

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ФІЛСТІМ®

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Нейтропенія – зниження кількості різновиду білих кров'яних тілець (нейтрофілів), яке може бути короткоплинним або спостерігатися протягом тривалого часу. Існує багато потенційних причин нейтропенії: спадковість, вплив отруйних речовин, у тому числі протипухлинних препаратів, інфекційні захворювання, порушення роботи імунної системи тощо. Нейтропенія розвивається у більшості хворих на рак, найчастіше внаслідок застосування протипухлинних засобів, особливо тих, що використовують для лікування раку крові [Lustberg M.B. Management of neutropenia in cancer patients. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2012;10(12):825-6].

Лише у 2016 році було зареєстровано 20 000 нових випадків гострого мієлоїдного лейкозу – одного з найпоширеніших типів раку крові у дорослих. При мієлоїдному лейкозі проводять **мієлоаблативну терапію** (протипухлинна терапія, яка спрямована на руйнування ракових клітин кісткового мозку), яка призводить до нейтропенії [Goyal G. et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic-cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2016;7(3):131-141].

Фебрильна нейтропенія – раптове (протягом декількох годин, а іноді навіть кількох десятків хвилин) підвищення температури хворого вище 38°C, на тлі зниження абсолютного числа різновиду білих кров'яних тілець під назвою нейтрофіли. Наприклад, при лікуванні хворих із раком жіночих статевих органів, вона спостерігалася у 6,9% пацієнтів [Hashiguchi Y. et al. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. Anticancer Drugs. 2015;26(10):1054-60; James R.M. et al. The investigation and management of chronic neutropenia in children. Arch Dis Child. 2006;91(10):852 – 858].

Терміном «**тяжка хронічна нейтропенія**» позначають групу вроджених станів, які викликають значне зменшення кількості нейтрофілів (білих кров'яних тілець) принаймні тричі протягом 3 місяців та призводять до зниження стійкості до інфекції [James R.M. et al. The investigation and management of chronic neutropenia in children. Arch Dis Child. 2006;91(10):852-8]. Поширеність тяжкої хронічної нейтропенії коливається у значних межах, від 2 до 25 випадків на мільйонів населення [Dale D.C. et al. An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. Curr Opin Hematol. 2017;24(1):46-53].

Для відновлення кровотворення після терапії, яка пригнічує утворення кров'яних тілець проводять процедуру з надходження клітин-попередників крові із кісткового мозку в кров'яне русло (**мобілізацію клітин-попередників периферичної крові**). До 2003 року цю процедуру робили у 97% випадках пересадки власних клітин крові та кісткового мозку та у 65% випадків пересадки клітин крові та кісткового мозку від іншої людини проводили **мобілізацію клітин-попередників периферичної крові** [Mijovic A. et al. Harvesting, processing and inventory management of peripheral blood stem cells. Asian J Transfus Sci. 2007;1(1):16-23].

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Препарат ФІЛСТІМ® – це засіб, що містить філграстим – сполуку, яка регулює утворення дозрілих білих кров'яних тілець під назвою нейтрофіли та їх надходження в кров з кісткового мозку.

У проведеному Власником реєстраційного посвідчення клінічному дослідженні показана виразна дія препарату ФІЛСТІМ®:

- при лікуванні 48 дітей із нейтропенією, яка виникла внаслідок протипухлинної поліхіміотерапії при гострих лімфопроліферативних захворюваннях крові; застосування препарату виявилось ефективним у 91,67% випадків [Отчет о

проведеном клінічеськым ісьсьлєдваньєм «Открытое ісьсьлєдваньє по оцєнкє єфєктивностє і перєносимостє прєпаратє Филстим, рєствєр длє ін'єкцій во флаконах по 1 мл прєизводствє ОАО «Біофарма» в сравнєннє с прєпаратом Нейпоген, рєствєр длє ін'єкцій во флаконах по 1 мл прєизводствє «Roche» у дєтєй с нейтропєнєй, рєзвившєйсьє вслєдствє поліхіміотєрапєй при острых лимфопроліферативных забєлєваньєх кровє», Кїв, 2009];

- при лікуваньнє 15 хворих на злєякісьні новоутворєннє з гранулоцитопєнєю пісьля курсу хїміотєрапєї; застєсєваньє прєпаратє виявилєсь єфєктивним у 86,7% випадків [Клінічєнє випробєвєваньє єфєктивностє та перєносимостє прєпаратє ФІЛГРАСТИМ, рєзчин длє ін'єкцій по 30 млн. ОД (1,0 мл) у флаконах №1 виробництвє ЗАТ «Трудєвий колєктив Кївськєго підпрєємствє по виробництвє бактерїйних прєпаратів «Біофарма» (Україна) при лікуваньнє хворих на первинні злєякісьні новоутворєннє з гранулоцитопєнєю пісьля курсу хїміотєрапєї, Кїв, 2005 р.];
- при лікуваньнє 96 дєрослих з нейтропєнєю, яка виникла внасьлєдєк поліхіміотєрапєї при лимфємє Хєджкіна у групє висєкєго ризикє. Лікуваньє виявилєсь єфєктивним у 100% випадків [Отчєт о прєводєннєм клінічєськєм ісьсьлєдваньєм «Открытое ісьсьлєдваньє по оцєнкє єфєктивностє і перєносимостє прєпаратє Филстим, рєствєр длє ін'єкцій во флаконах по 1 мл прєизводствє ОАО «Біофарма» в сравнєннє с прєпаратом Нейпоген, рєствєр длє ін'єкцій во флаконах по 1 мл прєизводствє «Roche» у вєрослих с нейтропєнєй, рєзвившєйсьє вслєдствє поліхіміотєрапєй при лимфємє Хєджкіна групє висєкєго ризика, Кїв, 2008, 2015].

VI.2.3 Нєвідємі данє щєдє єфєктивностє лікуваньє

Власник рєєстраційного посвідчєннє не володє інформєцією щєдє бєзпєчностє та єфєктивностє застєсєваньє прєпаратє за наступних умєв:

- застєсєваньє у перїєд вагітностє або годуваньє груддєю;
- застєсєваньє у дїтєй вікєм до 2 рокїв;
- застєсєваньє у пацієнтів із порушєннєм функції печінки та нирєк.

Власником рєєстраційного посвідчєннє не запланєвано нових досліджєнь щєдє вивчєннє бєзпєчностє застєсєваньє прєпаратє за даних умєв. Застєрєжєннє щєдє застєсєваньє наведєні в інсьтрукції длє медичного застєсєваньє.

VI.2.4 Резюме проблем бєзпєки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Щє відємо	Попєрєджуванєсть
<i>Алєргїчні рєакції (Підвищєна чутливєсть до філграстимє, колєнієстимєлюєщих фєкторїв, Escherichia coli або до бєдь-якєго компонентє прєпаратє)</i>	Слїд пам'ятати, щє прєпарат ФІЛСТИМ® мєжє спрїчинити рєакції підвищєної чутливостє (напрїклад, алєргїє).	Не слїд застєсєвєвати ФІЛСТИМ® пацієнтам з підвищєною чутливєстю до прєпаратє.
<i>Порушєннє нормального диханнє чєрєз набряк легєнь (Порушєннє з бєку легєнїв, такі як їнтерстиціальна пнєвмонїє, набряк</i>	Слїд пам'ятати, щє прєпарат ФІЛСТИМ® мєжє прїзвєстє до порушєннє нормального диханнє чєрєз набряк легєнь та стати причиною смєртї.	При виникнєннє кашлє, лихоманки, задишки лікар мєє зрєбити рєнтгєн легєнь та аналіз кровї. Якщо нєобхїдно, він мєє відмінити прєпарат та

легенів, легеневі інфільтрати, дихальна недостатність, респіраторний дистрес-синдром дорослих)		призначити відповідне лікування.
Висип на шкірі, який супроводжується болем у суглобах та підвищенням температури тіла (Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа))	При застосуванні препарату ФІЛСТИМ® може з'явитися висип на шкірі, який супроводжується болем у суглобах та підвищенням температури тіла, що має назву синдром Світа.	Призначаючи препарат, лікар має слідкувати за температурою тіла та шкірними покриттями та у разі появи проявів синдрому Світа відмінити препарат.
Руйнування червоних кров'яних тілець у хворих на малокрів'я, спричинене порушенням будови та роботи червоних кров'яних тілець (Серповидно-клітинний криз у пацієнтів із серповидноклітинною анемією)	Якщо у Вас малокрів'я, спричинене порушенням будови та роботи червоних кров'яних тілець (серповидноклітинна анемія), слід пам'ятати, що введення препарату може призводити до руйнування кров'яних тілець, порушення циркуляції крові по судинах, що супроводжується болем, порушенням нормальної роботи органів та може стати причиною смерті.	Призначаючи препарат при малокрів'ї, лікар має регулярно слідкувати за аналізами крові.
Загострення запального захворювання суглобів, викликаного реакцію власного імунітету (Загострення ревматоїдного артриту)	Якщо у Вас ревматоїдний артрит, слід пам'ятати, що препарат ФІЛСТИМ® може викликати його загострення.	При лікуванні препаратом ФІЛСТИМ® необхідно слідкувати за станом суглобів.
Запалення кровоносних судин шкіри (Шкірний васкуліт)	Якщо Вам вводять препарат ФІЛСТИМ®, слід пам'ятати, що препарат може викликати запалення стінок кровоносних судин шкіри.	При лікуванні препаратом ФІЛСТИМ® необхідно слідкувати за станом шкірних покриттів.
Збільшення у розмірах та розрив селезінки (Спленомегалія, розрив селезінки)	Якщо Вам вводять препарат ФІЛСТИМ®, слід пам'ятати, що препарат викликає збільшення розміру селезінки та може стати причиною її розриву.	Лікар має регулярно контролювати розмір селезінки, звертати особливу увагу на пацієнтів зі скаргами на біль у верхній лівій частині живота або в лівому плечі.
Ураження організму людини з пересаженою тканиною/органом (Підвищений ризик розвитку реакції «трансплантат проти хазяїна»)	Слід пам'ятати, що при пересадці кісткового мозку від іншої людини, пересажена тканина може викликати появу на шкірі висипань, переважно на обличчі, вушних раковинах, верхній половині тулуба, долонях і підшвах. Такі ураження	При перших ознаках реакції «трансплантат проти хазяїна» лікар має вжити необхідних заходів.

	називаються реакція «трансплантат проти хазяїна», що часто призводять до смерті.	
<i>Підвищення ламкості кісток (Остеопороз)</i>	Слід пам'ятати, що препарат ФІЛСТИМ® може призводити до зменшення щільності кісток, підвищення їх ламкості.	При тривалій терапії необхідно контролювати щільність кісток, особливо у людей із захворюваннями кісток.
<i>Розвиток раку крові (Трансформація в лейкоз або мієлодиспластичний синдром у пацієнті з тяжкою хронічною нейтропенією)</i>	Якщо у хворого дуже низька кількість білих кров'яних тілець, слід пам'ятати, що препарат ФІЛСТИМ® може викликати розвиток раку крові (злоякісне білокрів'я).	Протипоказано призначати препарат при хронічному мієлолейкозі та мієлодиспластичному синдромі (станах, коли виробляється недостатньо здорових клітин крові).
<i>Біль у м'язах та кістках (Симптоми, пов'язані зі скелетно-м'язовим болем (міалгія, біль в кістках))</i>	Слід пам'ятати, що препарат ФІЛСТИМ® може викликати біль у м'язах та кістках.	При лікуванні препаратом ФІЛСТИМ® слід враховувати, що препарат може викликати біль у м'язах та кістках.
<i>Взаємодія з протираковими препаратами, які пригнічують утворення крові (Взаємодія з мієлосупресивними цитотоксичними хіміотерапевтичними препаратами)</i>	Слід пам'ятати, якщо Вам вводять протиракові препарати, які пригнічують кровотворення, ефективність застосування препарату ФІЛСТИМ® може знижуватися.	Варто призначати препарат ФІЛСТИМ® у ранні строки лікування протираковими засобами, які пригнічують кровотворення.
<i>Вроджений або набутий низький рівень білих кров'яних тілець (Тяжка вроджена нейтропенія (синдром Костмана) з цитогенетичними порушеннями та аутоімунна нейтропенія)</i>	Якщо у хворого вроджене або набуто зниження кількості білих кров'яних тілець під назвою нейтрофіли, йому не можна вводити препарат ФІЛСТИМ®.	Препарат ФІЛСТИМ® протипоказаний при тяжких нейтропеніях (сильному зниженні рівня білих кров'яних тілець), вроджених або аутоімунних.
<i>Кровохаркання</i>	Якщо Вам вводять препарат ФІЛСТИМ®, слід пам'ятати, що препарат може викликати кровохаркання.	При лікуванні препаратом ФІЛСТИМ® слід враховувати, що препарат може призводити до кровохаркання.
<i>Підвищена проникність дрібних судин, яка призводить до швидкого падіння кров'яного тиску (Синдром підвищеної проникності капілярів)</i>	Слід пам'ятати, що введення препарату ФІЛСТИМ® може призвести до підвищення проникності дрібних судин, різкого падіння кров'яного тиску та стати причиною смерті.	При лікуванні препаратом ФІЛСТИМ® слід враховувати, що препарат може призводити до підвищення проникності дрібних судин.

