

Состав

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

1 мл раствора содержит 60 млн ЕД (600 мкг) или 96 млн ЕД (960 мкг) филграстима;

предварительно заполненный шприц (шприц-доза) содержит 30 млн ЕД (300 мкг) или 48 млн ЕД (480 мкг) филграстима в 0,5 мл;

другие составляющие: кислота глутаминовая, сорбит (Е 420), полисорбат 80, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа

Иммуностимуляторы. Колонистимулирующие факторы. Филграстим.

Код АТХ L03A A02.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций или инфузий.

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

Фармакологические свойства

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 лишь 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 создание функционально активных нейтрофильных гранулоцитов и их выход в кровь из костного мозга. Филграстим значительно увеличивает

количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови уже в течение первых 24 часов после введения и одновременно приводит к некоторому увеличению количества моноцитов. Увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов при применении препарата в диапазоне рекомендованных доз зависит от величины дозы. Их функциональные свойства нормальные или усиленные, о чем свидетельствуют результаты исследования хемотаксиса и фагоцитоза. После окончания лечения препаратом количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови снижается на 50 % в течение 1-2 дней и до нормального уровня - в течение 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 первичное, 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 или 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 нейтрофильных гранулоцитов 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 рекомендованных доз препарата концентрация в сыворотке крови превышает 10 нг/мл в течение 8-16 часов; объем распределения в крови составляет около 150 мл/кг. Как после подкожного, так и после внутривенного 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 равна примерно 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 миелодиспластического синдрома), и уменьшение продолжительности нейтропении у больных, получающих высокодозовую химиотерапию цитотоксическими препаратами с последующей аутологичной или аллогенной трансплантацией костного мозга.

Безопасность и эффективность применения филграстима сходны 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 стойкой нейтропении (абсолютным количеством 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.

Противопоказание

- Повышенная чувствительность к филграстиму, колониестимулирующим факторам, *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 взаимодействия

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

При одновременном назначении препарата Зарсио® и 5-фторурацила тяжесть нейтропении может усиливаться. 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 по применению

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, наблюдавшиеся в начале или во время лечения, зафиксированы 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 (РДСД). В случае выявления РДСД применение 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 оказать пациенту соответствующую медицинскую помощь.

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит был зарегистрирован у пациентов, получающих филграстим или пегфилграстим. Как правило, гломерулонефрит проходит после снижения дозы или отмены филграстима или пегфилграстима. 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, который характеризуется артериальной гипотензией, гипоальбуминемией, отеками и гемоконцентрацией. Пациенты, у которых появились признаки синдрома капиллярной потери, требуют тщательного надзора, 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 непосредственным следствием введения филграстима. У 31% пациентов, участвовавших в исследовании, наблюдалась спленомегалия, определенная по результатам пальпации. Зафиксировано несколько случаев летального разрыва селезенки. Следовательно, необходим 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 хронический миелолейкоз

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 проведение дифференциального диагноза между бласт-трансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

Острый миелоцитарный лейкоз (ГМЛ)

Поскольку данные по безопасности и эффективности филграстима для больных со вторичным острым миелоцитарным лейкозом (ГМЛ) ограничены, препарат

следует назначать с осторожностью.

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

Тромбоцитопения

Очень часто наблюдалась тромбоцитопения у пациентов, принимавших филграстим. Необходим тщательный мониторинг количества тромбоцитов, особенно в течение первых недель терапии с применением филграстима. В случаях развития тромбоцитопении у пациентов с ТХН, то есть стойкого снижения содержания тромбоцитов до уровня < $100 \times 10^9/\text{л}$, дальнейшую терапию с применением филграстима следует временно отменить или уменьшить его дозу.

Лейкоцитоз

Количество лейкоцитов в крови достигает или превышает $100 \times 10^9/\text{л}$ менее чем у 5% больных, получающих суточную дозу препарата более 0,3 млн 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 до $> 70 \times 10^9/\text{л}$.

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 нейтрализующим действием.

Специальные предупреждения и меры предосторожности, связанные с сопутствующими заболеваниями

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

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

У больных с серповидноклеточной 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 пристально 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 сверх установленных режимов дозирования.

Риск, связанный с повышением дозы химиотерапии.

Следует соблюдать особую осторожность при лечении больных со злокачественными новообразованиями, которые получают высокие дозы цитостатиков, поскольку в этих случаях результативность лечения не установлена. Известно, что повышенные дозы химиопрепаратов проявляли более выраженную токсичность, приводя к развитию сердечно-сосудистых, легочных, неврологических и дерматологических побочных реакций (см. инструкции для медицинского применения сопутствующих цитостатических лекарственных средств).

Влияние химиотерапии на эритроциты и тромбоциты

Монотерапия филграстимом не предотвращает развитие тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. В случае применения более высоких доз химиопрепаратов (например полные дозы в соответствии с назначенными схемами) 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 миелоаблативной химиотерапией.

Другие специальные меры предосторожности

Эффективность препарата для больных со значительно сниженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучалась. 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 вследствие инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками) количество образующихся нейтрофилов может быть снижено.

Иногда у больных, получавших высокодозовую химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга, отмечали сосудистые нарушения, например окклюзию вен и нарушение водного обмена.

Существуют данные по развитию реакции "трансплантат против хозяина" и летальных случаев 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 об аортите после введения филграстима, как у здоровых так и у онкологически 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-сканирования и как правило, он исчезал после отмены филграстима.

Специальные меры предосторожности для пациентов, нуждающихся в мобилизации ПСКК

Мобилизация

Нет ни одного рандомизированного сравнения двух рекомендованных 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.

Предварительное воздействие цитотоксических веществ

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

Некоторые цитотоксические средства проявляют особую токсичность в отношении 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 вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть применение альтернативных методов лечения, которые не требуют использования клеток-предшественников.

Оценка количества клеток-предшественников

При проведении оценки количества ПСКК, мобилизованных у больных, получивших терапию с применением филграстима, особое внимание следует уделять методу 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 постоянной зависимости. Рекомендации относительно 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 рекомендованный, наблюдается более быстрая нормализация, при уровне, меньшем рекомендованного, - более длительная.

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 показателям и результатам лабораторных анализов, предъявляемым к донорам стволовых клеток. Особое внимание следует обращать на показатели анализов крови и наличие инфекционных заболеваний. Безопасность и эффективность введения филграстима здоровым донорам в возрасте до 16 и от 60 лет не оценивались.

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

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

Лейкаферез не следует проводить донорам, нуждающимся в антикоагулянтной терапии или с нарушениями гемостаза.

Мониторинг состояния доноров, получающих 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 содействия образованию злокачественных клонов миелоидных клеток не исключен. Центрам афереза рекомендовано 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 иммунологическому взаимодействию аллогенных ПСКК и реципиента свойственна 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, у которых развит лейкоз, и больным, которые имеют признаки лейкемической трансформации.

Исследование состава крови

Возможны и другие изменения формулы крови, в том числе анемия и временное 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 гематологических 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 миелодиспластического синдрома (МДС) или лейкемии у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией, которые принимали участие в клинических исследованиях результатов применения филграстима, наблюдается редко (примерно в 3 % случаев). Указанные нарушения наблюдались только у пациентов с врожденной нейтропенией. МДС и лейкемия являются частыми осложнениями заболевания, их связь с терапией с применением филграстима является неопределенной. Примерно у 12% пациентов (без цитогенетических нарушений до начала терапии) по результатам последующих 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 в лейкемию. Морфологическое и цитогенетическое 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 определены.

Специальные меры предосторожности для пациентов с ВИЧ-инфекцией

Формула крови

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

Риск, обусловленный применением лекарственных препаратов миелосупрессивного действия повышенными дозами

Введение филграстима изолированно не исключает возможности возникновения тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. Вследствие получения химиопрепаратов в больших дозах или применения большего количества таких препаратов в комбинации с филграстимом риск развития тромбоцитопении и анемии у пациента может возрасть. Рекомендуется регулярно контролировать показатели формулы крови.

Инфекционные и злокачественные заболевания, вызывающие миелосупрессию

Развитие нейтропении может быть следствием инфильтрации в костный мозг возбудителей оппортунистических инфекций, таких как представители бактерий *Mycobacterium avium*, или поражения 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, поражающими костный мозг, не определялось.

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 натурального каучукового латекса. Безопасность применения продукта у пациентов чувствительных к латексу не проводилось.

С целью улучшения прослеживаемости Г-КСФ, название лекарственного средства, вводимого должна быть четко указана в файле пациента.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность филграстима для беременных не установлена. Существуют данные о проникновении филграстима сквозь плацентарный барьер. Данных о тератогенности филграстима в ходе исследований на животных не было получено. По результатам исследований на животных выявлена 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 человека, следовательно риск для младенцев нельзя исключить. Поэтому необходимо принять решение о прекращении или грудного вскармливания, или применения филграстима, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Филграстим может оказывать незначительное влияние на реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, а именно - возможно головокружение.

Способ применения и дозирование

Терапию препаратом 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 препарата составляет 0,5 млн 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 продолжительность 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 препаратом 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 лечение препаратом до перехода количества нейтрофилов через ожидаемый минимум.

Способ введения

Препарат Зарсио® применять в виде подкожных инъекций или внутривенных инфузий (разведенный в 5% растворе глюкозы) 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 отдельно.

Больные, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга.

Рекомендуемая 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 ранее 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 препарата Зарсио® в ответ на достижение надира.

Абсолютное количество нейтрофилов (АКН)

Корректировка дозы препарата Зарсио®

АКН $> 1 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 суток подряд

Снижение дозы до 0,5 млн ЕД/кг

(5 мкг/кг) массы тела в сутки

АКН $> 1 \times 10^9/\text{л}$ в течение следующих 3 суток подряд

Отмена препарата

Если во время лечения АКН снижается до уровня $<1 \times 10^9/\text{л}$, дозу препарата Зарсио® увеличивать в соответствии с вышеупомянутой схемой.

Способ введения

Препарат растворять в 20 мл 5 % раствора глюкозы и применять в виде непродолжительной внутривенной инфузии в течение 30 минут или 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, получающие миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией ПСКК.

Для мобилизации ПСКК при применении препарата Зарсио® в 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 лейкофереза на 5-е и 6-е сутки. В некоторых случаях следует дополнительно проводить 1 сеанс лейкофереза. Не следует менять дозу препарата до завершающего лейкофереза.

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

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 препарата 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 4×10^6 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 - 1,2 млн ЕД/кг (12 мкг/кг) массы тела в сутки путем однократной подкожной инъекции или мелкими дозами.

Идиопатическая и периодическая нейтропения

Рекомендуемая начальная доза - 0,5 млн ЕД/кг (5 мкг/кг) массы тела в сутки однократно или мелкими дозами.

Подбор дозы

Препарат Зарсио® вводить ежедневно в виде подкожной инъекции до достижения 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 10×10^9 /л. Больным с тяжелыми инфекциями можно применить схему с более быстрым увеличением дозы. Безопасность применения филграстима при длительном лечении больных дозами Зарсио® выше 2,4 млн ЕД (24 мкг/кг) в сутки не установлена.

Способ введения

Филграстим следует вводить в виде подкожной инъекции.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией

Восстановление количества нейтрофилов

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

Поддержание нормального количества нейтрофилов

Когда нейтропения отменена, 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 сутки). 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, потому что ни фармакокинетические и фармакодинамические показатели оказались подобными таковым 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 дозировке для больных детского возраста такие же, как для взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию.

Рекомендации перед применением

Перед применением препарата проводить визуальный контроль содержимого предварительно заполненного шприца. Раствор должен быть прозрачным, без

частиц. Кратковременное воздействие низких температур не влияет негативно 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 достать средство из холодильника и хранить при комнатной температуре (не выше 25 °C) однократно в течение 72 часов. После завершения этого времени не следует снова ставить в холодильник, а необходимо уничтожить.

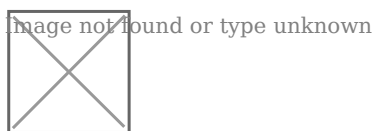
Рекомендации по разведению препарата.

Препарат Зарсио® можно вводить в разведенном виде в 5% растворе глюкозы. Разведение до концентрации менее 0,2 млн ЕД/мл (2 мкг/мл) не рекомендуется. При разведении в концентрации <1,5 млн 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 препарата 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 инфузионного введения. Запрещено использовать раствор хлорида натрия для разведения препарата.

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

Преимущественные участки тела для подкожного введения Зарсио® показаны на рисунке:



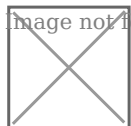
Инструкции по самостоятельному инъекционному введению препарата пациентом

В этом разделе содержится информация относительно 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.

1. Вымойте руки.
2. 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. Каждое градуированное деление соответствует объему 0,1 мл. Если шприц необходимо наполнить не полностью, удалите избыток раствора перед введением.
3. Очистите кожу в месте введения спиртовой салфеткой.
4. Образуйте кожную складку, зажав кожу большим и указательным пальцами.
5. Введите иглу в кожную 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.
6. Удерживая сформированную складку кожи, медленно и равномерно нажимайте на поршень, пока не будет введена вся доза и поршень невозможно будет нажать дальше. Не прекращайте давить на поршень!
7. После введения жидкости вытяните иглу, продолжая удерживать поршень нажатым, после чего отпустите кожу.
8. Отпустите поршень. Защитное устройство для предотвращения повреждения иглой после применения быстро передвинется и закроет иглу.
9. Выбросьте любой неиспользованный препарат или отходы. Один шприц следует использовать только для одной инъекции.

Image not found or type unknown



Указанная далее информация предназначена только для медицинских работников

Защитное устройство для предотвращения повреждения иглой после применения закрывает иглу после инъекции, чтобы предотвратить

травмирование из-за укола иглой. Это не влияет на нормальную работу шприца. Медленно и равномерно нажимайте на поршень, пока не будет введена вся доза 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 отпускания поршня.

Утилизация

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

Передозировка

Симптомы передозировки Зарсио неизвестны. Через 1-2 дня после прекращения лечения количеством циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов обычно снижается на 50%, а через 1-7 дней возвращается в норму.

Побочные эффекты

Частота возникновения побочных реакций классифицируется следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); редкие ($< 1/10000$).

Наиболее серьезные побочные реакции, которые могут возникнуть во время лечения филграстимом включают: анафилактические реакции, серьезные легочные побочные эффекты (включая интерстициальную пневмонию и острые респираторные заболевания), синдром капиллярной потери, тяжелая спленомегалия/разрыв селезенки, миелодиспластический синдром или лейкемию у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией, реакция отторжения трансплантата у пациентов, получающих аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию клеток предшественников периферической крови и серповидно-клеточный криз у пациентов с серповидно-клеточной болезнью.

Наиболее частыми побочными явлениями на фоне терапии с применением филграстима являются пирексия, боль в костях и мышцах (включая боль в костях, боль в спине, артралгию, миалгию, боль в конечностях, мышечно-костный боль, мышечно-костный боль в груди, боль в шее), анемия, тошнота и рвота. У пациентов с онкологическими заболеваниями мышечно-костная боль от низкой до средней степени тяжести наблюдалась у 10% пациентов, высокой степени тяжести - у 3%. Боль в костях и мышцах, как правило, устраняется при приеме стандартных обезболивающих средств.

При мобилизации ПСКК у здоровых доноров наиболее частой побочной реакцией была скелетно-мышечная боль.

У пациентов с ТХН наиболее частыми побочными реакциями на фоне терапии с применением филграстима были боль в костях, общая скелетно-мышечная боль, увеличение и разрыв селезенки. Миелодиспластический синдром (МДС) или лейкоз наблюдались у пациентов с врожденной нейтропенией, которые применяли филграстим.

Синдром повышенной проницаемости капилляров, который представляет угрозу жизни при отсутствии немедленного лечения, фиксировался нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) у пациентов со злокачественными опухолями, которые проходили курс химиотерапии, и у здоровых доноров, которые проходили процедуру мобилизации периферических стволовых клеток крови после применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов человека.

В клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ-инфекцией побочными реакциями, которые были расценены как связанные с применением филграстима, были только скелетно-мышечная боль, боль в костях и миалгия.

Введение филграстима не повышало частоты побочных явлений, обусловленных цитотоксической химиотерапией. К побочным явлениям, которые наблюдались с одинаковой частотой у пациентов, получавших филграстим/химиотерапию, и пациентов, получавших плацебо/химиотерапию, относятся тошнота и рвота, алоpecia, диарея, утомляемость, анорексия, мукозиты, головная боль, кашель, высыпания на коже, боль в груди, общая слабость, боль в горле, запор и неопределенная боль.

У пациентов, которым проводили химиотерапию с введением высоких доз препаратов с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга, наблюдались нарушения со стороны сосудистой системы.

Ниже приведен перечень побочных реакций, описанных при проведении клинических исследований и полученных как спонтанные сообщения.

Инфекции и инвазии

Частые: сепсис, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны крови и лимфатической системы

Очень частые: тромбоцитопения, анемия¹.

Частые: спленомегалия¹, снижение уровня гемоглобина⁵.

Нечастые: лейкоцитоз¹, нарушение функций селезенки.

Единичные: разрыв селезенки¹, кризисы серповидных клеток.

Со стороны иммунной системы

Частые: аллергические реакции, высыпания на коже, крапивница, ангионевротический отек.

Нечастые: реакции гиперчувствительности, реакции гиперчувствительности к лекарственному средству¹, реакции "трансплантат против хозяина"².

Единичные: анафилактические реакции.

Со стороны обмена веществ и питания

Частые: увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, снижение аппетита⁵.

Нечастые: увеличение содержания мочевой кислоты в крови, гиперурикемия.

Единичные: псевдоподагра¹, уменьшение уровня глюкозы в крови, нарушение баланса жидкости в организме.

Со стороны психики

Частые: бессонница.

Со стороны нервной системы

Очень частые: головная боль¹.

Частые: головокружение, гипестезия, парестезия.

Со стороны сосудистой системы

Частые: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Нечастые: вено-окклюзионная болезнь⁴.

Одиночные: аортит, синдром капиллярной потери¹.

Со стороны респираторной системы, органов грудного и медиастинального отделов

Частые: кровохарканье, диспноэ, кашель¹, боль в ротоглотке^{1,5}, носовые кровотечения, одышка.

Нечастые: острый респираторный дистресс-синдром¹, дыхательная недостаточность¹, отек легких¹, интерстициальное заболевание легких¹, формирование инфильтратов в легких¹, легочное кровотечение, кислородная недостаточность.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень частые: диарея^{1,5}, рвота^{1,5}, тошнота¹.

Частые: боль в ротовой полости, запор.

Со стороны гепатобилиарной системы

Частые: гепатомегалия, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови.

Нечастые: повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Со стороны кожи и подкожных тканей

Очень частые: алопеция¹.

Частые: высыпания¹, эритема.

Нечастые: макулопапулезные высыпания, синдром Свита, кожный васкулит¹.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительных тканей

Очень частые: боль в мышцах и костях³.

Частые: мышечный спазм.

Нечастые: остеопороз.

Единичные: обострение ревматоидного артрита и симптомов артрита, снижение плотности костей.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Частые: дизурия, гематурия.

Нечастые: протеинурия.

Одиночные: патологические изменения в анализе мочи, гломерулонефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень частые: усталость¹, слабость, воспаление слизистых оболочек¹, пирексия.

Частые: боль в грудях¹, боль¹, астения¹, недомогание⁵, периферические отеки⁵, боль в месте введения.

Нечастые: реакции в месте инъекции.

Травмы, отравления и процедурные осложнения

Частые: трансфузионная реакция⁵.

1 смотри описание отдельных побочных реакций.

2 поступали сообщения о реакции "трансплантат против хозяина" и летальные случаи среди пациентов, которые применяли Г-КСФ, после аллогенной трансплантации костного мозга (смотри описание отдельных побочных реакций).

3 включая боль в костях, боль в спине, артралгию, миалгию, боль в конечностях, мышечно-костный боль, мышечно-костный боль в груди, боль в шее.

4 о случаях сообщалось в постмаркетинговый период у пациентов, которым проводили аллогенную трансплантацию костного мозга или мобилизацию ПСКК.

5 нежелательные явления проявлялись с большей частотой у пациентов, получавших филграстим, по сравнению с группой плацебо, и связаны с последствиями основного злокачественного заболевания или цитотоксической химиотерапии.

Описание отдельных побочных реакций

Гиперчувствительность

В клинических исследованиях и в постмаркетинговый период были зарегистрированы реакции типа гиперчувствительности, включая анафилаксию, сыпь, крапивницу, отек Квинке, диспноэ и артериальную гипотензию, возникающие при начальной или последующих стадиях лечения. В общем, более часто сообщения поступали после внутривенного введения. В некоторых случаях симптомы появлялись снова при проведении провокационной пробы, что свидетельствует о причинно-следственной связи. В случаях серьезных аллергических реакций в дальнейшем филграстим пациенту применять не следует.

Со стороны легких

В клинических исследованиях и в постмаркетинговый период наблюдались побочные явления со стороны легких, включая кровохарканье, легочные кровотечения, инфильтрация легких, одышка и кислородная недостаточность,

что приводило к дыхательной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСД), иногда летальных. Поступали сообщения об очень редких случаях побочных явлений со стороны легких у здоровых доноров.

Спленомегалия и разрыв селезенки

После приема филграстима сообщалось об увеличении селезенки и разрыве селезенки. Некоторые случаи разрыва селезенки были летальными.

Во всех случаях степень увеличения селезенки у пациентов с ВИЧ-инфекцией был от низкого до среднего по результатам врачебного обследования, клиническое течение нарушения имело доброкачественный характер; ни у одного из пациентов не был диагностирован гиперспленизм, ни одному из пациентов не проведена спленэктомия. Поскольку увеличение селезенки является частым осложнением у пациентов с ВИЧ-инфекцией и наблюдается с разной степенью тяжести у большинства пациентов, болеющих СПИДом, причинно-следственная связь с применением филграстима остается невыясненной.

Синдром капиллярной потери

Сообщалось о случаях синдрома капиллярной потери на фоне приема гранулоцитарных колониестимулирующих факторов человека. Они обычно отмечались у больных с поздними стадиями заболевания, сепсисом, у пациентов, получавших многокомпонентную химиотерапию или проходивших процедуру афереза.

Кожный васкулит

Сообщалось о кожном васкулите у пациентов, получавших филграстим. Механизм васкулита у пациентов, получающих филграстим, неизвестен. Во время длительного применения кожный васкулит был зарегистрирован у 2% больных ТХН.

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз (абсолютное содержание лейкоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$) наблюдался у 41% доноров. Также после приема филграстима и лейкофереза у 35% доноров отмечалась преходящая тромбоцитопения (абсолютное содержание тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$).

Синдром Свита

Есть сообщения о случаях синдрома Свита (острый лихорадочный непрофильный дерматоз) у пациентов с онкологическими заболеваниями, применяющих

филграстим. Однако с учетом того, что большинство из этих пациентов страдали лейкемией, заболеванием, которое часто приводит к синдрому Свита, причинно-следственной связи с применением филграстима подтверждено не было.

Псевдоподагра (хондрокальциноза пирофосфат)

Имеются сообщения о случаях псевдоподагры у пациентов с онкологическими заболеваниями, применяющих филграстим.

Реакции "трансплантат против хозяина"

Поступали сообщения о реакции "трансплантат против хозяина" и летальные случаи среди пациентов, которые применяли Г-КСФ, после аллогенной трансплантации костного мозга.

Иммуногенность.

Согласно данным четырех клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с онкологическими заболеваниями ни у одного из них вследствие введения филграстима не наблюдалось образования анти-рГ-КСФ антител.

Дети.

Данные клинических исследований у педиатрических пациентов указывают на то, что безопасность и эффективность применения филграстима одинаковы как у взрослых, так и у детей, получающих цитотоксическую химиотерапию, что свидетельствует об отсутствии возрастных различий в фармакокинетике филграстима. Единственной побочной реакцией, которая сообщалась постоянно, была боль со стороны опорно-двигательного аппарата, которая ничем не отличается от таковой у взрослых.

Недостаточно данных для дальнейшей оценки использования филграстима у детей.

Другие особые категории пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Общих различий в безопасности и эффективности не наблюдалось у субъектов в возрасте старше 65 лет по сравнению со взрослыми молодого возраста (от 18 лет), которые получали цитотоксическую химиотерапию, и клинический опыт не выявил различий в ответах между пациентами пожилого возраста и молодыми взрослыми пациентами. Недостаточно данных для оценки использования филграстима у пациентов пожилого возраста относительно других утвержденных

показаний филграстима.

Дети с ТХН

Сообщалось о случаях уменьшения минеральной плотности костной ткани и остеопороза у детей с тяжелой хронической нейтропенией, получавших длительное лечение филграстимом. Частота возникновения этого нежелательного явления в рамках клинических исследований оценивалась как распространенная.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период после регистрации препарата является важной мерой. Они позволяют продолжать мониторинг соотношения польза/риск при применении данного лекарственного средства.

Медицинским работникам необходимо сообщать о случаях любых побочных реакций с помощью системы фармаконадзора Украины.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8 С в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

После разбавления раствор стабилен в течение 24 часов при температуре 2-8°C. С микробиологической точки зрения, раствор следует использовать немедленно.

Упаковка

По 0,5 мл раствора в предварительно заполненном шприце из прозрачного бесцветного стекла, оснащенного поршнем с серым резиновым уплотнителем, инъекционной иглой, серым резиновым защитным колпачком, наружным колпачком из полипропилена и защитным устройством для предотвращения повреждения иглой после применения.

По 1 или 5 блистерных упаковок в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Выпуск серии

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

Адрес

Биохемиштрассе 10, 6336 Лангкампфен, Австрия.