

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ZARCIO®**

**(ZARZIO®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* філграстим (рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор);

1 мл розчину містить 60 млн ОД (600 мкг) або 96 млн ОД (960 мкг) філграстиму;

попередньо заповнений шприц (шприц-доза) містить 30 млн ОД (300 мкг) або 48 млн ОД (480 мкг) філграстиму в 0,5 мл;

*допоміжні речовини:* кислота глутамінова, сорбіт (Е 420), полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний або злегка жовтуватий розчин.

## **Фармакотерапевтична група.**

Імуностимулятори. Колонієстимулюючі фактори. Філграстим.

Код АТХ L03A A02.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Активною речовиною препарату є філграстим – рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ). Філграстим має таку саму біологічну активність, як і ендогенний людський Г-КСФ, і від останнього відрізняється лише тим, що являє собою неглікозильований білок з додатковим N-кінцевим залишком метіоніну. Філграстим, який одержують за технологією рекомбінантної ДНК, виділяють із клітин бактерії *Escherichia coli*, до складу генетичного апарату яких введено ген, що кодує білок Г-КСФ.

Людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор – глікопротеїн – регулює створення функціонально активних нейтрофільних гранулоцитів та їх вихід у кров з кісткового мозку. Філграстим значно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові вже

протягом перших 24 годин після введення та одночасно призводить до деякого збільшення кількості моноцитів. Збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів при застосуванні препарату в діапазоні рекомендованих доз залежить від величини дози. Їх функціональні властивості нормальні або посилені, про що свідчать результати дослідження хемотаксису і фагоцитозу. Після закінчення лікування препаратом кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові знижується на 50 % протягом 1-2 днів і до нормального рівня – протягом 1-7 днів.

Застосування філграстиму значно зменшує частоту, тяжкість та тривалість нейтропенії у хворих після хіміотерапії цитостатиками або мієлоаблативної терапії з подальшою пересадкою кісткового мозку. Застосування філграстиму, як первинне, так і після хіміотерапії, активує клітини-попередники гемоцитів периферичної крові (КПГПК). Ці аутологічні КПГПК можна забирати у хворого і вводити йому після лікування цитостатиками у високих дозах або замість пересадки кісткового мозку або як доповнення до неї. Введення КПГПК прискорює відновлення кровотворення, зменшує небезпеку геморагічних ускладнень і потребу у переливанні тромбоцитарної маси. У дітей та дорослих з ТХН філграстим стабільно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові та знижує частоту інфекційних ускладнень.

#### *Фармакокінетика.*

Як при внутрішньовенному, так і при підшкірному введенні препарату спостерігається позитивна лінійна залежність його концентрації у плазмі крові від дози. Після підшкірного введення рекомендованих доз препарату концентрація в сироватці крові перевищує 10 нг/мл протягом 8-16 годин; об'єм розподілу в крові становить близько 150 мл/кг. Як після підшкірного, так і після внутрішньовенного введення елімінація препарату з організму відповідає кінетиці 1-го порядку. Середнє значення періоду напіввиведення філграстиму із сироватки крові становить близько 3,5 години, а швидкість кліренсу дорівнює приблизно 0,6 мл/хв на 1 кг. Безперервне введення шляхом інфузії протягом 28 днів хворим, які одержують після аутологічної пересадки кісткового мозку, не супроводжувалося ознаками кумуляції і збільшення періоду напіввиведення препарату.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Зменшення тривалості і тяжкості нейтропенії у пацієнтів, які отримують інтенсивну мієлосупресивну хіміотерапію цитотоксичними препаратами з приводу злоякісних новоутворень (за винятком хронічного мієлолейкозу та мієлодиспластичного синдрому), та зменшення тривалості нейтропенії у хворих, які отримують високодозову хіміотерапію цитотоксичними препаратами з наступною аутологічною або аlogenною трансплантацією кісткового мозку.

Безпека та ефективність застосування філграстиму подібні у дорослих і дітей, які одержують хіміотерапію цитотоксичними засобами.

- Препарат показаний з метою мобілізації периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК).
- Довготривале застосування показане дітям і дорослим з тяжкою вродженою, циклічною або

ідіопатичною нейтропенією та нейтропенією з абсолютною кількістю нейтрофілів  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$  з метою збільшення кількості нейтрофілів і зменшення частоти інфекцій.

- Лікування стійкої нейтропенії (абсолютною кількістю нейтрофілів  $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) у пацієнтів з розгорнутою стадією ВІЛ-інфекції для зниження ризику бактеріальних інфекцій, коли інші методи лікування нейтропенії недоречні.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до філграстиму, колонієстимулюючих факторів, *Escherichia coli* або до будь-яких допоміжних речовин.

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

- Термінальна стадія хронічної ниркової недостатності (ХНН).

- Хронічний мієлолейкоз та мієлодиспластичний синдром.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Безпека та ефективність введення препарату Зарсіо® в той же день, що і мієлосупресивних цитотоксичних хіміопрепаратів, не встановлені. Через чутливість мієлоїдних клітин, що швидко діляться, до мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії призначати препарат Зарсіо® в інтервалі 24 години до або після введення цих препаратів не рекомендується.

При одночасному призначенні препарату Зарсіо® і 5-фторурацилу тяжкість нейтропенії може посилитись. Взаємодія з іншими гемопоетичними факторами росту і цитокінами невідома.

Оскільки літій стимулює вивільнення нейтрофілів, можливе посилення дії препарату Зарсіо® при комбінованому введенні, але таких досліджень не проводили.

З огляду на фармацевтичну несумісність, не можна змішувати препарат з 0,9 % розчином натрію хлориду.

### **Особливості застосування.**

#### **Гіперчутливість**

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, що спостерігалися на початку або під час лікування, зафіксовані у пацієнтів, які приймали філграстим. Слід припинити прийом препарату Зарсіо® пацієнтам з клінічно значущими реакціями гіперчутливості.

Не слід застосовувати препарат Зарсіо® пацієнтам з підвищеною чутливістю до філграстиму або пегфілграстиму в анамнезі.

#### **Побічні реакції з боку легенів**

Є дані щодо рідкісних випадків небажаного впливу на органи дихання, зокрема щодо розвитку інтерстиціальної пневмонії на тлі застосування Г-КСФ. Хворі, які нещодавно перенесли інфільтративне захворювання легенів або пневмонію, можуть мати високий ризик. Поява таких симптомів як кашель, підвищення температури тіла і задишка у поєднанні з виявленим інфільтративним ураженням легенів при рентгенологічному дослідженні та ознаками прогресуючої дихальної недостатності дають змогу припустити наявність респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДСД). У випадку виявлення РДСД застосування філграстиму слід припинити і призначити відповідне лікування.

У період постмаркетингового застосування надходили повідомлення про дуже рідкісні випадки побічних явищ з боку легенів (кровохаркання, легеневі кровотечі, інфільтрація легенів, задишка та киснева недостатність), зокрема у здорових донорів. У випадку підозри або підтвердження побічного явища з боку легенів подальше застосування філграстиму слід припинити та надати пацієнту відповідну медичну допомогу.

### *Гломерулонефрит*

Гломерулонефрит було зареєстровано у пацієнтів, які отримують філграстим або пегфілграстим. Як правило, гломерулонефрит минає після зниження дози або відміни філграстиму або пегфілграстиму. Рекомендується періодично проводити аналіз сечі.

### *Синдром капілярної втрати*

Повідомлялося про випадки синдрому капілярної втрати, який може загрожувати життю при затримці лікування, після застосування Г-КСФ, який характеризується артеріальною гіпотензією, гіпоальбумінемією, набряками та гемоконцентрацією. Пацієнти, у яких з'явилися ознаки синдрому капілярної втрати, потребують ретельного нагляду, симптоматичної терапії, включаючи реанімаційні заходи.

### *Спленомегалія та розрив селезінки*

Після прийому філграстиму у здорових донорів та пацієнтів спостерігалися випадки безсимптомної спленомегалії та розриву селезінки. Збільшення селезінки є безпосереднім наслідком введення філграстиму. У 31 % пацієнтів, які брали участь у дослідженні, спостерігалася спленомегалія, визначена за результатами пальпації. Зафіксовано кілька випадків летального розриву селезінки. Отже, необхідним є ретельний моніторинг розміру селезінки (клінічне та ультразвукове обстеження). Слід виключити діагноз розриву селезінки у донорів та/або пацієнтів, які скаржаться на біль у лівій верхній частині живота або у лівому плечі. Зниження дози гальмує або зупиняє прогресування збільшення селезінки, 3 % пацієнтів була потрібна спленектомія.

### *Ріст злоякісних клітин*

Оскільки відомо, що Г-КСФ сприяють росту міелоїдних клітин *in vitro*, аналогічні ефекти можуть спостерігатися для деяких неміелоїдних клітин *in vitro*.

### *Мієлодиспластичний синдром (МДС) або хронічний мієлолейкоз*

Безпека та ефективність застосування філграстиму хворим з мієлодиспластичним синдромом і хронічним мієлолейкозом не встановлені, тому при цих захворюваннях застосування препарату не показано. Особливої уваги потребує проведення диференціального діагнозу між бласт-трансформацією хронічного мієлолейкозу і гострим мієлолейкозом.

## *Гострий мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ)*

Оскільки дані щодо безпеки та ефективності філграстиму для хворих із вторинним гострим мієлоцитарним лейкозом (ГМЛ) обмежені, препарат слід призначати з обережністю.

Безпека та ефективність введення філграстиму *de novo* хворим на ГМЛ у віці < 55 років зі сприятливим цитогенетичним прогнозом [t(8;21), t(15;17) та inv(16)] не були встановлені.

## *Тромбоцитопенія*

Дуже часто спостерігалася тромбоцитопенія у пацієнтів, які приймали філграстим. Необхідним є ретельний моніторинг кількості тромбоцитів, особливо протягом перших тижнів терапії із застосуванням філграстиму. У випадках розвитку тромбоцитопенії у пацієнтів з ТХН, тобто стійкого зниження вмісту тромбоцитів до рівня  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , подальшу терапію із застосуванням філграстиму слід тимчасово відмінити або зменшити його дозу.

## *Лейкоцитоз*

Кількість лейкоцитів у крові досягає або перевищує  $100 \times 10^9/\text{л}$  менше ніж у 5 % хворих, які отримують добову дозу препарату більше 0,3 млн ОД/кг (3 мкг/кг) маси тіла. Немає відомостей щодо будь-яких побічних дій, безпосередньо зумовлених розвитком лейкоцитозу такого ступеня тяжкості. Однак, враховуючи можливий ризик, пов'язаний з тяжким лейкоцитозом, під час лікування філграстимом необхідно регулярно контролювати кількість лейкоцитів. Якщо кількість лейкоцитів перевищить  $50 \times 10^9/\text{л}$  після досягнення очікуваного рівня, слід негайно відмінити препарат. У випадку застосування препарату для мобілізації ПСКК його необхідно відмінити або зробити корекцію дози при збільшенні кількості лейкоцитів до  $> 70 \times 10^9/\text{л}$ .

## *Імуногенність*

Як і при застосуванні всіх терапевтичних білків, існує імовірність розвитку імуногенності. Швидкість виникнення антитіл до філграстиму зазвичай низька. Зв'язуючі антитіла були виявлені, як і при застосуванні всіх біопрепаратів; однак наразі вони не асоціюються із нейтралізуючою дією.

## Спеціальні попередження та запобіжні заходи, пов'язані із супутніми захворюваннями

### *Особливі запобіжні заходи при серповидно-клітинних ознаках та серповидно-клітинних захворюваннях*

Повідомлялося про серповидно-клітинні кризи, у деяких випадках летальні, при застосуванні філграстиму у пацієнтів із серповидно-клітинними ознаками або серповидно-клітинних захворюваннях. Лікарі повинні бути обережними при призначенні філграстиму пацієнтам із серповидно-клітинними ознаками або серповидно-клітинним захворюванням.

У хворих із серпоподібноклітинною анемією відзначаються випадки розвитку гострого гемолітичного кризу (збільшення кількості змінених клітин), іноді з летальним наслідком. Таким хворим необхідно з обережністю призначати філграстим і в ході терапії пильно контролювати відповідні клінічні і лабораторні показники, звертаючи особливу увагу на можливе збільшення селезінки та розвиток тромбозу кровоносних судин.

## *Остеопороз*

У хворих із супутньою кістковою патологією та остеопорозом при тривалому (більше 6 місяців)

застосуванні філграстиму рекомендується регулярно контролювати щільність кісткової тканини.

#### Спеціальні запобіжні заходи у пацієнтів з онкологічними захворюваннями

Філграстим не слід застосовувати для збільшення дози цитотоксичної хіміотерапії понад встановлених режимів дозування.

#### *Ризик, пов'язаний з підвищенням дози хіміотерапії.*

Слід дотримуватись особливої обережності при лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями, які отримують високі дози цитостатиків, оскільки в цих випадках результативність лікування не встановлена. Відомо, що підвищені дози хіміопрепаратів проявляли більш виражену токсичність, призводячи до розвитку серцево-судинних, легеневих, неврологічних і дерматологічних побічних реакцій (див. інструкції для медичного застосування супутніх цитостатичних лікарських засобів).

#### *Вплив хіміотерапії на еритроцити та тромбоцити*

Монотерапія філграстимом не запобігає розвитку тромбоцитопенії та анемії, зумовлених мієлосупресивною хіміотерапією. У випадку застосування більш високих доз хіміопрепаратів (наприклад повні дози відповідно до призначених схем) ризик тяжкої тромбоцитопенії та анемії підвищується.

Рекомендується регулярно контролювати такі показники клінічного аналізу крові як гематокрит і кількість тромбоцитів. Слід дотримуватись особливої обережності при застосуванні однокомпонентних або комбінованих хіміотерапевтичних препаратів, які можуть спричинити тяжку тромбоцитопенію.

При застосуванні філграстиму для мобілізації ПСКК було виявлено зменшення ступеня тяжкості і тривалості тромбоцитопенії, зумовленої мієлосупресивною або мієлоаблативною хіміотерапією.

#### *Інші спеціальні запобіжні заходи*

Ефективність препарату для хворих зі значно зниженою кількістю мієлоїдних клітин-попередників не вивчалася. Філграстим підвищує кількість нейтрофілів шляхом впливу, перш за все, на клітини-попередники нейтрофілів. Тому у хворих зі зниженою кількістю клітин-попередників (наприклад, у результаті інтенсивної променевої терапії, хіміотерапії або внаслідок інфільтрації кісткового мозку пухлинними клітинами) кількість утворених нейтрофілів може бути знижена.

Іноді у хворих, які одержували високодозову хіміотерапію з наступною трансплантацією аутологічного кісткового мозку, відзначали судинні порушення, наприклад оклюзію вен і порушення водного обміну.

Існують дані щодо розвитку реакції «трансплантат проти хазяїна» і летальних випадків у хворих, які отримують Г-КСФ після алогенної трансплантації кісткового мозку.

Посилення гемопоезу у кістковому мозку у відповідь на терапію ростовими факторами асоціюється з появою минулих патологічних змін, що виявляються при остеосцинтиграфії. Це

слід враховувати при тлумаченні діагностичних зображень кісток.

Були повідомлення про аортит після введення філграстиму, як у здорових так і у онкологічно хворих. Відзначалися наступні симптоми: лихоманка, біль у животі, нездужання, болі у спині та підвищені запальні маркери (наприклад, підвищений рівень С-реактивного білка та лейкоцитоз). У більшості випадків аортит діагностували шляхом КТ-сканування та як правило, він зникав після відміни філграстиму.

### Спеціальні запобіжні заходи для пацієнтів, що потребують мобілізації ПСКК

#### *Мобілізація*

Немає жодного рандомізованого порівняння двох рекомендованих методів мобілізації (філграстим окремо, або в поєднанні з міелосупресивною хіміотерапією) в межах однієї популяції пацієнтів. Ступінь варіації між окремими пацієнтами та між лабораторними аналізами CD34 клітин означає, що безпосереднє порівняння різних досліджень ускладнене. Тому важко рекомендувати оптимальний метод. Вибір методу мобілізації слід розглядати в зв'язку з загальними цілями лікування для окремого пацієнта.

#### *Попередній вплив цитотоксичних речовин*

У хворих, яким раніше проводили інтенсивну міелосупресивну терапію, на тлі застосування філграстиму для мобілізації ПСКК може не відбуватися збільшення кількості ПСКК до рекомендованого мінімального рівня ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34 клітин/кг) або підвищення швидкості відновлення тромбоцитів.

Деякі цитотоксичні засоби проявляють особливу токсичність відносно клітин-попередників гемопоезу та негативно впливають на їх мобілізацію. Тривале застосування препаратів мелфалан, карбоплатин або кармустин (BCNU) перед мобілізацією клітин-попередників може призвести до погіршення результатів. Однак одночасне застосування мелфалану, карбоплатину або BCNU з філграстимом ефективно при мобілізації ПСКК. Якщо планується трансплантація ПСКК, рекомендується провести мобілізацію стовбурових клітин на ранній стадії лікування хворого. Особливу увагу слід звернути на кількість клітин-попередників, активованих у таких хворих до застосування препаратів хіміотерапії у високих дозах. Якщо результати мобілізації відповідно до вищенаведених критеріїв недостатні, слід розглянути застосування альтернативних методів лікування, які не потребують використання клітин-попередників.

#### *Оцінка кількості клітин-попередників*

При проведенні оцінки кількості ПСКК, мобілізованих у хворих, які отримали терапію із застосуванням філграстиму, особливу увагу слід приділяти методу кількісного визначення. Результати проточного цитометричного аналізу кількості CD34 -клітин значно відрізняються залежно від застосованої методології визначення, отже, слід з обережністю ставитися до результатів визначення їх кількості, отриманих в інших лабораторіях.

Результати статистичного аналізу взаємозв'язку кількості введених CD34 -клітин та швидкості нормалізації кількості тромбоцитів після проведення хіміотерапії із застосуванням високих доз хіміопрепаратів свідчать про складну, але постійну залежність. Рекомендації стосовно необхідності забезпечення мінімального вмісту на рівні  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34 клітин/кг ґрунтуються на опублікованих даних про досвід адекватного відновлення гематологічних показників. При рівні, що перевищує мінімальний рекомендований, спостерігається швидша нормалізація, при рівні, меншому за рекомендований, – триваліша.

### Спеціальні запобіжні заходи для здорових донорів, які проходять мобілізацію ПСКК

Мобілізація ПСКК здорових донорів впливає на стан їхнього здоров'я і застосовується винятково для отримання алогенних стовбурових клітин для трансплантації.

Донори, яким проводять мобілізацію ПСКК для трансплантації, повинні відповідати стандартним вимогам за клінічними показниками та результатами лабораторних аналізів, що висуваються до донорів стовбурових клітин. Особливу увагу слід звертати на показники аналізів крові та наявність інфекційних захворювань. Безпека та ефективність введення філграстиму здоровим донорам віком до 16 та від 60 років не оцінювались.

Транзиторна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) після введення філграстиму та лейкоферику спостерігалася у 35% пацієнтів. Серед них два випадки зниження кількості тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  було повідомлено та віднесено до процедури лейкоферику.

При необхідності проведення більш ніж однієї процедури лейкоферику особливу увагу слід приділяти донорам, вміст тромбоцитів у яких до початку лейкоферику становить  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ; як правило, проведення лейкоферику не рекомендовано при вмісті тромбоцитів  $< 75 \times 10^9/\text{л}$ .

Лейкоферез не слід проводити донорам, які потребують антикоагулянтної терапії або з порушеннями гемостазу.

Моніторинг стану донорів, які отримують Г-КСФ для мобілізації ПСКК, слід продовжувати до нормалізації гематологічних показників.

У здорових донорів після введення Г-КСФ спостерігалися тимчасові цитогенні зміни. Значення цих змін не визначене.

Визначення довготривалої безпеки препарату при введенні донорам триває. Ризик сприяння утворенню злоякісних клонів мієлоїдних клітин не виключений. Центрам аферику рекомендовано проводити систематичні обстеження донорів стовбурових клітин у період щонайменше 10 років для забезпечення моніторингу показників довготривалої безпеки.

### Спеціальні запобіжні заходи для реципієнтів, які проходять мобілізацію ПСКК за допомогою філграстиму

Дані свідчать про те, що імунологічній взаємодії алогенних ПСКК і реципієнта властивий більший ступінь ризику розвитку гострої та хронічної реакції «трансплантат проти хазяїна» порівняно з трансплантацією кісткового мозку.

### Спеціальні запобіжні заходи для пацієнтів з ТХН

Філграстим не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою вродженою нейтропенією, у яких розвинутий лейкоз, та хворим, які мають ознаки лейкоемічної трансформації.

#### *Дослідження складу крові*

Можливі й інші зміни формули крові, у тому числі анемія та тимчасове підвищення вмісту мієлоїдних клітин-попередників; необхідний ретельний моніторинг формули крові.

#### *Трансформація у лейкоз або передлейкоз*

Особлива обережність необхідна при діагностиці ТХН, щоб диференціювати її від інших



гематологічних захворювань, таких як апластична анемія, мієлодисплазія та мієлолейкоз. До початку лікування слід провести розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, а також визначити морфологічну картину кісткового мозку і каріотип.

Виникнення мієлодиспластичного синдрому (МДС) або лейкемії у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, які брали участь у клінічних дослідженнях результатів застосування філграстиму, спостерігається рідко (приблизно у 3 % випадків). Вказані порушення спостерігалися лише у пацієнтів з вродженою нейтропенією. МДС та лейкемія є частими ускладненнями захворювання, їх зв'язок із терапією із застосуванням філграстиму є непевним. Приблизно у 12 % пацієнтів (без цитогенетичних порушень до початку терапії) за результатами наступних аналізів спостерігались відхилення, у тому числі моносемія 7. У випадках виникнення у пацієнта з тяжкою хронічною нейтропенією цитогенетичних порушень слід уважно зважити співвідношення користі та ризику подальшого застосування філграстиму. Подальше введення філграстиму пацієнтам у випадках розвитку МДС або лейкемії слід відмінити. Невідомо, чи підвищує довготривала терапія із застосуванням філграстиму у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією ризик цитогенетичних порушень, МДС або трансформації захворювання на лейкемію. Морфологічне та цитогенетичне обстеження кісткового мозку пацієнтів слід проводити регулярно, з інтервалом приблизно кожні 12 місяців.

#### *Інші особливі запобіжні заходи*

Слід виключити інші причини виникнення нейтропенії, наприклад вірусні інфекції.

Гематурія спостерігалася часто, а протеїнурія спостерігалась у невеликій кількості пацієнтів. Для своєчасного визначення цих явищ необхідне регулярне проведення аналізу сечі.

Показники безпеки та ефективності при застосуванні новонародженим та пацієнтам з аутоімунною нейтропенією не визначено.

#### Спеціальні запобіжні заходи для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

#### *Формула крові*

Необхідний ретельний моніторинг значення абсолютної кількості нейтрофілів (АНК), особливо у період перших тижнів терапії із застосуванням філграстиму. У деяких пацієнтів спостерігається дуже швидка реакція зі значним підвищенням кількості нейтрофілів у відповідь на першу дозу філграстиму. Рекомендується щоденне визначення АНК протягом перших 2-3 днів введення філграстиму. У подальшому, протягом перших 2 тижнів, визначення АНК рекомендовано проводити щонайменше 2 рази на тиждень, надалі – 1 раз на тиждень та через кожні 2 тижні в період проведення підтримуючої терапії. У період чергового введення філграстиму індивідуально визначеною дозою та дозою 30 млн ОД/добу (300 мкг/добу) можливі більші коливання значення АНК пацієнта. Для визначення мінімальних (найнижчих значень АНК) рекомендується отримувати зразки крові пацієнта для аналізу вмісту АНК безпосередньо перед плановим введенням філграстиму.

*Ризик, зумовлений застосуванням лікарських препаратів мієлосупресивної дії підвищеними дозами*

Введення філграстиму ізолювано не виключає можливості виникнення тромбоцитопенії та анемії, зумовлених мієлосупресивною хіміотерапією. Внаслідок отримання хіміопрепаратів у більших дозах або застосування більшої кількості таких препаратів у комбінації з філграстимом

ризик розвитку тромбоцитопенії та анемії у пацієнта може зростати. Рекомендується регулярно контролювати показники формули крові.

#### *Інфекційні та злоякісні захворювання, що спричиняють мієлосупресію*

Розвиток нейтропенії може бути наслідком інфільтрації у кістковий мозок збудників опортуністичних інфекцій, таких як представники бактерій *Mycobacterium avium*, або враження його злоякісними новоутвореннями, наприклад лімфома. У випадку наявності у пацієнта інфекційних захворювань або злоякісних новоутворень, що вражають кістковий мозок, для усунення нейтропенії, крім введення філграстиму, необхідно провести відповідну терапію для лікування захворювання. Вплив філграстиму на усунення нейтропенії, спричиненої інфекційними захворюваннями або злоякісними новоутвореннями, що вражають кістковий мозок, не визначався.

#### Допоміжні речовини

Препарат Зарсіо® містить сорбіт, тому пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози не слід застосовувати даний препарат.

Захисний копачок містить похідне натурального каучукового латексу. Хоча у самому лікарському засобу не міститься натурального каучукового латексу. Безпечність застосування продукту у пацієнтів чутливих до латексу не проводилося.

З метою поліпшення простежуваності Г-КСФ, назва лікарського засобу, що вводиться повинна бути чітко зазначена у файлі пацієнта.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Безпека філграстиму для вагітних не встановлена. Існують дані про проникнення філграстиму крізь плацентарний бар'єр. Даних про тератогенність філграстиму у ході досліджень на тваринах не було отримано. За результатами досліджень на тваринах виявлена репродуктивна токсичність. У тварин, які одержували філграстим, спостерігалася підвищена частота викиднів.

Препарат Зарсіо® не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Невідомо, чи проникає філграстим та його метаболіти у грудне молоко людини, отже ризик для немовлят не можна виключити. Тому необхідно прийняти рішення стосовно припинення або грудного вигодовування, або застосування філграстиму, зважаючи на користь грудного вигодовування для дитини і користь терапії для жінки.

У дослідженнях на тваринах встановлено, що філграстим не впливає на їх репродуктивну систему або фертильність.

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

Філграстим може чинити незначний вплив на реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, а саме – можливе запаморочення.

## ***Спосіб застосування та дози.***

Терапію препаратом Зарсіо® можна проводити у лікувальних закладах, де є необхідне діагностичне устаткування. Лікарі повинні мати досвід застосування лікарських засобів, що містять гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) та лікування хворих із гематологічними захворюваннями.

Процедури мобілізації та аферезу слід проводити при взаємодії з лікарями, які мають відповідний досвід і можливість необхідного моніторингу клітин-попередників гемопоєзу.

### ***Нейтропенія у хворих, які отримують цитотоксичну хіміотерапію з приводу злоякісних захворювань.***

Рекомендована добова доза препарату становить 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла 1 раз на добу. Першу дозу препарату слід вводити не раніше ніж через 24 години після курсу цитотоксичної хіміотерапії. Препарат застосовувати, поки загальна кількість нейтрофілів у клінічному аналізі крові не перевищить очікуваний рівень і не досягне норми. Після хіміотерапії з приводу солідних пухлин, лімфом і лімфолейкозу тривалість лікування до досягнення вказаних значень становить до 14 днів. Після індукційної і консолідаційної терапії гострого мієлоїдного лейкозу тривалість лікування може бути значно збільшена (до 38 днів) залежно від виду, дози та схеми застосованої цитотоксичної хіміотерапії.

У пацієнтів, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, минує збільшення кількості нейтрофілів зазвичай спостерігається через 1-2 доби після початку лікування препаратом Зарсіо®. Але для досягнення стабільного терапевтичного ефекту необхідно продовжувати терапію поки кількість нейтрофілів не перевищить очікуваний мінімум і не досягне норми. Не рекомендується передчасно відмінити лікування препаратом до переходу кількості нейтрофілів через очікуваний мінімум.

### ***Спосіб введення***

Препарат Зарсіо® застосовувати у вигляді підшкірних ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій (розведений у 5% розчині глюкози) протягом 30 хвилин 1 раз на добу. У більшості випадків переважає підшкірний шлях введення. При внутрішньовенному введенні одноразової дози тривалість ефекту препарату може скорочуватися. Клінічна значущість цих даних щодо застосування багаторазових доз препарату не встановлена. Вибір способу введення залежить від особливостей конкретної клінічної ситуації і визначається для кожного хворого окремо.

### ***Хворі, які отримують мієлоаблативну терапію з подальшою трансплантацією кісткового мозку.***

Рекомендована початкова доза препарату Зарсіо® – 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг) маси тіла на добу. Першу дозу слід вводити не раніше ніж через 24 години після проведення цитотоксичної хіміотерапії, і не раніше ніж через 24 години після трансплантації кісткового мозку.

Після максимального зниження числа нейтрофілів (надира) добову дозу препарату Зарсіо® необхідно скоректувати залежно від зміни кількості нейтрофілів (див. таблицю).

*Підбір дози препарату Зарсіо® у відповідь на досягнення надіра.*

| Абсолютна кількість нейтрофілів (АКН)                                                                                                       | Коректування дози препарату Зарсіо®                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| АКН $> 1 \times 10^9$ /л протягом 3 діб поспіль                                                                                             | Зниження дози до 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла на добу |
| АКН $> 1 \times 10^9$ /л протягом наступних 3 діб поспіль                                                                                   | Відміна препарату                                           |
| Якщо під час лікування АКН знижується до рівня $< 1 \times 10^9$ /л, дозу препарату Зарсіо® збільшувати відповідно до вищезазначеної схеми. |                                                             |

#### Спосіб введення

Препарат розчиняти у 20 мл 5 % розчину глюкози і застосовувати у вигляді нетривалої внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин або тривалої підшкірної або внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин.

Мобілізація периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК) у пацієнтів, які одержують міелосупресивну або міелоаблативну терапію з подальшою аутологічною трансфузією ПСКК

Хворі, які отримують міелосупресивну або міелоаблативну терапію з подальшою аутологічною трансплантацією ПСКК.

Для мобілізації ПСКК при застосуванні препарату Зарсіо® як монотерапії рекомендована доза становить 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг) маси тіла на добу протягом 5-7 діб поспіль у вигляді тривалої підшкірної інфузії протягом 24 годин. Зазвичай достатньо 1-2 сеансів лейкаферезу на 5-ту та 6-ту добу. У деяких випадках слід додатково проводити 1 сеанс лейкаферезу. Не слід міняти дозу препарату до завершального лейкаферезу.

Для мобілізації ПСКК після міелосупресивної хіміотерапії рекомендована доза препарату Зарсіо® становить 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла на добу щодня, починаючи з першого дня після завершення курсу хіміотерапії поки кількість нейтрофілів не перейде очікуваний мінімум і не досягне норми. Лейкаферез слід проводити протягом періоду зростання АКН з  $< 0,5 \times 10^9$ /л до  $> 5 \times 10^9$ /л. Хворим, які не отримували інтенсивної хіміотерапії, зазвичай достатньо 1 сеансу лейкаферезу. В окремих випадках рекомендується проводити додаткові сеанси лейкаферезу.

#### Спосіб введення

Філграстим для мобілізації ПСКК при застосуванні окремо можна вводити у вигляді безперервної підшкірної інфузії протягом 24 годин або підшкірної ін'єкції. Для інфузій філграстим слід розводити у 20 мл 5% розчину глюкози.

Філграстим для мобілізації ПСКК після міелосупресивної хіміотерапії слід вводити підшкірно.

Мобілізація ПСКК у здорових донорів перед алогенною трансплантацією ПСКК.

Для мобілізації ПСКК перед алогенною трансплантацією ПСКК для здорових донорів рекомендована доза препарату Зарсіо® становить 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг) маси тіла на добу протягом 4-5 діб поспіль. Лейкаферез проводити з 5 доби у разі необхідності продовжувати до 6 доби з метою отримання  $4 \times 10^6$  CD34 клітин/кг маси тіла реципієнта.

### Спосіб введення

Філграстим слід вводити у вигляді підшкірної ін'єкції.

### У пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН)

#### *Спадкова нейтропенія*

Рекомендована початкова доза – 1,2 млн ОД/кг (12 мкг/кг) маси тіла на добу шляхом одноразової підшкірної ін'єкції або дрібними дозами.

#### *Ідіопатична і періодична нейтропенія*

Рекомендована початкова доза – 0,5 млн ОД/кг (5 мкг/кг) маси тіла на добу одноразово або дрібними дозами.

#### *Підбір дози*

Препарат Зарсіо® вводити щоденно у вигляді підшкірної ін'єкції до досягнення і стабільного перевищення показника кількості нейтрофілів  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ . Після досягнення терапевтичного ефекту визначати мінімальну ефективну дозу для підтримання цього рівня. Для підтримання необхідної кількості нейтрофілів потрібне тривале щоденне введення препарату. Через 1-2 тижні лікування початкову дозу можна подвоїти або наполовину зменшити залежно від ефективності терапії. Надалі кожні 1-2 тижні проводити індивідуальну корекцію дози для стабілізації середньої кількості нейтрофілів у діапазоні від  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Хворим з тяжкими інфекціями можна застосувати схему з більш швидким збільшенням дози. Безпека застосування філграстиму при тривалому лікуванні хворих дозами Зарсіо®, вищими за 2,4 млн ОД (24 мкг/кг) на добу, не встановлена.

### Спосіб введення

Філграстим слід вводити у вигляді підшкірної ін'єкції.

### У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

#### *Відновлення кількості нейтрофілів*

Рекомендована початкова доза препарату – 0,1 млн ОД/кг (1 мкг/кг) маси тіла на добу зі збільшенням дози до 0,4 млн ОД (4 мкг/кг) маси тіла на добу шляхом одноразової підшкірної ін'єкції до нормалізації кількості нейтрофілів ( $\text{АКН} > 2,0 \times 10^9/\text{л}$ ). Нормалізація кількості нейтрофілів зазвичай настає через 2 доби. У невеликій кількості випадків (< 10 % пацієнтів) для відновлення кількості нейтрофілів доза препарату може бути збільшена до 1 млн ОД/кг (10 мкг/кг маси тіла на добу).

#### *Підтримання нормальної кількості нейтрофілів*

Коли нейтропенія скасовано, слід встановити мінімальну ефективну дозу для підтримання нормального рівня нейтрофілів. Після досягнення терапевтичного ефекту підтримуюча доза становить 300 мкг/добу 2-3 рази на тиждень за альтернативною схемою (через добу). Надалі може бути необхідна індивідуальна корекція дози і тривале застосування препарату для підтримання середньої кількості нейтрофілів  $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ .

## Спосіб введення

Філграстим слід вводити у вигляді підшкірної ін'єкції.

## Особливі категорії хворих

Корекція дози не потрібна пацієнтам з тяжкою печінковою або нирковою недостатністю, тому що ні фармакокінетичні та фармакодинамічні показники виявилися подібними до таких у здорових добровольців.

Особливих рекомендацій щодо застосування препарату Зарсіо® пацієнтам літнього віку немає.

## *Діти.*

При застосуванні в дитячій практиці хворим з ТХН і онкологічними захворюваннями профіль безпеки Зарсіо® не відрізнявся від таких у дорослих. Безпека та ефективність застосування препарату новонародженим не встановлені.

Рекомендації щодо дозування для хворих дитячого віку такі самі, як для дорослих, які отримують мієлосупресивну цитотоксичну хіміотерапію.

## *Рекомендації перед застосуванням*

Перед застосуванням препарату проводити візуальний контроль вмісту попередньо заповненого шприца. Розчин повинен бути прозорим, без частинок. Короткочасний вплив низьких температур не впливає негативно на стабільність препарату. Препарат не містить консервантів. Щоб уникнути мікробної контамінації, слід враховувати, що препарат Зарсіо® у попередньо заповненому шприці призначений тільки для одноразового застосування. При зберіганні та для амбулаторного використання, можна дістати засіб із холодильника та зберігати при кімнатній температурі (не вище 25 °C) одноразово протягом 72 годин. Після завершення цього часу не слід знову ставити в холодильник, а необхідно знищити.

## *Рекомендації щодо розведення препарату.*

Препарат Зарсіо® можна вводити у розведеному вигляді в 5 % розчині глюкози. Розведення до концентрації менше 0,2 млн ОД/мл (2 мкг/мл) *не рекомендується*. При розведенні у концентрації < 1,5 млн ОД/мл (15 мкг/мл) необхідно додатково ввести людський альбумін до досягнення концентрації 2 мг/мл. Наприклад, для досягнення об'єму розчину 20 мл і загальної дози препарату Зарсіо® 30 млн ОД (300 мкг) необхідно додаткове введення розчину альбуміну в об'ємі 0,2 мл (20 % розчин).

При розведенні в розчині глюкози препарат поглинається склом та іншими матеріалами, що використовуються для інфузійного введення. *Заборонено використовувати розчин хлориду натрію для розведення препарату.*

Хімічну та фізичну стабільність розведеного розчину для інфузії після відкриття упаковки підтверджено протягом 24 годин за умови зберігання при температурі від 2 до 8 °C. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати відразу. Якщо препарат не використано відразу, за час і умови зберігання після відкриття упаковки до моменту застосування несе відповідальність користувач. Розведення повинно відбуватися в контрольованих і затверджених асептичних умовах.

Переважні ділянки тіла для підшкірного введення Зарсіо® показані на рисунку:



### Інструкції щодо самостійного ін'єкційного введення препарату пацієнтом

У цьому розділі міститься інформація стосовно самостійного ін'єкційного введення препарату Зарсіо® пацієнтом. Важливо! Не намагайтеся виконати ін'єкційне введення препарату самостійно, якщо ви не були навчені лікарем або медсестрою техніці введення. Препарат Зарсіо® постачається із захисним пристроєм для запобігання пошкодження голкою після застосування, а ваш лікар або медсестра покажуть вам, як користуватися шприцом. Якщо ви не впевнені, що зможете зробити ін'єкцію, або маєте запитання, зверніться до лікаря або медсестри за допомогою.

1. Вимийте руки.
2. Вийміть один шприц з упаковки та зніміть захисний пристрій для запобігання пошкодження голкою після застосування з ін'єкційної голки. На шприцах є рельєфні градуйовані поділки на той випадок, якщо буде потрібно наповнити шприц препаратом не повністю. Кожна градуйована поділка відповідає об'єму 0,1 мл. Якщо шприц необхідно наповнити не повністю, видаліть надлишок розчину перед введенням.
3. Очистить шкіру в місці введення спиртовою серветкою.
4. Утворіть шкіряну складку, затиснувши шкіру великим і вказівним пальцями.
5. Введіть голку в шкіряну складку швидким упевненим рухом. Введіть розчин препарату Зарсіо® таким чином, як було продемонстровано лікарем. Якщо ви не впевнені, вам слід звернутися до лікаря або фармацевта.
6. Утримуючи сформовану складку шкіри, повільно й рівномірно натискайте на поршень, поки не буде введено всю дозу й поршень неможливо буде натиснути далі. Не припиняйте тиснути на поршень!
7. Після введення рідини витягніть голку, продовжуючи утримувати поршень натиснутим, після чого відпустіть шкіру.
8. Відпустіть поршень. Захисний пристрій для запобігання пошкодження голкою після застосування швидко пересунеться і закриє голку.
9. Викиньте будь-який невикористаний препарат або відходи. Один шприц слід використовувати тільки для однієї ін'єкції.



Указана далі інформація призначена тільки для медичних працівників

Захисний пристрій для запобігання пошкодження голкою після застосування закриває голку після ін'єкції, щоб запобігти травмуванню через укол голкою. Це не впливає на нормальну роботу шприца. Повільно й рівномірно натискайте на поршень, доки не буде введена всю дозу й поршень не буде просуватися далі. Продовжуючи тиснути на поршень, витягніть голку зі шкіри. Захисний пристрій для запобігання пошкодження голкою після застосування закриє голку після відпускання поршня.

### Утилізація

Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

## **Передозування.**

Симптоми 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.

## **Побічні реакції.**

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:* спленомегаля<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 артрити та симптомів артрити, 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 багатокомпонентну 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 лейкофєрезу 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 лейкоемію, 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 алогенної 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.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після розведення розчин стабільний протягом 24 годин при температурі 2-8 °C.

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 або 5 блістерних упаковок в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

*Випуск серії*

Сандоз ГмбХ - Бізнес підрозділ технологічна розробка та виробництво біологічних лікарських засобів Шафтенау (БТДМ ДПС).

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

Біохеміштрассе 10, 6336 Лангкампфен, Австрія.