Зменшення кількості кров'яних пластинок – тромбоцитів (Тромбоцитопенія)	Якщо Вам вводять препарат ФІЛСТИМ [®] , слід пам'ятати, що препарат може призвести до зниження кількості кров'яних пластинок (тромбоцитів).	До початку лікування та протягом нього необхідно контролювати кількість тромбоцитів. При значному зниженні їхньої кількості слід зменшити дозу або тимчасово припинити застосування препарату.
---	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Утворення антитіл (імуногенність)	Відсутній виразний ефект при застосуванні препарату може бути пов'язаний з тим, що імунна система хворого інактивує його.
Ризик розвитку раку крові при застосуванні у здорових донорів кісткового мозку (Ризик розвитку злоякісних гематологічних новоутворень, пов'язаний із застосуванням гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору у здорових донорів)	Слід пам'ятати, що при застосуванні препарату у здорових донорів кісткового мозку, препарат ФІЛСТИМ [®] може призводити до розвитку раку крові.
Застосування препарату за незатвердженими показаннями (Застосування не за показаннями)	Цей засіб слід застосовувати тільки згідно з Інструкцією до медичного застосування! Можливі випадки застосування препарату ФІЛСТИМ [®] за показаннями, не затвердженими Інструкцією до медичного застосування. Є ймовірність призначення застосування препарату за показаннями, але у незатвердженому режимі дозування, групам людей, для яких дослідження ефективності та безпеки лікування не досліджувалося.
Застосування протягом тривалого часу	Слід пам'ятати, що при тривалому застосуванні препарат може призводити до розвитку раку крові.
Взаємодія з літєм	Якщо Ви приймаєте препарати літію, слід пам'ятати, що вони можуть посилити дію препарату ФІЛСТИМ [®] .
Синдром вивільнення цитокінів	Слід пам'ятати, що препарат може стимулювати виділення біологічно активних речовин, які виробляються в організмі людини та зветься цитокіни.
Передозування	Слід пам'ятати, що можливе передозування при введенні препарату.
Зниження ефективності препарату у пацієнтів з вагою понад 95 кг (Зниження фармакодинамічного ефекту у пацієнтів з масою тіла >95 кг)	Слід пам'ятати, що ефект препарату може бути гіршим у пацієнтів з вагою понад 95 кг.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i>	Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, Вам не слід застосовувати цей лікарський засіб.
<i>Застосування у дітей віком до 2 років</i>	Препарат показаний для застосування дітям старше 2 років.
<i>Застосування у пацієнтів із порушенням функції печінки та нирок</i>	Якщо у Вас тяжкі порушення функції нирок, Вам не слід застосовувати цей лікарський засіб. Слід пам'ятати, що препарат може впливати на роботу печінки.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План запланованого післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Зміни до ПУР перераховані у таблиці нижче.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
-	-	-	-