно снизить медиану времени восстановления абсолютного числа нейтрофилов, а также медиану длительности лихорадки, дозы антибактериальных лекарственных препаратов и сроков госпитализации. Отсутствуют данные о взаимосвязи эффектов филграстима с полной ремиссией, с периодом отсутствия основных симптомов заболевания, со временем наступления прогрессирования болезни и с суммарной выживаемостью.

Онкологические пациенты, которым была произведена пересадка костного мозга

К основным осложнениям химиотерапии в высоких дозах для поддержания аутотрансплантата костного мозга относят: рецидив заболевания, инфекции, необходимость трансфузий эритроцитов и тромбоцитов, задержка или частичное приживление трансплантата, повреждение органов за счет аблативных режимов, удлинение сроков госпитализации, а также высокую стоимость лечения. У пациентов при аллотрансплантации костного мозга кроме данных осложнений отмечают еще и реакцию «трансплантат против хозяина» и отторжение трансплантата.

После ауто- и аллотрансплантации костного мозга пациентам назначают филграстим для снижения тяжести инфекционных осложнений, и таким образом, для снижения времени госпитализации, стоимости лечения и улучшения качества жизни.

Онкологические пациенты, получающие лечебную процедуру по мобилизации и сбору клеток-предшественников периферической крови

Мобилизация клеток-предшественников периферической крови заменяет аутотрансплантацию костного мозга. К основным нежелательным реакциям, связанным с процедурой, относят: снижение числа тромбоцитов и других гематологических показателей.

Ожидается, что применение филграстима для мобилизации клеток-предшественников периферической крови в кровотоки для забора увеличит число клеток-предшественников, снизит частоту, длительность и стоимость лейкофереза, в частности скорость восстановления гематологических показателей после трансплантации клеток, мобилизованных Г-КСФ, и снизит сроки госпитализации.

Пациенты тяжелой хронической нейтропенией

Характерным признаком тяжелой хронической нейтропении (идиопатическая, циклическая и врожденная) является избирательное снижение числа циркулирующих нейтрофилов и увеличение заболеваемости бактериальными инфекциями.

Показано, что применение филграстима является безопасным и эффективным для создания длительного увеличения числа нейтрофилов и снижения заболеваемости инфекциями у пациентов, прошедших курс лечения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При подкожном введении в рекомендованных дозах концентрация филграстима в плазме крови сохраняется выше 10 нг/мл в течение 8-16 ч.

Распределение

Объем распределения в крови около 150 мл/кг.

Элиминация

Клиренс филграстима соответствует фармакокинетике первого порядка как после подкожного, так и после внутривенного введения. Период полувыведения филграстима из сыворотки составляет примерно 3,5 часа, скорость клиренса примерно 0,6 мл/мин/кг. Длительная терапия филграстимом более 28 дней у пациентов после аутологичной трансплантации костного мозга не сопровождалась кумуляцией лекарственного препарата, и имела сопоставимые значения периода полувыведения.

Линейность (нелинейность)

Отмечена прямая линейная зависимость между введенной дозой филграстима и его концентрацией в плазме крови при внутривенном или подкожном введении.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях на крысах обоего пола не было обнаружено какого-либо влияния на фертильность и течение беременности при применении препарата в дозах до 500 мкг/кг. В исследованиях на крысах и кроликах филграстим не обладал тератогенным эффектом. У кроликов наблюдалась повышенная частота выкидышей, однако аномалий развития плода не отмечалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

сорбитол
уксусная кислота
натрия ацетат тригидрат
полисорбат 80
вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Не разводить физиологическим раствором, так как препарат может преципитировать. Не встряхивать содержимое флакона. Интенсивное встряхивание может привести к денатурации гликопротеина и повлиять на его биологическую активность.

6.3 Срок годности

3 года.

Условия хранения после разведения

С микробиологической точки зрения препарата подлежит немедленному применению.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать. Не встряхивать.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1,0 мл во флаконы, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми/пластиковыми. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Приготовление раствора для инъекций

1. Не встряхивать. Встряхивание может привести к денатурации и потере биологической активности.
2. Готовые лекарственные формы для парентерального введения необходимо оценивать визуально на наличие твердых частиц и изменение цвета.
3. В асептических условиях прикрепить стерильную иглку к стерильному шприцу. Вскрыть флакон с препаратом Лейкоцим и протереть резиновую пробку дезинфицирующим средством. Вставить иглку во флакон и набрать в шприц соответствующий объем раствора.
4. Не разбавлять физиологическим раствором (9 г/л натрия хлорид), так как он может вызвать преципитацию.
5. При необходимости препарат Лейкоцим можно развести 5% раствором декстрозы. Во избежание адсорбции на пластмассу к раствору Лейкоцима, разведенному 5% раствором декстрозы до концентраций между 5 и 15 мкг/мл, добавляют раствор альбумина (человеческого) до конечной концентрации филгастима 2 мг/мл. При разведении 5% раствором декстрозы или 5% раствором декстрозы плюс альбумин (человеческий), лекарственный препарат Лейкоцим совместим с флаконами и материалами из стекла и пластмассы.
6. Не рекомендуется разводить препарат Лейкоцим до конечной концентрации менее 5 мкг/мл.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Произведено:

«Центр молекулярной иммунологии», Республика Куба.

Упаковано:

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА