

## **Состав**

*действующее вещество:* филграстим (рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор);

1 мл раствора содержит 96 млн ЕД (960 мкг) филграстима;

предварительно заполненный шприц (шприц-доза) содержит 48 млн ЕД (480 мкг) филграстима в 0,5 мл;

*вспомогательные вещества:* кислота глутаминовая, сорбит (Е 420), полисорбат 80, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций или инфузий.

*Основные физико-химические свойства:* прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Иммуностимуляторы. Колониестимулирующие факторы. Филграстим. Код АТХ L03A A02.

## **Фармакодинамика**

Активным веществом препарата является филграстим - рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Филграстим имеет такую же биологическую активность, как и эндогенный человеческий Г-КСФ, и от последнего отличается тем, что представляет собой негликозилированный белок с дополнительным N-концевым остатком метионина. Филграстим, который получают 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 - гликопротеин - регулирует функционально активные нейтрофилы и их выход в кровь из костного мозга. Филграстим значительно увеличивает количество нейтрофилов в периферической крови уже в течении первых 24 часов после введения и одновременно приводит к некоторому увеличению количества моноцитов. Увеличение количества нейтрофилов при применении препарата в диапазоне рекомендуемых доз зависит от величины дозы. Их функциональные свойства

нормальные или усиленные, о чем свидетельствуют результаты исследования хемотаксиса и фагоцитоза. После окончания лечения количество нейтрофилов в периферической крови снижается на 50% в течение 1-2 дней и до нормального уровня - в течении 1-7 дней.

Применение филграстима значительно уменьшает частоту, тяжесть и продолжительность нейтропении у больных после химиотерапии цитостатиками или миелоаблативной терапии с последующей пересадкой костного мозга. Применение филграстима, как первично, так и после химиотерапии, активирует клетки-предшественники гемоцитов периферической крови (КПГПК). Эти аутологичные КПГПК можно забирать у больного и вводить ему после лечения цитостатиками в высоких дозах вместо пересадки костного мозга или как дополнение к ней. Введение КПГПК ускоряет восстановление кроветворения, уменьшает опасность геморрагических осложнений и потребность в переливании тромбоцитарной массы. У детей и взрослых с ТХН филграстим стабильно увеличивает количество нейтрофилов в периферической крови и снижает частоту инфекционных осложнений.

### **Фармакокинетика**

Как при внутривенном, так и при подкожном введении препарата наблюдается положительная линейная зависимость его концентрации в плазме крови от дозы. После подкожного введения рекомендуемых доз препарата концентрация в сыворотке крови превышает 10 нг/мл в течении 8-16 часов; объем распределения в крови составляет около 150 мл/кг. Как после подкожного, так и после введения элиминация препарата из организма соответствует кинетике 1-го порядка. Среднее значение периода полувыведения филграстима из сыворотки крови составляет около 3,5 часа, а скорость клиренса составляет около 0,6 мл/мин на 1 кг. Непрерывное введение путем инфузии в течение 28 дней больным, которые выздоравливают после аутологичной пересадки костного мозга не сопровождалось признаками кумуляции и увеличения периода полувыведения препарата.

### **Показания**

Уменьшение продолжительности и тяжести нейтропении у пациентов, получающих интенсивную миелосупрессивную химиотерапию цитотоксическими препаратами по поводу злокачественных новообразований (за исключением хронического миелолейкоза и МДС) и уменьшение продолжительности нейтропении у больных, получающих высокодозную химиотерапию цитотоксическими препаратами с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией костного мозга .

Безопасность и эффективность применения филграстима подобные у взрослых и детей, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами:

- Препарат показан с целью мобилизации периферических стволовых клеток крови (ПСКК).
- Длительное применение показано детям и взрослым с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией и нейтропенией с абсолютным количеством нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  с целью увеличения количества нейтрофилов и уменьшения частоты инфекций.
- Лечение устойчивой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций, когда другие методы лечения нейтропении неуместны.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к филграстиму, колониестимулирующему фактору, *Escherichia coli* или к любым вспомогательным веществам.
- Тяжелая наследственная нейтропения (синдром Костмана) с цитогенетическими нарушениями и аутоиммунная нейтропения.
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН).
- Хронический миелолейкоз и миелодиспластический синдром.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Безопасность и эффективность введения препарата Зарсио® в тот же день, что и миелосупрессивных цитотоксических химиопрепаратов, не установлены. Из-за чувствительности миелоидных клеток, быстро делятся, в миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии назначать Зарсио® в интервале 24 часа до или после введения этих препаратов не рекомендуется.

При одновременном назначении препарата Зарсио® и 5-фторурацила тяжесть нейтропении может усилиться. Взаимодействие с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами неизвестно.

Поскольку литий стимулирует высвобождение нейтрофилов, возможно усиление действия препарата Зарсио® при комбинированном введении, но таких исследований не проводили.

Учитывая фармацевтическую несовместимость, нельзя смешивать препарат с 0,9% раствором натрия хлорида.

## **Особенности применения**

### *Гиперчувствительность*

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, которые наблюдались в начале или во время лечения, зафиксированные у пациентов, принимавших филграстим. Следует прекратить прием препарата Зарсио® пациентам с клинически значимыми реакциями гиперчувствительности.

Не следует применять препарат Зарсио® пациентам с повышенной чувствительностью к филграстиму или пегфилграстиму в анамнезе.

### *Побочные реакции со стороны легких*

Есть данные о редких случаях нежелательного воздействия на органы дыхания, в частности по развитию интерстициальной пневмонии на фоне применения Г-КСФ. Больные, которые недавно перенесли инфильтративное заболевание легких или пневмонию, могут иметь высокий риск. Появление таких симптомов как кашель, повышение температуры тела и одышка в сочетании с выявленным инфильтративным поражением легких при рентгенологическом исследовании и признаками прогрессирующей дыхательной недостаточности позволяют предположить наличие респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). В случае обнаружения РДСВ применения филграстима следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

В период постмаркетингового применения поступали сообщения об очень редких случаях побочных явлений со стороны легких (кровохарканье, легочные кровотечения, инфильтрация легких, одышка и кислородная недостаточность), в частности у здоровых доноров. В случае подозрения или подтверждения побочного явления со стороны легких дальнейшее применение филграстима следует прекратить и дать пациенту соответствующую медицинскую помощь.

### *Гломерулонефрит*

Гломерулонефрит было зарегистрировано у пациентов, получающих филграстим или пегфилграстим. Как правило, гломерулонефрит проходит после снижения дозы или отмены филграстима или пегфилграстиму. Рекомендуется периодически проводить анализ мочи.

### *Синдром капиллярной потери*

Сообщалось о случаях синдрома капиллярной потери, который может угрожать жизни при задержке лечения, после применения Г-КСФ, характеризующийся артериальной гипотонией, гипоальбуминемией, отеками и гемоконцентрация.

Пациенты, у которых появились признаки синдрома капиллярной потери, нуждаются в тщательном наблюдении, симптоматической терапии, включая реанимационные мероприятия.

#### *Спленомегалия и разрыв селезенки*

После приема филграстима у здоровых доноров и пациентов наблюдались случаи бессимптомной спленомегалии и разрыва селезенки. Увеличение селезенки является прямым следствием введения филграстима. В 31% пациентов, участвовавших в исследовании, наблюдалась спленомегалия, определенная по результатам пальпации. Зафиксировано несколько случаев летального разрыва селезенки. Итак, необходимо тщательный мониторинг размера селезенки (клиническое и ультразвуковое обследование). Следует исключить диагноз разрыва селезенки у доноров и / или пациентов, которые жалуются на боль в левой верхней части живота или в левом плече. Снижение дозы тормозит или останавливает прогрессирование увеличения селезенки, 3% пациентов требовалась спленэктомия.

#### *Рост злокачественных клеток*

Поскольку известно, что Г-КСФ способствуют росту миелоидных клеток *in vitro*, аналогичные эффекты могут наблюдаться для некоторых немиелоидных клеток *in vitro*.

Миелодиспластический синдром (МДС) или хроническим миелолейкозом

Безопасность и эффективность применения филграстима больным с миелодиспластическим синдромом и хроническим миелолейкозом не установлены, поэтому при этих заболеваниях применение препарата не показано. Особого внимания требует проведения дифференциального диагноза между бласт-трансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

#### *Острый миелоцитарный лейкоз (ОМЛ)*

Поскольку данные о безопасности и эффективности филграстима для больных с вторичным острым миелоцитарным лейкозом (ОМЛ) ограничены, препарат следует назначать с осторожностью.

Безопасность и эффективность введения филграстима *de novo* больным ОМЛ в возрасте <55 лет с благоприятным цитогенетическим прогнозом [t (8; 21), t (15; 17) и inv (16)] не установлены.

#### *Тромбоцитопения*

Очень часто наблюдалась тромбоцитопения у пациентов, которые принимали филграстим. Необходимо тщательный мониторинг количества тромбоцитов, особенно в течение первых недель терапии с применением филграстима. При развитии тромбоцитопении у пациентов с ТХН, то есть устойчивого снижения содержания тромбоцитов до уровня  $<100 \times 10^9 / \text{л}$ , дальнейшее терапию с применением филграстима следует временно отменить или снизить дозу.

### *Лейкоцитоз*

Количество лейкоцитов в крови достигает или превышает  $100 \times 10^9 / \text{л}$  меньше чем у 5% больных, получающих дозу препарата более 0300000 ЕД / кг (3 мкг / кг) массы тела. Нет сведений о каких-либо побочных действиях, непосредственно обусловленных развитием лейкоцитоза такой степени тяжести. Однако, учитывая возможный риск, связанный с тяжелым лейкоцитозом, во время лечения филграстимом необходимо регулярно контролировать количество лейкоцитов. Если количество лейкоцитов превысит  $50 \times 10^9 / \text{л}$  после достижения ожидаемого уровня, следует немедленно отменить препарат. В случае применения препарата для мобилизации ПСКК его необходимо отменить или сделать коррекцию дозы при увеличении количества лейкоцитов  $> 70 \times 10^9 / \text{л}$ .

### *Иммуногенность*

Как и при применении всех терапевтических белков, существует вероятность развития иммуногенности. Скорость возникновения антител к филграстиму обычно низкая. Связывающие антитела были обнаружены, как и при применении всех биопрепаратов; однако пока они не ассоциируются с нейтрализующей действием.

Специальные предупреждения и меры предосторожности, связанные с сопутствующими заболеваниями

Особые меры предосторожности при серповидно-клеточных признакам и серповидно-клеточных заболеваниях

Сообщалось о серповидно-клеточные кризиса, в некоторых случаях летальные, при применении филграстима у пациентов с серповидно-клеточными признакам или серповидно-клеточных заболеваниях. Врачи должны быть осторожными при назначении филграстима пациентам с серповидно-клеточными признакам или серповидно-клеточным заболеванием.

У больных с серповидно-клеточная анемией отмечаются случаи развития острого гемолитического криза (увеличение количества измененных клеток), иногда с летальным исходом. Таким больным необходимо с осторожностью назначать

филграстим и в ходе терапии тщательно контролировать соответствующие клинические и лабораторные показатели, обращая особое внимание на возможное увеличение селезенки и развитие тромбоза кровеносных сосудов.

### *Остеопороз*

У больных с сопутствующей костной патологией и остеопорозом при длительном (более 6 месяцев) применении филграстима рекомендуется регулярно контролировать плотность костной ткани.

Специальные меры предосторожности у пациентов с онкологическими заболеваниями

Филграстим не следует применять для увеличения дозы цитотоксической химиотерапии более режимов дозирования.

*Риск, связанный с повышением дозы химиотерапии.*

Следует соблюдать особую осторожность при лечении больных со злокачественными новообразованиями, получающих высокие дозы цитостатиков, поскольку в этих случаях результативность лечения не установлена. Известно, что повышенные дозы химиопрепаратов проявляли более выраженной токсичностью, приводя к развитию сердечно-сосудистых, легочных, неврологических и дерматологических побочных реакций (см. Инструкции по применению сопутствующих цитостатических лекарственных средств).

*Влияние химиотерапии на эритроциты и тромбоциты*

Монотерапия филграстимом не предотвращает развития тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. В случае применения более высоких доз химиопрепаратов (например полные дозы в соответствии с предназначенных схем) риск тяжелой тромбоцитопении и анемии повышается.

Рекомендуется регулярно контролировать такие показатели клинического анализа крови как гематокрит и количество тромбоцитов. Следует соблюдать особую осторожность при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических препаратов, которые могут вызвать тяжелую тромбоцитопению.

При применении филграстима для мобилизации ПСКК было выявлено уменьшение степени тяжести и продолжительности тромбоцитопении, обусловленной миелосупрессивной или миелоаблативную химиотерапией.

*Другие специальные меры*

Эффективность препарата для больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучалось. Филграстим повышает количество нейтрофилов путем воздействия, прежде всего, на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому у больных со сниженным количеством клеток-предшественников (например, в результате интенсивной лучевой терапии, химиотерапии или в результате инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками) количество создаваемых нейтрофилов может быть снижена.

Иногда у больных, получавших высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга, отмечали сосудистые нарушения, например окклюзии вен и нарушение водного обмена.

Существуют данные по развитию реакции «трансплантат против хозяина» и летальных исходов у больных, получающих Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга.

Усиление гемопоэза в костном мозге в ответ на терапию ростовыми факторами ассоциируется с появлением преходящих патологических изменений, выявляемых при остеосцинтиграфии. Это следует учитывать при толковании диагностических изображений костей.

Были сообщения о аортит после введения филграстима, как у здоровых так и в онкологических больных. Отмечались следующие симптомы: лихорадка, боль в животе, недомогание, боли в спине и повышенные воспалительные маркеры (например, повышенный уровень С-реактивного белка и лейкоцитоз). В большинстве случаев аортит диагностировали путем КТ-сканирование и как правило, он исчезал после отмены филграстима.

Специальные меры предосторожности для пациентов, требующих мобилизации ПСКК

### *Мобилизация*

Нет ни одного рандомизированного сравнения двух рекомендуемых методов мобилизации (филграстим отдельно, или в сочетании с миелосупрессивной химиотерапией) в пределах одной популяции пациентов. Степень вариации между отдельными пациентами и между лабораторными анализами CD34 + клеток означает, что непосредственное сравнение различных исследований затруднено. Поэтому трудно рекомендовать оптимальный метод. Выбор метода мобилизации следует рассматривать в связи с общими целями лечения для отдельного пациента.

### *Предыдущее влияние цитотоксических веществ*



У больных, которым ранее проводили интенсивную миелосупрессивную терапию, на фоне применения филграстима для мобилизации ПСКК может не происходить увеличение количества ПСКК до рекомендуемого минимального уровня ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34 + клеток / кг) или повышение скорости обновления тромбоцитов.

Некоторые цитотоксические средства проявляют особую токсичность относительно клеток-предшественников гемопоэза и негативно влияют на их мобилизацию. Длительное применение препаратов мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) перед мобилизацией клеток-предшественников может привести к ухудшению результатов. Однако одновременное применение мелфалана, карбоплатина или BCNU с филграстимом эффективно при мобилизации ПСКК. Если планируется трансплантация ПСКК, рекомендуется провести мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии лечения больного. Особое внимание следует обратить на количество клеток-предшественников, активированных у таких больных до применения препаратов химиотерапии в высоких дозах. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенным критериям, следует рассмотреть применение альтернативных методов лечения, не требующие использования клеток-предшественников.

#### *Оценка количества клеток-предшественников*

При проведении оценки количества ПСКК, мобилизованных у больных, получивших терапию с применением филграстима, особое внимание следует уделять метода количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа количества CD34 + клеток значительно отличаются в зависимости от примененной методологии определения, следовательно, следует с осторожностью относиться к результатам определения их количества, полученных в других лабораториях.

Результаты статистического анализа взаимосвязи количества введенных CD34 + клеток и скорости нормализации количества тромбоцитов после проведения химиотерапии с применением высоких доз химиопрепаратов свидетельствуют о сложной, но постоянную зависимость. Рекомендации о необходимости обеспечения минимального содержания на уровне  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34 + клеток / кг основываются на опубликованных данных об опыте адекватного восстановления гематологических показателей. При уровне, превышающем минимальный рекомендуемый, наблюдается быстрая нормализация, при уровне ниже рекомендуемого, - длительнее.

Специальные меры предосторожности для здоровых доноров, которые проходят мобилизацию ПСКК

Мобилизация ПСКК здоровых доноров влияет на состояние их здоровья и применяется исключительно для получения аллогенных стволовых клеток для трансплантации.

Доноры, которым проводят мобилизацию ПСКК для трансплантации, должны соответствовать стандартным требованиям по клиническим показаниям и результатам лабораторных анализов, предъявляемых к доноров стволовых клеток. Особое внимание следует обращать на показатели анализов крови и наличие инфекционных заболеваний. Безопасность и эффективность введения филграстима здоровым донорам до 16 и от 60 лет не оценивались.

Транзиторная тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $<100 \times 10^9 / л$ ) после введения филграстима и лейкофереза наблюдалась у 35% пациентов. Среди них два случая снижения количества тромбоцитов  $<50 \times 10^9 / л$  было сообщено и отнесены к процедуре лейкофереза.

При необходимости проведения более чем одной процедуры лейкофереза особое внимание следует уделять донорам, содержание тромбоцитов у которых до начала лейкофереза составляет  $<100 \times 10^9 / л$ ; как правило, проведение лейкофереза не рекомендуется при содержании тромбоцитов  $<75 \times 10^9 / л$ .

Лейкоферез не следует проводить донорам, которые нуждаются в антикоагулянтной терапии или с нарушениями гемостаза.

Мониторинг состояния доноров, которые получают Г-КСФ для мобилизации ПСКК, следует продолжать до нормализации гематологических показателей.

У здоровых доноров после введения Г-КСФ наблюдались временные цитогенные изменения. Значение этих изменений не определено.

Определение долговременной безопасности препарата при введении донорам продолжается. Риск содействие образованию злокачественных клонов миелоидных клеток не исключен. Центрам афереза рекомендуется проводить систематические обследования доноров стволовых клеток в период не менее 10 лет для обеспечения мониторинга показателей долговременной безопасности.

Специальные меры предосторожности для реципиентов, которые проходят мобилизацию ПСКК с помощью филграстима

Данные свидетельствуют о том, что иммунологической взаимодействия аллогенных ПСКК и реципиента присущий большая степень риска развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» по сравнению с трансплантацией костного мозга.

## Специальные меры предосторожности для пациентов с ТХН

Филграстим не следует применять пациентам с тяжелой врожденной нейтропенией, в которых развит лейкоз, и больным, имеющим признаки лейкемической трансформации.

### *Исследование состава крови*

Возможны и другие изменения формулы крови, в том числе анемия и преходящее повышение содержания миелоидных клеток-предшественников; необходим тщательный мониторинг формулы крови.

### *Трансформация в лейкоз или предлейкоз*

Особая осторожность необходима при диагностике ТХН, чтобы дифференцировать ее от других гематом

ологичных заболеваний, таких как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. До начала лечения следует провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также определить морфологическую картину костного мозга и кариотип.

Возникновение МДС (МДС) или лейкемии у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией, участвовавших в клинических исследованиях результатов применения филграстима наблюдается редко (примерно в 3% случаев). Указанные нарушения наблюдались лишь у пациентов с врожденной нейтропенией. МДС и лейкоз являются частыми осложнениями заболевания, их связь с терапией с применением филграстима является неопределенным. Примерно у 12% пациентов (без цитогенетических нарушений до начала терапии) по результатам следующих анализов наблюдались отклонения, в том числе моносемия 7. В случаях возникновения у пациента с тяжелой хронической нейтропенией цитогенетических нарушений следует внимательно взвесить соотношение пользы и риска дальнейшего применения филграстима. Дальнейшее введение филграстима пациентам в случаях развития МДС или лейкемии следует отменить. Неизвестно, повышает ли долговременная терапия с применением филграстима у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией риск цитогенетических нарушений, МДС или трансформации заболевания лейкемией. Морфологическое и ультразвуковое обследование костного мозга пациентов следует проводить регулярно, с интервалом примерно каждые 12 месяцев.

### *Другие особые меры предосторожности*

Следует исключить другие причины возникновения нейтропении, например вирусные инфекции.

Гематурия наблюдалась часто, а протеинурия наблюдалась у небольшого количества пациентов. Для своевременного определения этих явлений необходимо регулярное проведение анализа мочи.

Показатели безопасности и эффективности при применении новорожденным и пациентам с аутоиммунной нейтропенией не определено.

Специальные меры предосторожности для пациентов с ВИЧ-инфекцией

#### *Формула крови*

Необходим тщательный мониторинг значения абсолютной количеству нейтрофилов (АНК), особенно в период первых недель терапии с применением филграса. У некоторых пациентов наблюдается очень быстрая реакция со значительным увеличением количества нейтрофилов в ответ на первую дозу филграса. Рекомендуется ежедневное определение АНК в течение первых 2-3 дней введения филграса. В дальнейшем, в течение первых 2 недель, определение АНК рекомендуется проводить минимум 2 раза в неделю, в дальнейшем - 1 раз в неделю и через каждые 2 недели в период проведения поддерживающей терапии. В период очередного введения филграса индивидуально определенной дозой и дозой 30 млн ЕД / сут (300 мкг / сут) возможны большие колебания значения АНК пациента. Для определения минимальных (низких значений АНК) рекомендуется получать образцы крови пациента для анализа содержания АНК непосредственно перед плановым введением филграса.

Риск, обусловленный применением лекарственных препаратов миелосупрессивной действия повышенными дозами

Введение филграса изолированно не исключает возможности возникновения тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. Вследствие получения химиопрепаратов в больших дозах или применение большего количества таких препаратов в сочетании с филграсом риск развития тромбоцитопении и анемии у пациента может расти. Рекомендуется регулярно контролировать показатели формулы крови.

*Инфекционные и злокачественные заболевания, которые вызывают миелосупрессию*

Развитие нейтропении может быть следствием инфильтрации в костный мозг возбудителей оппортунистических инфекций, таких как представители бактерий

*Mycobacterium avium*, или впечатление его злокачественными новообразованиями, например лимфомой. В случае наличия у пациента инфекционных заболеваний или злокачественных новообразований, поражающих костный мозг, для устранения нейтропении, кроме введения филграстима, необходимо провести соответствующую терапию для лечения заболевания. Влияние филграстима на устранение нейтропении, вызванной инфекционными заболеваниями или злокачественными новообразованиями, поражающие костный мозг, не определялся.

### *Вспомогательные вещества*

Препарат Зарсио® содержит сорбит, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять данный препарат.

Защитный копачок содержит производное натурального каучукового латекса. Хотя в самом лекарственном средстве не содержится натуральный каучуковый латекс. Безопасность применения продукта у пациентов, чувствительных к латексу не проводилась. С целью улучшения прослеживаемости Г-КСФ, название лекарственного средства, которое вводится должно быть четко указано в файле пациента.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований относительно влияния на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами не проводилось.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Безопасность филграстима для беременных не установлена. Существуют данные о проникновении филграстима через плацентарный барьер. Данных о тератогенности филграстима в ходе исследований на животных не было получено. По результатам исследований на животных обнаружена репродуктивная токсичность. У животных, получавших филграстим, наблюдалась повышенная частота выкидышей.

*Препарат Зарсио® не рекомендуется применять в период беременности.*

Неизвестно, проникает ли филграстим и его метаболиты в грудное молоко, следовательно риск для младенцев нельзя исключить. Поэтому необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или применения филграстима с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы

терапии для женщины.

В исследованиях на животных установлено, что филграстим не влияет на их репродуктивную систему или фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Терапию Зарсио® можно проводить в лечебных учреждениях, где есть необходимое диагностическое оборудование. Врачи должны иметь опыт применения лекарственных средств, содержащих гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и лечения больных с гематологическими заболеваниями.

Процедуры мобилизации и афереза следует проводить при взаимодействии с врачами, которые имеют соответствующий опыт и возможность необходимого мониторинга клеток-предшественников гемопоэза.

*Нейтропения у больных, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний.*

Рекомендуемая суточная доза составляет 0500000 ЕД/кг (5 мкг/кг) массы тела 1 раз в сутки. Первую дозу препарата следует вводить не ранее чем через 24 часа после курса цитотоксической химиотерапии. Препарат применять, пока общее количество нейтрофилов в клиническом анализе крови не превысит ожидаемый уровень и не достигнет нормы. После химиотерапии по поводу солидных опухолей, лимфом и лимфолейкоза длительность лечения до достижения указанных значений составляет до 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелоидного лейкоза продолжительность лечения может быть значительно увеличена (до 38 дней) в зависимости от вида, дозы и схемы примененной цитотоксической химиотерапии.

У пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, преходящее увеличение количества нейтрофилов обычно наблюдается через 1-2 суток после начала лечения Зарсио®. Но для достижения стабильного терапевтического эффекта необходимо продолжать терапию пока количество нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум и не достигнет нормы. Не рекомендуется преждевременно отменять лечения к переходу количества нейтрофилов через ожидаемый минимум.

### *Способ введения*

Препарат Зарсио® применять в виде подкожных инъекций или инфузий в течение 30 минут 1 раз в сутки. В большинстве случаев преобладает подкожный путь введения. При внутривенном введении однократной дозы

продолжительность эффекта препарата может сокращаться. Клиническая значимость этих данных по применению многократных доз препарата не установлена. Выбор способа введения зависит от особенностей конкретной клинической ситуации и определяется для каждого больного в отдельности.

*Больные, которые получают миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга.*

Рекомендованная начальная доза препарата Зарсио® - 1 млн ЕД/кг (10 мкг/кг) массы тела в сутки. Первую дозу следует вводить не ранее чем через 24 часа после проведения цитотоксической химиотерапии, и не позднее чем через 24 часа после трансплантации костного мозга.

После максимального снижения числа нейтрофилов (надира) суточную дозу препарата Зарсио® необходимо скорректировать в зависимости от изменения количества нейтрофилов (см. таблицу).

*Подбор дозы Зарсио® в ответ на достижение надира.*

Абсолютное количество нейтрофилов (АКН)	Корректировка дозы Зарсио®
АКН > 1 × 10 <sup>9</sup> /л в течении 3 суток подряд	Снижение дозы до 0500000 ЕД/кг (5 мкг/кг) массы тела в сутки
АКН > 1 × 10 <sup>9</sup> /л в течении 3 суток подряд	Отмена препарата
Если во время лечения АКН снижается до уровня <1 × 10 <sup>9</sup> / л, дозу препарата Зарсио® увеличивать в соответствии с вышеупомянутой схемы.	

#### Способ введения

Препарат растворять в 20 мл 5% раствора глюкозы и применять в виде короткой инфузии в течение 30 минут длительной подкожной или внутривенной инфузии в течение 24 часов.

Мобилизация периферических стволовых клеток крови (ПСКК) у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансфузией ПСКК

Больные, которые получают миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК.

Для мобилизации ПСКК при применении препарата Зарсио® качестве монотерапии рекомендуемая доза составляет 1 млн ЕД / кг (10 мкг / кг) массы тела в сутки в течение 5-7 суток подряд в виде длительной подкожной инфузии в течение 24 часов. Обычно достаточно 1-2 сеансов лейкафереза на 5-е и 6-е сутки. В некоторых случаях следует дополнительно проводить 1 сеанс лейкафереза. Не следует менять дозу препарата до завершающего лейкафереза.

Для мобилизации ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии рекомендуемая доза Зарсио® составляет 0500000 ЕД / кг (5 мкг / кг) массы тела в сутки ежедневно, начиная с первого дня после завершения курса химиотерапии пока количество нейтрофилов перейдет ожидаемый минимум и не достигнет нормы . Лейкаферез следует проводить в течение периода роста АКН с  $<0,5 \times 10^9 / л$  до  $5 \times 10^9 / л$ . Больным, которые не получали интенсивной химиотерапии, обычно достаточно 1 сеанса лейкафереза. В отдельных случаях рекомендуется проводить дополнительные сеансы лейкафереза.

#### *Способ введения*

Филграстим для мобилизации ПСКК при применении отдельно можно вводить в виде непрерывной подкожной инфузии в течение 24 часов или подкожной инъекции. Для инфузий филграстим следует разводить в 20 мл 5% раствора глюкозы.

Филграстим для мобилизации ПСКК после миелосупрессивной химиотерапии следует вводить подкожно.

Мобилизация ПСКК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ПСКК.

Для мобилизации ПСКК перед аллогенной трансплантацией ПСКК для здоровых доноров рекомендуемая доза Зарсио® составляет 1 млн ЕД / кг (10 мкг / кг) массы тела в сутки в течение 4-5 суток подряд. Лейкаферез проводить с 5 суток в случае необходимости продолжать до 6 суток с целью получения  $4 \times 10^6 CD34 +$  клеток / кг массы тела реципиента.

#### *Способ введения*

Филграстим следует вводить в виде подкожной инъекции.

*У пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН)*



## Наследственная нейтропения

Рекомендуемая начальная доза - 1200000 ЕД / кг (12 мкг / кг) массы тела в сутки путем однократного введения препарата или мелкими дозами.

## *Идиопатическая и периодическая нейтропения*

Рекомендуемая начальная доза - 0500000 ЕД / кг (5 мкг / кг) массы тела в сутки однократно или мелкими дозами.

## Подбор дозы

Препарат Зарсио® вводить ежедневно в виде подкожной инъекции к достижению и стабильного превышения показателя количества нейтрофилов  $1,5 \times 10^9 / л$ . После достижения терапевтического эффекта определять минимальную эффективную дозу для поддержания этого уровня. Для поддержания необходимого количества нейтрофилов требуется длительное ежедневное введение препарата. Через 1-2 недели лечения начальную дозу можно удвоить или наполовину уменьшить в зависимости от эффективности терапии. В дальнейшем каждые 1-2 недели проводить индивидуальную коррекцию дозы для стабилизации среднего количества нейтрофилов в диапазоне от  $1,5 \times 10^9 / л$  до  $10 \times 10^9 / л$ . Больным с тяжелыми инфекциями можно применить схему с более быстрым увеличением дозы. Безопасность применения филграстима при длительном лечении больных дозами Зарсио®, выше 2400000 ЕД (24 мкг / кг) в сутки, не установлена.

## *Способ введения*

*Филграстим следует вводить в виде подкожной инъекции.*

## *У пациентов с ВИЧ-инфекцией*

## Восстановление числа нейтрофилов

Рекомендованная начальная доза препарата - 0100000 ЕД / кг (1 мкг / кг) массы тела в сутки с увеличением дозы до 0400000 ЕД (4 мкг / кг) массы тела в сутки путем однократного введения препарата до нормализации количества нейтрофилов ( $АКН > 2,0 \times 10^9 / л$ ). Нормализация количества нейтрофилов обычно наступает через 2 суток. В небольшом количестве случаев (<10% пациентов) для восстановления числа нейтрофилов доза препарата может быть увеличена до 1 млн ЕД / кг (10 мкг / кг массы тела в сутки).

## *Поддержание нормального количества нейтрофилов*

Когда нейтропения отменено, следует установить минимальную эффективную дозу для поддержания нормального уровня нейтрофилов. После достижения терапевтического эффекта поддерживающая доза составляет 300 мкг / сут 2-3 раза в неделю по альтернативной схеме (через день). В дальнейшем может быть необходима индивидуальная коррекция дозы и длительное применение препарата для поддержания среднего количества нейтрофилов  $> 2,0 \times 10^9 / л$ .

### *Способ введения*

Филграстим следует вводить в виде подкожной инъекции.

### Особые категории больных

Коррекция дозы не требуется пациентам с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, так как ни фармакокинетические и фармакодинамические показатели оказались сходными с таковыми у здоровых добровольцев.

Особых рекомендаций по применению препарата Зарсио® пациентам пожилого возраста нет.

### Дети.

При применении в детской практике больным с ТХН и онкологическими заболеваниями профиль безопасности Зарсио® не отличался от таковых у взрослых. Безопасность и эффективность применения препарата новорожденным не установлены.

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

### Рекомендации перед применением

Перед применением препарата проводить визуальный контроль содержания предварительно заполненного шприца. Раствор должен быть прозрачным, без частиц. Кратковременное воздействие низких температур не влияет отрицательно на стабильность препарата. Препарат не содержит консервантов. Чтобы избежать микробной контаминации, следует учитывать, что препарат Зарсио® в предварительно заполненном шприце предназначен только для однократного применения. При хранении и для амбулаторного использования, можно получить средство с холодильника и хранить при комнатной температуре (не выше 25 ° C) однократно в течение 72 часов. По прошествии этого времени не следует снова ставить в холодильник, а необходимо уничтожить.

### Рекомендации по разведению препарата.

Препарат Зарсио® можно вводить в разбавленном виде в 5% растворе глюкозы. Разведение в концентрации менее 0200000 ЕД / мл (2 мкг / мл) не рекомендуется. При разведении в концентрации <1500000 ЕД / мл (15 мкг / мл) необходимо дополнительно ввести человеческий альбумин до достижения концентрации 2 мг / мл. Например, для достижения объема раствора 20 мл и общей дозы Зарсио® 30 млн ЕД (300 мкг) необходимо дополнительное введение раствора альбумина в объеме 0,2 мл (20% раствор).

При разведении в растворе глюкозы препарат поглощается стеклом и другими материалами, используемыми для инфузии. Запрещено использовать раствор хлорида натрия для разведения препарата.

Химическую и физическую стабильность разбавленного раствора для инфузий после открытия упаковки подтверждено в течение 24 часов при условии хранения при температуре от 2 до 8 ° С. С микробиологической точки зрения препарат следует использовать сразу. Если препарат не использовано сразу, за время и условия хранения после вскрытия упаковки до момента применения несет ответственность пользователь. Разведение должно происходить в контролируемых и утвержденных асептических условиях.

### *Инструкции по самостоятельному инъекционному введению препарата пациентам*

В этом разделе содержится информация о самостоятельного инъекционного введения препарата Зарсио® пациентом. Важно! Не пытайтесь выполнить инъекционное введение препарата самостоятельно, если вы не были обучены врачом или медсестрой технике введения. Препарат Зарсио® поставляется с защитным устройством для предотвращения повреждения иглой после применения, а ваш врач или медсестра покажут вам, как пользоваться шприцем. Если вы не уверены, что сможете сделать инъекцию, или есть вопросы, обратитесь к врачу или медсестре за помощью.

- Вымойте руки.
- Выньте один шприц из упаковки и снимите защитное устройство для предотвращения повреждения иглой после применения с инъекционной иглы. На шприцах есть рельефные градуированные деления на тот случай, если потребуется наполнить шприц препаратом не полностью. Каждая градуированная деление соответствует объему 0,1 мл. Если шприц необходимо наполнить не полностью, удалите избыток раствора перед введением.
- Очистить кожу в месте введения спиртовой салфеткой.

- Создайте кожаную складку, зажав кожу большим и указательным пальцами. Введите иглу в кожаную складку быстрым уверенным движением. Введите раствор препарата Зарсио® таким образом, как было продемонстрировано врачом. Если вы не уверены, вам следует обратиться к врачу
- или фармацевту.
- Удерживая сложившуюся складку кожи, медленно и равномерно нажимайте на поршень, пока не будет введен всю дозу и поршень невозможно будет нажать далее. Не прекращайте давить на поршень!
- После введения жидкости извлеките иглу, продолжая удерживать поршень нажатым, после чего отпустите кожу.
- Отпустите поршень. Защитное устройство для предотвращения повреждения иглой после применения быстро передвинется и закроет иглу.
- Выбросьте любой неиспользованный препарат или отходы. Один шприц следует использовать только для одной инъекции.

*Указанная дальше информация предназначена только для медицинских работников*

Защитное устройство для предотвращения повреждения иглой после применения закрывает иглу после инъекции, чтобы предотвратить травмирование через укол иглой. Это не влияет на нормальную работу шприца. Медленно и равномерно нажимайте на поршень, пока не будет введенную всю дозу и поршень НЕ БУДЕТ продвигаться дальше. Продолжая давить на поршень, извлеките иглу из кожи. Защитное устройство для предотвращения повреждения иглой после применения закроет иглу после отпуска поршня.

### *Утилизация*

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

### **Передозировка**

Симптомы передозування Зарсіо® невідомі. Через 1-2 дні після припинення лікування препаратом кількість циркулюючих нейтрофільних гранулоцитів зазвичай знижується на 50 %, а через 1-7 днів повертається до норми.

### **Побочные реакции**

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часті ( $\geq 1/10$ ); часті ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасті ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); поодинокі ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); рідкісні ( $< 1/10000$ ).

Найбільш серйозні побічні реакції, які можуть виникнути під час лікування філграстимом включають: анафілактичні реакції, серйозні легеневі побічні ефекти (включаючи інтерстиціальну пневмонію та гострі респіраторні захворювання), синдром капілярної втрати, тяжка спленомегалія/розрив селезінки, мієлодиспластичний синдром або лейкемію у пацієнтів з важкою вродженою нейтропенією, реакція відторження трансплантата у пацієнтів, які отримують аlogenну трансплантацію кісткового мозку або трансплантацію клітин попередників периферичної крові та серповидно-клітинний криз у пацієнтів із серповидно-клітинною хворобою.

Найчастішими побічними явищами на тлі терапії із застосуванням філграстиму є пірексія, біль у кістках та м'язах (включаючи біль у кістках, біль у спині, артралгію, міалгію, біль у кінцівках, м'язово-кістковий біль, м'язово-кістковий біль у грудях, біль у шиї), анемія, нудота та блювання. У пацієнтів з онкологічними захворюваннями м'язово-кістковий біль від низького до середнього ступеня тяжкості спостерігався у 10 % пацієнтів, високого ступеня тяжкості – у 3 %. Біль у кістках та м'язах, як правило, усувається при прийомі стандартних знеболювальних засобів.

При мобілізації ПСКК у здорових донорів найчастішою побічною реакцією був скелетно-м'язовий біль.

У пацієнтів із ТХН найчастішими побічними реакціями на тлі терапії із застосуванням філграстиму були біль у кістках, загальний скелетно-м'язовий біль, збільшення та розрив селезінки. Мієлодиспластичний синдром (МДС) або лейкоз спостерігались у пацієнтів із вродженою нейтропенією, які застосовували філграстим.

Синдром підвищеної проникності капілярів, який становить загрозу життю при відсутності негайного лікування, фіксувався нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) у пацієнтів зі злоякісними пухлинами, які проходили курс хіміотерапії, та у здорових донорів, які проходили процедуру мобілізації периферичних стовбурових клітин крові після застосування гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів людини.

У клінічних дослідженнях у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією побічними реакціями, які були розцінені як такі, що пов'язані із застосуванням філграстиму, були тільки скелетно-м'язовий біль, біль у кістках та міалгія.

Введення філграстиму не підвищувало частоти побічних явищ, зумовлених цитотоксичною хіміотерапією. До побічних явищ, що спостерігались з однаковою частотою у пацієнтів, які отримували філграстим/хіміотерапію, та пацієнтів, які отримували плацебо/хіміотерапію, належать нудота та блювання, алопеція,

діарея, втомлюваність, анорексія, мукозити, головний біль, кашель, висипання на шкірі, біль у грудях, загальна слабкість, біль у горлі, запор та невизначений біль.

У пацієнтів, яким проводили хіміотерапію із введенням високих доз препаратів з подальшою трансплантацією аутологічного кісткового мозку, спостерігались порушення з боку судинної системи.

Нижче наведено перелік побічних реакцій, описаних при проведенні клінічних досліджень та отриманих як спонтанні повідомлення.

### *Інфекції та інвазії*

*Часті:* сепсис, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

### *З боку крові і лімфатичної системи*

*Дуже часті:* тромбоцитопенія, анемія<sup>1</sup>.

*Часті:* спленомегалія<sup>1</sup>, зниження рівня гемоглобіну<sup>5</sup>.

*Нечасті:* лейкоцитоз<sup>1</sup>, порушення функцій селезінки.

*Поодинокі:* розрив селезінки<sup>1</sup>, кризи серпоподібних клітин.

### *З боку імунної системи*

*Часті:* алергічні реакції, висипання на шкірі, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

*Нечасті:* реакції гіперчутливості, реакції гіперчутливості до лікарського засобу<sup>1</sup>, реакції «трансплантат проти хазяїна»<sup>2</sup>.

*Поодинокі:* анафілактичні реакції.

### *З боку обміну речовин та харчування*

*Часті:* збільшення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) в крові, зниження апетиту<sup>5</sup>.

*Нечасті:* збільшення вмісту сечової кислоти в крові, гіперурикемія.

*Поодинокі:* псевдоподагра<sup>1</sup>, зменшення рівня глюкози в крові, порушення балансу рідини в організмі.

### *З боку психіки*

*Часті:* безсоння.

### *З боку нервової системи*

*Дуже часті:* головний біль<sup>1</sup>.

*Часті:* запаморочення, гіпестезія, парестезія.

### *З боку судинної системи*

*Часті:* артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

*Нечасті:* вено-оклюзійна хвороба<sup>4</sup>.

*Поодинокі:* аортит, синдром капілярної втрати<sup>1</sup>.

### *З боку респіраторної системи, органів грудного та медіастинального відділів*

*Часті:* кровохаркання, диспное, кашель<sup>1</sup>, біль у ротоглотці<sup>1,5</sup>, носові кровотечі, задишка.

*Нечасті:* гострий респіраторний дистрес-синдром<sup>1</sup>, дихальна недостатність<sup>1</sup>, набряк легень<sup>1</sup>, інтерстиціальне захворювання легень<sup>1</sup>, формування інфільтратів у легенях<sup>1</sup>, легенева кровотеча, киснева недостатність.

### *З боку шлунково-кишкового тракту*

*Дуже часті:* діарея<sup>1,5</sup>, блювання<sup>1,5</sup>, нудота<sup>1</sup>.

*Часті:* біль в ротовій порожнині, запор.

### *З боку гепатобіліарної системи*

*Часті:* гепатомегалія, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

*Нечасті:* підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ).

### *З боку шкіри та підшкірних тканин*

*Дуже часті:* алопеція<sup>1</sup>.

*Часті:* висипання<sup>1</sup>, еритема.

*Нечасті:* макулопапульозні висипання, синдром Світа, шкірний васкуліт<sup>1</sup>.

### *З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин*

*Дуже часті:* біль у м'язах та кістках<sup>3</sup>.

*Часті:* м'язовий спазм.

*Нечасті:* остеопороз.

*Поодинокі:* загострення ревматоїдного артриту та симптомів артриту, зниження щільності кісток.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів*

*Часті:* дизурія, гематурія.

*Нечасті:* протеїнурія.

*Поодинокі:* патологічні зміни в аналізі сечі, гломерулонефрит.

*Загальні порушення та реакції у місці введення*

*Дуже часті:* втома<sup>1</sup>, слабкість, запалення слизових оболонок<sup>1</sup>, пірексія.

*Часті:* біль у грудях<sup>1</sup>, біль<sup>1</sup>, астенія<sup>1</sup>, нездужання<sup>5</sup>, периферичні набряки<sup>5</sup>, біль у місці введення.

*Нечасті:* реакції у місці ін'єкції.

*Травми, отруєння та процедурні ускладнення*

*Часті:* трансфузійна реакція<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Дивись опис окремих побічних реакцій.

<sup>2</sup> Надходили повідомлення про реакції «трансплантат проти хазяїна» та летальні випадки серед пацієнтів, які застосовували Г-КСФ, після алогенної трансплантації кісткового мозку (дивись опис окремих побічних реакцій).

<sup>3</sup> Включаючи біль у кістках, біль у спині, артралгію, міалгію, біль у кінцівках, м'язово-кістковий біль, м'язово-кістковий біль у грудях, біль у шиї.

<sup>4</sup> Про випадки повідомлялося у постмаркетинговий період у пацієнтів, яким проводили алогенну трансплантацію кісткового мозку або мобілізацію ПСКК.

<sup>5</sup> Небажані явища проявлялися з більшою частотою у пацієнтів, що отримували філграстим, порівняно з групою плацебо, та пов'язані з наслідками основного злоякісного захворювання або цитотоксичної хіміотерапії.

Опис окремих побічних реакцій

*Гіперчутливість*



В клінічних дослідженнях та в постмаркетинговий період були зареєстровані реакції типу гіперчутливості, включаючи анафілаксію, висипання, кропив'янку, набряк Квінке, диспное та артеріальну гіпотензію, що виникають при початковій або подальших стадіях лікування. Загалом, більш часто повідомлення надходили після внутрішньовенного введення. У деяких випадках симптоми з'являлися знову при проведенні провокаційної проби, що свідчить про причинно-наслідковий зв'язок. У випадках серйозних алергічних реакцій у подальшому філграстим пацієнту застосовувати не слід.

### *З боку легенів*

В клінічних дослідженнях та в постмаркетинговий період спостерігалися побічні явища з боку легенів, включаючи кровохаркання, легеневі кровотечі, інфільтрація легенів, задишка та киснева недостатність, що призводило до дихальної недостатності або респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДСД), подеколи летальних. Надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки побічних явищ з боку легенів у здорових донорів.

### *Спленомегалія та розрив селезінки*

Після прийому філграстиму повідомлялося про збільшення селезінки та розрив селезінки. Деякі випадки розриву селезінки були летальними.

В усіх випадках ступінь збільшення селезінки у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією був від низького до середнього за результатами лікарського обстеження, клінічний перебіг порушення мав доброякісний характер; у жодного з пацієнтів не було діагностовано гіперспленізм, жодному з пацієнтів не проведено спленектомію. Оскільки збільшення селезінки є частим ускладненням у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та спостерігається з різним ступенем тяжкості у більшості пацієнтів, які хворіють на СНІД, причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням філграстиму залишається нез'ясованим.

### *Синдром капілярної втрати*

Повідомлялося про випадки синдрому капілярної втрати на тлі прийому гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів людини. Вони зазвичай відзначались у хворих з пізніми стадіями захворювання, сепсисом, у пацієнтів, які отримували багатокomпонентну хіміотерапію або проходили процедуру аферезу.

### *Шкірний васкуліт*

Повідомлялося про шкірний васкуліт у пацієнтів, які отримували філграстим. Механізм васкуліту у пацієнтів, які отримують філграстим, невідомий. Під час

тривалого застосування шкірний васкуліт був зареєстрований у 2% хворих на ТХН.

### *Лейкоцитоз*

Лейкоцитоз (абсолютний вміст лейкоцитів  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ) спостерігався у 41% донорів. Також після прийому філграстиму та лейкаферезу у 35% донорів відзначалася мінуща тромбоцитопенія (абсолютний вміст тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ).

### *Синдром Світа*

Є повідомлення про випадки синдрому Світа (гострий гарячковий непрофільний дерматоз) у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що застосовують філграстим. Однак з урахуванням того, що більшість із цих пацієнтів страждали на лейкемію, захворювання, яке часто призводить до синдрому Світа, причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням філграстиму підтверджено не було.

### *Псевдоподагра (хондрокальцинозу пірофосфат)*

Є повідомлення про випадки псевдоподагри у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що застосовують філграстим.

### *Реакції «трансплантат проти хазяїна»*

Надходили повідомлення про реакції «трансплантат проти хазяїна» та летальні випадки серед пацієнтів, які застосовували Г-КСФ, після аlogenної трансплантації кісткового мозку.

### Імуногенність.

Згідно з даними чотирьох клінічних досліджень з участю здорових добровольців та пацієнтів з онкологічними захворюваннями у жодного з них внаслідок введення філграстиму не спостерігалось утворення анти-рГ-КСФ антитіл.

### Діти.

Дані клінічних досліджень у педіатричних пацієнтів вказують на те, що безпека та ефективність застосування філграстиму однакові як у дорослих, так і у дітей, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, що свідчить про відсутність вікових відмінностей у фармакокінетиці філграстиму. Єдиною побічною реакцією, що повідомлялася постійно, був біль з боку опорно-рухового апарату, який нічим не відрізняється від такого у дорослих.

Недостатньо даних для подальшої оцінки використання філграстиму у дітей.

## Інші особливі категорії пацієнтів.

### *Пацієнти літнього віку*

Загальних відмінностей у безпеці та ефективності не спостерігалось у суб'єктів віком старше 65 років порівняно з дорослими молодого віку (від 18 років), які отримували цитотоксичну хіміотерапію, і клінічний досвід не виявив відмінностей у відповідях між пацієнтами літнього віку та молодими дорослими пацієнтами. Недостатньо даних для оцінки використання філграстиму у пацієнтів літнього віку щодо інших затверджених показань філграстиму.

### *Діти з ТХН*

Повідомлялося про випадки зменшення мінеральної щільності кісткової тканини та остеопорозу у дітей з тяжкою хронічною нейтропенією, які отримували тривале лікування філграстимом. Частота виникнення цього небажаного явища в рамках клінічних досліджень оцінювалась як поширена.

## Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період після реєстрації препарату є важливим заходом. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу.

Медичним працівникам необхідно повідомляти про випадки будь-яких побічних реакцій за допомогою системи фармаконагляду України.

## **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

Зберігати при температурі 2-8 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після розведення розчин стабільний протягом 24 годин при температурі 2-8 °С. З мікробіологічної точки зору розчин слід використати негайно.

## **Упаковка**

По 0,5 мл розчину в попередньо заповненому шприці з прозорого безбарвного скла, оснащеного поршнем з сірим гумовим ущільнювачем, ін'єкційною голкою, сірим гумовим захисним ковпачком, зовнішнім ковпачком з поліпропілену та

захисним пристроєм для запобігання пошкодження голкою після застосування, в блістерній упаковці. По 1 шприцу в картонній упаковці.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Сандоз ГмбХ - Бизнес подразделение технологическая разработка и производство биологических лекарственных средств Шафтенау (БТДМ ГНС).

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Биохемиштрассе 10 6336 Лангампфен, Австрия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).