

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Зарсио®**

наименование лекарственного препарата

**раствор для внутривенного и подкожного
введения, 30 млн. ЕД/0,5 мл, 48 млн. ЕД/0,5 мл**
лекарственная форма, дозировка**Ай Ди Ти Биологика ГмбХ, Германия/
Новартис Фармасьютикал Мэньюфекчуринг
ГмбХ, Австрия**

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы Терапию препаратом Зарсио® необходимо проводить только совместно со специалистами онкологического центра, имеющими опыт применения Г-КСФ и лечения гематологических нарушений, а также при наличии необходимого	Способ применения и дозы Терапию препаратом Зарсио® необходимо проводить только совместно со специалистами онкологического центра, имеющими опыт применения Г-КСФ и лечения гематологических нарушений, а также при наличии необходимого

Изменение № 4 к Инструкции по применению С. 2

Старая редакция	Новая редакция
диагностического оборудования. Процедуры мобилизации и афереза должны выполняться совместно со специалистами онкогематологического центра, имеющими необходимый опыт работы в данной сфере, а также в условиях, позволяющих осуществить правильный мониторинг клеток-предшественников гемопоэза. Препарат Зарсио® выпускается в следующих дозах: 30 млн. ЕД/0,5 мл (0,300 мг) и 48 млн. ЕД/0,5 мл (0,480 мг).	диагностического оборудования. Процедуры мобилизации и афереза должны выполняться совместно со специалистами онкогематологического центра, имеющими необходимый опыт работы в данной сфере, а также в условиях, позволяющих осуществить правильный мониторинг клеток-предшественников гемопоэза. Препарат Зарсио® выпускается в следующих дозах: 30 млн. ЕД/0,5 мл (0,300 мг) и 48 млн. ЕД/0,5 мл (0,480 мг).
<u>Цитотоксическая химиотерапия</u> <i>Режим дозирования</i> Рекомендуемая доза препарата Зарсио® составляет 0,5 млн. ЕД/кг (5 мкг/кг) массы тела в сутки. Первая доза препарата должна вводиться не ранее чем через 24 часа после цитотоксической химиотерапии. В рандомизированных клинических исследованиях использовалось подкожное введение	<u>Цитотоксическая химиотерапия</u> <i>Режим дозирования</i> Рекомендуемая доза препарата Зарсио® составляет 0,5 млн. ЕД/кг (5 мкг/кг) массы тела в сутки. Первая доза препарата должна вводиться не ранее чем через 24 часа после цитотоксической химиотерапии. В рандомизированных клинических исследованиях использовалось подкожное введение

Старая редакция	Новая редакция
препарата в дозе 230 мкг/м² в сутки (4,0-8,4 мкг/кг/сут). Ежедневные введения препарата Зарсио® необходимо продолжать до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум и не восстановится до нормальных значений. После проведения стандартной химиотерапии солидных опухолей, лимфом и лимфолейкозов, ожидаемая длительность терапии до достижения указанного эффекта составляет 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелоидного лейкоза длительность терапии может значительно увеличиваться (до 38 дней), в зависимости от вида, дозы и режима использовавшейся цитотоксической химиотерапии. У пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, преходящее повышение числа нейтрофилов обычно отмечается через 1-2 дня после начала лечения	препарата в дозе 230 мкг/м² в сутки (4,0-8,4 мкг/кг/сут). Ежедневные введения препарата Зарсио® необходимо продолжать до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит ожидаемый минимум и не восстановится до нормальных значений. После проведения стандартной химиотерапии солидных опухолей, лимфом и лимфолейкозов, ожидаемая длительность терапии до достижения указанного эффекта составляет 14 дней. После индукционной и консолидационной терапии острого миелоидного лейкоза длительность терапии может значительно увеличиваться (до 38 дней), в зависимости от вида, дозы и режима использовавшейся цитотоксической химиотерапии. У пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, преходящее повышение числа нейтрофилов обычно отмечается через 1-2 дня после начала лечения

Старая редакция	Новая редакция
филграстимом. Однако для достижения стабильного терапевтического эффекта терапию препаратом Зарсио® не следует прекращать до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов и восстановления до нормальных значений. Преждевременная отмена терапии препаратом Зарсио® до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов не рекомендуется. <i>Способ введения</i> Препарат Зарсио® может вводиться ежедневно в виде подкожной инъекции или внутривенной инфузии (после разведения 5 % раствором декстрозы, в течение 30 мин) (см. «Особые инструкции по применению и обращению»). В большинстве случаев предпочтительно подкожное введение препарата. В рамках исследования однократного введения были получены доказательства того, что внутривенное введение препарата	филграстимом. Однако для достижения стабильного терапевтического эффекта терапию препаратом Зарсио® не следует прекращать до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов и восстановления до нормальных значений. Преждевременная отмена терапии препаратом Зарсио® до окончания ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов не рекомендуется. <i>Способ введения</i> Препарат Зарсио® может вводиться ежедневно в виде подкожной инъекции или внутривенной инфузии (после разведения 5 % раствором декстрозы, в течение 30 мин) (см. «Особые инструкции по применению и обращению»). В большинстве случаев предпочтительно подкожное введение препарата. В рамках исследования однократного введения были получены доказательства того, что внутривенное введение препарата

Старая редакция	Новая редакция
может укорачивать длительность его эффекта. Клиническая значимость этих данных применительно к многократному введению препарата неясна. Выбор способа введения препарата зависит от индивидуальных клинических обстоятельств. <u>Пациенты, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга</u> <i>Режим дозирования</i> Рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио® составляет 1,0 млн. ЕД/кг (10 мкг/кг) массы тела в сутки. Первая доза препарата должна вводиться не ранее, чем через 24 ч после цитотоксической химиотерапии, и не ранее, чем через 24 ч после инфузии костного мозга. После истечения периода минимального числа нейтрофилов суточная доза препарата Зарсио®	может укорачивать длительность его эффекта. Клиническая значимость этих данных применительно к многократному введению препарата неясна. Выбор способа введения препарата зависит от индивидуальных клинических обстоятельств. <u>Пациенты, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга</u> <i>Режим дозирования</i> Рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио® составляет 1,0 млн. ЕД/кг (10 мкг/кг) массы тела в сутки. Первая доза препарата должна вводиться не ранее, чем через 24 ч после цитотоксической химиотерапии, и не ранее, чем через 24 ч после инфузии костного мозга. После истечения периода минимального числа нейтрофилов суточная доза препарата Зарсио®

Старая редакция		Новая редакция	
титруется в соответствии с ответом нейтрофилов следующим образом.		титруется в соответствии с ответом нейтрофилов следующим образом.	
Таблица 2. Подбор дозы препарата Зарсио® в ответ на достижение надира		Таблица 2. Подбор дозы препарата Зарсио® в ответ на достижение надира	
Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	Корректировка дозы препарата Зарсио®	Абсолютное число нейтрофилов (АЧН)	Корректировка дозы препарата Зарсио®
АЧН $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней	Снизить дозу препарата Зарсио® до 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут	АЧН $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней	Снизить дозу препарата Зарсио® до 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут
Если АЧН остается на уровне $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней	Отменить терапию препаратом Зарсио®	Если АЧН остается на уровне $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 последовательных дней	Отменить терапию препаратом Зарсио®
При снижении АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение периода терапии доза препарата Зарсио® должна быть вновь увеличена в соответствии с приведенными выше этапами.		При снижении АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение периода терапии доза препарата Зарсио® должна быть вновь увеличена в соответствии с приведенными выше этапами.	
Способ введения		Способ введения	
Препарат Зарсио® может вводиться посредством внутривенной инфузии длительностью 30 мин или 24 ч либо посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 ч. Препарат		Препарат Зарсио® может вводиться посредством внутривенной инфузии длительностью 30 мин или 24 ч либо посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 ч. Препарат	

Изменение № 4 к Инструкции по применению С. 7

Старая редакция	Новая редакция
Зарсио® необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (см. «Особые инструкции по применению и обращению»).	Зарсио® необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (см. «Особые инструкции по применению и обращению»).
<u>Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови (КПГ ПК) у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)</u>	<u>Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови (КПГ ПК) у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)</u>
<i>Режим дозирования</i>	<i>Режим дозирования</i>
Рекомендуемая доза препарата Зарсио® для мобилизации КПГ ПК при применении в виде монотерапии составляет 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 5-7 последовательных дней.	Рекомендуемая доза препарата Зарсио® для мобилизации КПГ ПК при применении в виде монотерапии составляет 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 5-7 последовательных дней.
Сроки проведения лейкафереза: одной или двух процедур лейкафереза в 5-й и 6-й дни обычно достаточно. В других условиях может потребоваться проведение дополнительных процедур	Сроки проведения лейкафереза: одной или двух процедур лейкафереза в 5-й и 6-й дни обычно достаточно. В других условиях может потребоваться проведение дополнительных процедур

Старая редакция	Новая редакция
лейкафереза. Терапию препаратом Зарсио® необходимо продолжать до последней процедуры лейкафереза. Рекомендуемая доза препарата Зарсио® для мобилизации КПГ ПК после миелосупрессивной химиотерапии составляет 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут, начиная с первого дня после завершения химиотерапии и до истечения ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов, а также восстановления показателя до нормальных значений. Лейкаферез следует выполнять в течение периода, когда значения АЧН находятся в диапазоне от $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$. Для пациентов, не получавших интенсивной химиотерапии, часто достаточно одной процедуры лейкафереза. В других ситуациях рекомендуется проведение дополнительных процедур лейкафереза. <i>Способ введения</i>	лейкафереза. Терапию препаратом Зарсио® необходимо продолжать до последней процедуры лейкафереза. Рекомендуемая доза препарата Зарсио® для мобилизации КПГ ПК после миелосупрессивной химиотерапии составляет 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут, начиная с первого дня после завершения химиотерапии и до истечения ожидаемого периода минимального числа нейтрофилов, а также восстановления показателя до нормальных значений. Лейкаферез следует выполнять в течение периода, когда значения АЧН находятся в диапазоне от $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$. Для пациентов, не получавших интенсивной химиотерапии, часто достаточно одной процедуры лейкафереза. В других ситуациях рекомендуется проведение дополнительных процедур лейкафереза. <i>Способ введения</i>

Старая редакция	Новая редакция
Применение препарата Зарсио® для мобилизации КПК ПК при монотерапии: препарат Зарсио® может вводиться посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 часов или посредством подкожной инъекции. Для инфузионного введения препарат Зарсио® необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (см. «Особые инструкции по применению и обращению»). Применение препарата Зарсио® для мобилизации КПК ПК после миелосупрессивной химиотерапии: препарат Зарсио® должен вводиться посредством подкожной инъекции. <u>Мобилизация КПК ПК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК</u> <i>Режим дозирования</i> Для мобилизации КПК ПК у здоровых доноров препарат Зарсио® должен вводиться в дозе 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение	Применение препарата Зарсио® для мобилизации КПК ПК при монотерапии: препарат Зарсио® может вводиться посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 часов или посредством подкожной инъекции. Для инфузионного введения препарат Зарсио® необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (см. «Особые инструкции по применению и обращению»). Применение препарата Зарсио® для мобилизации КПК ПК после миелосупрессивной химиотерапии: препарат Зарсио® должен вводиться посредством подкожной инъекции. <u>Мобилизация КПК ПК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК</u> <i>Режим дозирования</i> Для мобилизации КПК ПК у здоровых доноров препарат Зарсио® должен вводиться в дозе 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение

Изменение № 4 к Инструкции по применению С. 10

Старая редакция	Новая редакция
4-5 последовательных дней. Лейкаферез должен быть начат на пятый и продолжаться до шестого дня, при необходимости, до забора 4×10^6 CD34⁺ клеток/кг массы тела реципиента. <i>Способ введения</i> Препарат Зарсио® должен вводиться посредством подкожной инъекции. <u>Пациенты с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией</u> <i>Режим дозирования</i> Врожденная нейтропения: рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 млн. ЕД (12 мкг)/кг/сут и вводится одномоментно либо разделяется на несколько введений. Идиопатическая и циклическая нейтропения: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут и вводится одномоментно либо разделяется на несколько введений.	4-5 последовательных дней. Лейкаферез должен быть начат на пятый и продолжаться до шестого дня, при необходимости, до забора 4×10^6 CD34⁺ клеток/кг массы тела реципиента. <i>Способ введения</i> Препарат Зарсио® должен вводиться посредством подкожной инъекции. <u>Пациенты с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией</u> <i>Режим дозирования</i> Врожденная нейтропения: рекомендуемая начальная доза составляет 1,2 млн. ЕД (12 мкг)/кг/сут и вводится одномоментно либо разделяется на несколько введений. Идиопатическая и циклическая нейтропения: рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 млн. ЕД (5 мкг)/кг/сут и вводится одномоментно либо разделяется на несколько введений.

Старая редакция	Новая редакция
Коррекция дозы: препарат Зарсио® должен вводиться ежедневно, подкожно, до достижения и возможности поддержания числа нейтрофилов на уровне $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$. После достижения ответа подбирается минимальная эффективная доза для поддержания числа нейтрофилов на адекватном уровне. После 1-2 недель терапии начальная доза может быть увеличена или уменьшена в 2 раза в зависимости от ответа пациента. В дальнейшем доза может корректироваться индивидуально каждые 1-2 недели для поддержания среднего числа нейтрофилов в диапазоне от $1,5 \times 10^9/\text{л}$ до $10 \times 10^9/\text{л}$. Режимы, предусматривающие более быстрое увеличение дозы, могут рассматриваться у пациентов с тяжелыми инфекциями. В клинических исследованиях у 97 % ответивших пациентов полный ответ отмечался при применении препарата	Коррекция дозы: препарат Зарсио® должен вводиться ежедневно, подкожно, до достижения и возможности поддержания числа нейтрофилов на уровне $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$. После достижения ответа подбирается минимальная эффективная доза для поддержания числа нейтрофилов на адекватном уровне. После 1-2 недель терапии начальная доза может быть увеличена или уменьшена в 2 раза в зависимости от ответа пациента. В дальнейшем доза может корректироваться индивидуально каждые 1-2 недели для поддержания среднего числа нейтрофилов в диапазоне от $1,5 \times 10^9/\text{л}$ до $10 \times 10^9/\text{л}$. Режимы, предусматривающие более быстрое увеличение дозы, могут рассматриваться у пациентов с тяжелыми инфекциями. В клинических исследованиях у 97 % ответивших пациентов полный ответ отмечался при применении препарата

Старая редакция	Новая редакция
в дозах ≤ 24 мкг/кг/сут. Безопасность длительной терапии препаратом Зарсио® в дозах выше 24 мкг/кг/сут у пациентов с ТХН не установлена. <i>Способ введения</i> Врожденная, идиопатическая или циклическая нейтропения: препарат Зарсио® должен вводиться подкожно. <u>Пациенты с ВИЧ-инфекцией</u> <i>Режим дозирования</i> С целью купирования нейтропении: рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио® составляет 0,1 млн. ЕД (1 мкг)/кг/сут с последующим постепенным повышением до максимум 0,4 млн. ЕД (4 мкг)/кг/сут до достижения и поддержания нормального числа нейтрофилов ($АЧН > 2,0 \times 10^9/л$). В клинических исследованиях у $> 90 \%$ пациентов отмечался ответ при применении препарата в указанных дозах, что позволяло корректировать нейтропению в течение 2 дней	в дозах ≤ 24 мкг/кг/сут. Безопасность длительной терапии препаратом Зарсио® в дозах выше 24 мкг/кг/сут у пациентов с ТХН не установлена. <i>Способ введения</i> Врожденная, идиопатическая или циклическая нейтропения: препарат Зарсио® должен вводиться подкожно. <u>Пациенты с ВИЧ-инфекцией</u> <i>Режим дозирования</i> С целью купирования нейтропении: рекомендуемая начальная доза препарата Зарсио® составляет 0,1 млн. ЕД (1 мкг)/кг/сут с последующим постепенным повышением до максимум 0,4 млн. ЕД (4 мкг)/кг/сут до достижения и поддержания нормального числа нейтрофилов ($АЧН > 2,0 \times 10^9/л$). В клинических исследованиях у $> 90 \%$ пациентов отмечался ответ при применении препарата в указанных дозах, что позволяло корректировать нейтропению в течение 2 дней

Старая редакция	Новая редакция
(медиана). У небольшого количества пациентов (< 10 %) требовалось применение препарата в дозах до 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут для коррекции нейтропении. Для поддержания нормального числа нейтрофилов: после коррекции нейтропении необходимо определение минимальной эффективной дозы, необходимой для поддержания нормального числа нейтрофилов. В качестве начальной коррекции дозы рекомендуемая доза 30 млн. ЕД (300 мкг) в сутки, вводимая через день. Может потребоваться дополнительная коррекция в зависимости от значений АЧН у пациента для поддержания числа нейтрофилов на уровне $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$. В клинических исследованиях было необходимо введение препарата в дозе 30 млн. ЕД (300 мкг) в сутки 1-7 раз в неделю для поддержания значений АЧН на уровне $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ при медиане частоты введения	(медиана). У небольшого количества пациентов (< 10 %) требовалось применение препарата в дозах до 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут для коррекции нейтропении. Для поддержания нормального числа нейтрофилов: после коррекции нейтропении необходимо определение минимальной эффективной дозы, необходимой для поддержания нормального числа нейтрофилов. В качестве начальной коррекции дозы рекомендуемая доза 30 млн. ЕД (300 мкг) в сутки, вводимая через день. Может потребоваться дополнительная коррекция в зависимости от значений АЧН у пациента для поддержания числа нейтрофилов на уровне $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$. В клинических исследованиях было необходимо введение препарата в дозе 30 млн. ЕД (300 мкг) в сутки 1-7 раз в неделю для поддержания значений АЧН на уровне $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ при медиане частоты введения

Старая редакция	Новая редакция
препарата, составившей 3 раза в неделю. Длительная терапия может потребоваться для поддержания значений на уровне АЧН $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$. <i>Способ введения</i> Коррекция нейтропении или поддержание числа нейтрофилов на нормальном уровне: препарат Зарсио® должен вводиться посредством подкожных инъекций. <u>Дозирование в особых случаях</u> <i>Пожилый возраст</i> В клинические исследования филграстима было включено небольшое количество пациентов пожилого возраста, однако специальных исследований в данной возрастной группе не проводилось, и поэтому невозможно дать конкретные рекомендации по дозированию препарата у данной популяции. <i>Нарушение функции почек</i> В исследованиях филграстима у пациентов с тяжелым нарушением	препарата, составившей 3 раза в неделю. Длительная терапия может потребоваться для поддержания значений на уровне АЧН $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$. <i>Способ введения</i> Коррекция нейтропении или поддержание числа нейтрофилов на нормальном уровне: препарат Зарсио® должен вводиться посредством подкожных инъекций. <u>Дозирование в особых случаях</u> <i>Пожилый возраст</i> В клинические исследования филграстима было включено небольшое количество пациентов пожилого возраста, однако специальных исследований в данной возрастной группе не проводилось, и поэтому невозможно дать конкретные рекомендации по дозированию препарата у данной популяции. <i>Нарушение функции почек</i> В исследованиях филграстима у пациентов с тяжелым нарушением

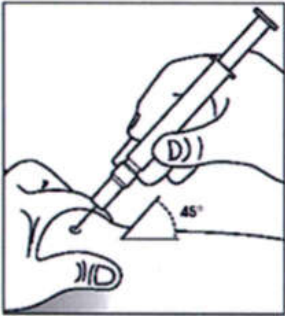
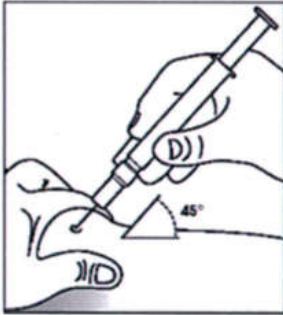
Старая редакция	Новая редакция
функции почек или печени было показано, что данный препарат характеризуется сходными фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями с теми, которые отмечаются у пациентов с нормальными соответствующими показателями. Коррекции дозы у данных пациентов не требуется. <i>Дети с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) и злокачественными опухолями</i> В программе исследования ТХН 65 % пациентов были младше 18 лет. Эффективность терапии в данной возрастной группе, которую преимущественно составили пациенты с врожденной нейтропенией, была очевидна. Различия в отношении безопасности при применении препарата у детей, страдавших ТХН, не зафиксировано. Результаты клинических исследований филграстима у детей	функции почек или печени было показано, что данный препарат характеризуется сходными фармакокинетическим и фармакодинамическим профилями с теми, которые отмечаются у пациентов с нормальными соответствующими показателями. Коррекции дозы у данных пациентов не требуется. <i>Дети с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) и злокачественными опухолями</i> В программе исследования ТХН 65 % пациентов были младше 18 лет. Эффективность терапии в данной возрастной группе, которую преимущественно составили пациенты с врожденной нейтропенией, была очевидна. Различия в отношении безопасности при применении препарата у детей, страдавших ТХН, не зафиксировано. Результаты клинических исследований филграстима у детей

Старая редакция	Новая редакция
показали, что его безопасность и эффективность аналогичны как у взрослых, так и у детей, получающих цитотоксическую химиотерапию. Рекомендации по дозированию препарата у детей аналогичны таковым у взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию. <u>Особые инструкции по применению и обращению</u> При необходимости препарат Зарсио® можно разводить 5 % раствором декстрозы. Ни при каких обстоятельствах не рекомендуется разведение до конечной концентрации менее 0,2 млн. ЕД (2 мкг)/мл. Перед применением проводят визуальный осмотр раствора. Допускается применение только прозрачных растворов, не содержащих видимых частиц. Для пациентов, получающих филграстим, разведенный до концентрации менее 1,5 млн. ЕД	показали, что его безопасность и эффективность аналогичны как у взрослых, так и у детей, получающих цитотоксическую химиотерапию. Рекомендации по дозированию препарата у детей аналогичны таковым у взрослых, получающих миелосупрессивную цитотоксическую химиотерапию. <u>Особые инструкции по применению и обращению</u> При необходимости препарат Зарсио® можно разводить 5 % раствором декстрозы. Ни при каких обстоятельствах не рекомендуется разведение до конечной концентрации менее 0,2 млн. ЕД (2 мкг)/мл. Для пациентов, получающих филграстим, разведенный до концентрации менее 1,5 млн. ЕД (15 мкг)/мл, необходимо прибавить человеческий сывороточный альбумин до конечной концентрации 2 мг/мл.

Старая редакция	Новая редакция
(15 мкг)/мл, необходимо прибавить человеческий сывороточный альбумин до конечной концентрации 2 мг/мл. Пример: в конечный объем инъекции 20 мл, содержащей общую дозу филграстима менее 30 млн. ЕД (300 мкг), необходимо добавить 0,2 мл 20 % раствора человеческого альбумина (Евр.Ф.). Препарат Зарсио® не содержит консервантов. Учитывая возможный риск микробной контаминации, предварительно заполненные шприцы с препаратом Зарсио® предназначены только для однократного применения. При разведении 5 % раствором декстрозы препарат Зарсио® совместим со стеклом и широким спектром пластиков, в том числе поливинилхлоридом, полиолефином (сополимером полипропилена и полиэтилена) и полипропиленом.	Пример: в конечный объем инъекции 20 мл, содержащей общую дозу филграстима менее 30 млн. ЕД (300 мкг), необходимо добавить 0,2 мл 20 % раствора человеческого альбумина (Евр.Ф.). Перед применением проводят визуальный осмотр раствора. Допускается применение только прозрачных растворов, не содержащих видимых частиц. Случайное воздействие низких температур не оказывает отрицательного влияния на стабильность препарата Зарсио®. Препарат Зарсио® не содержит консервантов. Учитывая возможный риск микробной контаминации, предварительно заполненные шприцы с препаратом Зарсио® предназначены только для однократного применения. При разведении 5 % раствором декстрозы препарат Зарсио® совместим со стеклом и широким спектром

Старая редакция	Новая редакция
Инструкции по самостоятельному введению инъекции В этом разделе содержится информация о том, как сделать себе инъекцию препарата Зарсио®. Инъекцию следует выполнять самостоятельно только в том случае, если врач или медсестра/медбрат обучили вас надлежащей процедуре. Шприц с препаратом Зарсио® может предоставляться со специальным устройством защиты иглы или без него. Врач или медсестра/медбрат покажут вам, как обращаться со шприцом соответствующего типа. Если вы не понимаете, как делать инъекцию, или у вас возникли вопросы, обратитесь за помощью к своему врачу или медсестре/медбрату. 1. Вымойте руки. 2. Извлеките один шприц из упаковки и снимите защитный колпачок с иглы для инъекций.	пластиков, в том числе поливинилхлоридом, полиолефином (сополимером полипропилена и полиэтилена) и полипропиленом. Инструкции по самостоятельному введению инъекции В этом разделе содержится информация о том, как сделать себе инъекцию препарата Зарсио®. Инъекцию следует выполнять самостоятельно только в том случае, если врач или медсестра/медбрат обучили вас надлежащей процедуре. Шприц с препаратом Зарсио® может предоставляться со специальным устройством защиты иглы или без него. Врач или медсестра/медбрат покажут вам, как обращаться со шприцом соответствующего типа. Если вы не понимаете, как делать инъекцию, или у вас возникли вопросы, обратитесь за помощью к своему врачу или медсестре/медбрату.

Старая редакция	Новая редакция
На шприц нанесены градуировочные кольца, что позволяет при необходимости вводить только часть препарата. Каждое деление шкалы соответствует объему 0,1 мл. Если требуется ввести дозу частично, удалите ненужную часть раствора перед инъекцией. 3. Очистите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой. 4. Сожмите кожу большим и указательным пальцами, сформировав складку. 5. Введите иглу в складку кожи быстрым и уверенным движением. Введите раствор Зарсио® в соответствии с рекомендациями врача. Если у вас возникли сомнения по поводу процедуры, обратитесь к врачу или фармацевту. <u>Предварительно наполненный шприц без специального устройства защиты иглы</u>	Осторожно: Не используйте шприц, если он упал на твердую поверхность, или если он упал после того, как был снят колпачок иглы. 1. Вымойте руки. 2. Извлеките один шприц из упаковки и снимите защитный колпачок с иглы для инъекций. На шприц нанесены градуировочные кольца, что позволяет при необходимости вводить только часть препарата. Каждое деление шкалы соответствует объему 0,1 мл. Если требуется ввести дозу частично, удалите ненужную часть раствора перед инъекцией. 3. Очистите кожу в месте инъекции спиртовой салфеткой. 4. Сожмите кожу большим и указательным пальцами, сформировав складку. 5. Введите иглу в складку кожи быстрым и уверенным движением. Введите раствор

Старая редакция	Новая редакция
6. Удерживая кожу зажатой, медленно и равномерно нажимайте на поршень.	Зарсио® в соответствии с рекомендациями врача. Если у вас возникли сомнения по поводу процедуры, обратитесь к врачу или фармацевту.
	<u>Предварительно наполненный шприц без специального устройства защиты иглы</u>
7. После введения жидкости извлеките иглу и отпустите кожу.	6. Удерживая кожу зажатой, медленно и равномерно нажимайте на поршень.
8. Поместите использованный шприц в контейнер для утилизации. Каждый шприц может использоваться только для одной инъекции.	
<u>Предварительно наполненный шприц со специальным устройством защиты иглы</u>	7. После введения жидкости извлеките иглу и отпустите кожу.
6. Удерживая кожу зажатой, медленно и равномерно нажимайте на поршень до упора, пока не будет введена вся доза. Не прекращайте давить на поршень!	8. Поместите использованный шприц в контейнер для утилизации. Каждый шприц может использоваться только для одной инъекции.

Старая редакция	Новая редакция
7. После введения жидкости извлеките иглу, прижимая поршень, а затем отпустите кожу. 8. Отпустите поршень. Устройство защиты иглы быстро сместится, закрыв иглу. 9. Утилизируйте все неиспользованные препараты и изделия, а также отходы. Каждый шприц может использоваться только для одной инъекции.	<u>Предварительно наполненный шприц со специальным устройством защиты иглы</u> 6. Удерживая кожу зажатой, медленно и равномерно нажимайте на поршень до упора, пока не будет введена вся доза. Не прекращайте давить на поршень! 7. После введения жидкости извлеките иглу, прижимая поршень, а затем отпустите кожу. 8. Отпустите поршень. Устройство защиты иглы быстро сместится, закрыв иглу. 9. Утилизируйте все неиспользованные препараты и изделия, а также отходы. Каждый шприц может использоваться только для одной инъекции.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания <i>Особые указания и меры предосторожности для всех показаний</i> <i>Гиперчувствительность</i> У пациентов, получавших терапию филграстимом впервые или повторно, регистрировали реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические реакции. У пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью необходимо отменить терапию препаратом Зарсио® без последующего возобновления терапии. Не допускается введение препарата Зарсио® пациентам, имеющим в анамнезе реакции гиперчувствительности на филграстим или пэгфилграстим. <i>Нежелательные реакции со стороны легких</i> При применении Г-КСФ регистрировались нежелательные эффекты со стороны легких, в	Особые указания <i>Особые указания и меры предосторожности для всех показаний</i> <i>Гиперчувствительность</i> У пациентов, получавших терапию филграстимом впервые или повторно, регистрировали реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические реакции. У пациентов с клинически значимой гиперчувствительностью необходимо отменить терапию препаратом Зарсио® без последующего возобновления терапии. Не допускается введение препарата Зарсио® пациентам, имеющим в анамнезе реакции гиперчувствительности на филграстим или пэгфилграстим. <i>Нежелательные реакции со стороны легких</i> При применении Г-КСФ регистрировались нежелательные эффекты со стороны легких, в

Старая редакция	Новая редакция
частности, интерстициальная болезнь легких. Более высокий риск может отмечаться у пациентов, имеющих в недавнем анамнезе инфильтраты легких или пневмонию. Появление нарушений со стороны легких, в частности кашля, повышения температуры тела и одышки, в сочетании с рентгенологическими признаками инфильтратов легких и ухудшением функции легких могут являться ранними признаками ОРДС. При этом необходимо отменить терапию препаратом Зарсио® и начать соответствующую терапию. <i>Гломерулонефрит</i> Случаи гломерулонефрита отмечались у пациентов, получавших филграстим и пэгфилграстим. Обычно гломерулонефрит разрешался после снижения дозы или отмены терапии филграстимом и пэгфилграстимом. Рекомендуется мониторинг показателей мочи.	частности, интерстициальная болезнь легких. Более высокий риск может отмечаться у пациентов, имеющих в недавнем анамнезе инфильтраты легких или пневмонию. Появление нарушений со стороны легких, в частности кашля, повышения температуры тела и одышки, в сочетании с рентгенологическими признаками инфильтратов легких и ухудшением функции легких могут являться ранними признаками ОРДС. При этом необходимо отменить терапию препаратом Зарсио® и начать соответствующую терапию. <i>Гломерулонефрит</i> Случаи гломерулонефрита отмечались у пациентов, получавших филграстим и пэгфилграстим. Обычно гломерулонефрит разрешался после снижения дозы или отмены терапии филграстимом и пэгфилграстимом. Рекомендуется мониторинг показателей мочи.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Синдром повышенной проницаемости капилляров</i> При применении Г-КСФ отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров, который при несвоевременном назначении терапии может угрожать жизни и характеризуется развитием гипотензии, гипоальбуминемии, отеков и гемоконцентрации. Необходим тщательный мониторинг пациентов при развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров; данные пациенты должны получать стандартную симптоматическую терапию, которая может включать интенсивную терапию (см. раздел «Побочное действие»). <i>Спленомегалия и разрыв селезенки</i> У пациентов и здоровых доноров после введения препарата Зарсио® отмечались случаи обычно бессимптомной спленомегалии и разрыва селезенки. В ряде случаев	<i>Синдром повышенной проницаемости капилляров</i> При применении Г-КСФ отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров, который при несвоевременном назначении терапии может угрожать жизни и характеризуется развитием гипотензии, гипоальбуминемии, отеков и гемоконцентрации. Необходим тщательный мониторинг пациентов при развитии синдрома повышенной проницаемости капилляров; данные пациенты должны получать стандартную симптоматическую терапию, которая может включать интенсивную терапию (см. раздел «Побочное действие»). <i>Спленомегалия и разрыв селезенки</i> У пациентов и здоровых доноров после введения препарата Зарсио® отмечались случаи обычно бессимптомной спленомегалии и разрыва селезенки. В ряде случаев

Старая редакция	Новая редакция
разрыв селезенки приводил к летальному исходу. Поэтому необходим тщательный контроль размеров селезенки (например, путем клинического или ультразвукового исследования). При появлении боли в левых верхних отделах живота или плече у доноров и/или пациентов необходимо рассмотреть возможность разрыва селезенки. Было показано, что снижение дозы филграстима замедляло или останавливало прогрессирование увеличения селезенки при тяжелой хронической нейтропении, а 3 % пациентов потребовалась спленэктомия. <i>Рост злокачественных клеток</i> Г-КСФ способен стимулировать рост миелоидных клеток <i>in vitro</i>, аналогичные эффекты могут отмечаться в отношении ряда немиелоидных клеток <i>in vitro</i>. <i>Миелодиспластический синдром или хронический миелолейкоз</i>	разрыв селезенки приводил к летальному исходу. Поэтому необходим тщательный контроль размеров селезенки (например, путем клинического или ультразвукового исследования). При появлении боли в левых верхних отделах живота или плече у доноров и/или пациентов необходимо рассмотреть возможность разрыва селезенки. Было показано, что снижение дозы филграстима замедляло или останавливало прогрессирование увеличения селезенки при тяжелой хронической нейтропении, а 3 % пациентов потребовалась спленэктомия. <i>Рост злокачественных клеток</i> Г-КСФ способен стимулировать рост миелоидных клеток <i>in vitro</i>, аналогичные эффекты могут отмечаться в отношении ряда немиелоидных клеток <i>in vitro</i>. <i>Миелодиспластический синдром или хронический миелолейкоз</i>

Старая редакция	Новая редакция
Безопасность и эффективность применения препарата Зарсио® у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и хроническим миелолейкозом не установлены. Препарат Зарсио® не показан при указанных состояниях. Следует соблюдать особую осторожность в дифференциальной диагностике бластной трансформации хронического миелолейкоза от острого миелолейкоза. <i>Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)</i> С учетом ограниченных данных по безопасности и эффективности применения препарата Зарсио® при вторичных ОМЛ, данный препарат должен применяться в этой ситуации с осторожностью. Безопасность и эффективность применения препарата Зарсио® <i>de novo</i>, у пациентов с ОМЛ в возрасте < 55 лет с благоприятной цитогенетикой [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)] не установлены.	Безопасность и эффективность применения препарата Зарсио® у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и хроническим миелолейкозом не установлены. Препарат Зарсио® не показан при указанных состояниях. Следует соблюдать особую осторожность в дифференциальной диагностике бластной трансформации хронического миелолейкоза от острого миелолейкоза. <i>Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)</i> С учетом ограниченных данных по безопасности и эффективности применения препарата Зарсио® при вторичных ОМЛ, данный препарат должен применяться в этой ситуации с осторожностью. Безопасность и эффективность применения препарата Зарсио® <i>de novo</i>, у пациентов с ОМЛ в возрасте < 55 лет с благоприятной цитогенетикой [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)] не установлены.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Тромбоцитопения</i> Случаи тромбоцитопении отмечались у пациентов, получавших терапию филграстимом. Необходим тщательный мониторинг количества тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель терапии препаратом Зарсио®. Следует рассмотреть вопрос о временной отмене или снижении дозы препарата Зарсио® у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией, у которых отмечается развитие тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$). <i>Лейкоцитоз</i> У менее 5 % пациентов со злокачественными опухолями, получавших терапию филграстимом в дозах выше 0,3 млн. ЕД/кг/сут (3 мг/кг/сут), отмечалось повышение количества лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$. При этом не регистрировали нежелательных эффектов, которые	<i>Тромбоцитопения</i> Случаи тромбоцитопении отмечались у пациентов, получавших терапию филграстимом. Необходим тщательный мониторинг количества тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель терапии препаратом Зарсио®. Следует рассмотреть вопрос о временной отмене или снижении дозы препарата Зарсио® у пациентов с тяжелой хронической нейтропенией, у которых отмечается развитие тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$). <i>Лейкоцитоз</i> У менее 5 % пациентов со злокачественными опухолями, получавших терапию филграстимом в дозах выше 0,3 млн. ЕД/кг/сут (3 мг/кг/сут), отмечалось повышение количества лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$. При этом не регистрировали нежелательных эффектов, которые

Старая редакция	Новая редакция
могли быть напрямую связаны с лейкоцитозом такой выраженности. Однако, учитывая потенциальные риски тяжелого лейкоцитоза, необходим регулярный контроль количества лейкоцитов в процессе терапии препаратом Зарсио®. При повышении количества лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ после ожидаемого периода минимального их снижения, необходимо немедленно отменить терапию препаратом Зарсио®. При применении с целью мобилизации КПК ПК необходимо отменить терапию препаратом Зарсио® либо снизить его дозу при повышении количества лейкоцитов до $> 70 \times 10^9/\text{л}$.	могли быть напрямую связаны с лейкоцитозом такой выраженности. Однако, учитывая потенциальные риски тяжелого лейкоцитоза, необходим регулярный контроль количества лейкоцитов в процессе терапии препаратом Зарсио®. При повышении количества лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ после ожидаемого периода минимального их снижения, необходимо немедленно отменить терапию препаратом Зарсио®. При применении с целью мобилизации КПК ПК необходимо отменить терапию препаратом Зарсио® либо снизить его дозу при повышении количества лейкоцитов до $> 70 \times 10^9/\text{л}$.
<i>Иммуногенность</i> При применении всех терапевтических белков имеется риск иммуногенности. Частота продукции антител к филграстиму обычно низкая. Продукция связывающих антител ожидается при применении	<i>Иммуногенность</i> При применении всех терапевтических белков имеется риск иммуногенности. Частота продукции антител к филграстиму обычно низкая. Продукция связывающих антител ожидается при применении

Старая редакция	Новая редакция
всех биологических препаратов; однако данный феномен не ассоциировался с нейтрализующей активностью. <i>Аортит</i> После введения Г-КСФ здоровым добровольцам и пациентам со злокачественными новообразованиями регистрировали случаи аортита. Проявления данного состояния включали повышение температуры тела, боли в животе, недомогание, боль в спине и повышение уровня воспалительных маркеров (в частности, С-реактивного белка и количества лейкоцитов). В большинстве случаев аортит диагностировался по данным КТ и обычно разрешался после отмены терапии Г-КСФ (см. раздел «Побочное действие»). <i>Особые указания и меры предосторожности, ассоциированные с сопутствующей патологией</i>	всех биологических препаратов; однако данный феномен не ассоциировался с нейтрализующей активностью. <i>Аортит</i> После введения Г-КСФ здоровым добровольцам и пациентам со злокачественными новообразованиями регистрировали случаи аортита. Проявления данного состояния включали повышение температуры тела, боли в животе, недомогание, боль в спине и повышение уровня воспалительных маркеров (в частности, С-реактивного белка и количества лейкоцитов). В большинстве случаев аортит диагностировался по данным КТ и обычно разрешался после отмены терапии Г-КСФ (см. раздел «Побочное действие»). <i>Особые указания и меры предосторожности, ассоциированные с сопутствующей патологией</i>

Старая редакция	Новая редакция
<i>Особые указания при гетерозиготной форме гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемии</i> При применении филграстима у пациентов с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемией отмечались случаи серповидноклеточных кризов, в некоторых случаях фатальные. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Зарсио® пациентам с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемией. <i>Остеопороз</i> Пациентам с остеопорозом, получающим длительную терапию препаратом Зарсио® в течение более 6 месяцев, может быть показан мониторинг минеральной плотности костной ткани.	<i>Особые указания при гетерозиготной форме гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемии</i> При применении филграстима у пациентов с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемией отмечались случаи серповидноклеточных кризов, в некоторых случаях фатальные. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Зарсио® пациентам с гетерозиготной формой гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемией. <i>Остеопороз</i> Пациентам с остеопорозом, получающим длительную терапию препаратом Зарсио® в течение более 6 месяцев, может быть показан мониторинг минеральной плотности костной ткани.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Особые указания для пациентов со злокачественными новообразованиями</i> Препарат Зарсио® не должен применяться с целью повышения дозы цитотоксической химиотерапии по сравнению с установленными режимами дозирования. <i>Риски, ассоциированные с повышением дозы химиотерапии</i> Следует соблюдать особую осторожность при проведении высокодозной химиотерапии, поскольку не было продемонстрировано улучшения исходов злокачественных опухолей в данной ситуации, а повышение дозы химиотерапии может приводить к ее токсичности, в том числе со стороны сердца, легких, нервной системы и кожи (см. инструкции по медицинскому применению применяемых химиотерапевтических препаратов).	<i>Особые указания для пациентов со злокачественными новообразованиями</i> Препарат Зарсио® не должен применяться с целью повышения дозы цитотоксической химиотерапии по сравнению с установленными режимами дозирования. <i>Риски, ассоциированные с повышением дозы химиотерапии</i> Следует соблюдать особую осторожность при проведении высокодозной химиотерапии, поскольку не было продемонстрировано улучшения исходов злокачественных опухолей в данной ситуации, а повышение дозы химиотерапии может приводить к ее токсичности, в том числе со стороны сердца, легких, нервной системы и кожи (см. инструкции по медицинскому применению применяемых химиотерапевтических препаратов).

Старая редакция	Новая редакция
<i>Влияние химиотерапии на эритроциты и тромбоциты</i> Монотерапия препаратом Зарсио® не оказывает влияния на выраженность тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. Вследствие возможности получения более высоких доз химиопрепаратов (в частности, стандартных режимов в полной дозе) пациенты могут находиться в группе повышенного риска развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярный мониторинг количества тромбоцитов и гематокрита. Следует соблюдать особую осторожность при моно- или комбинированной химиотерапии, которая, как известно, способна вызывать тяжелую тромбоцитопению. Было показано, что применение филграстима с целью мобилизации КПК ПК снижает глубину и длительность	<i>Влияние химиотерапии на эритроциты и тромбоциты</i> Монотерапия препаратом Зарсио® не оказывает влияния на выраженность тромбоцитопении и анемии, обусловленных миелосупрессивной химиотерапией. Вследствие возможности получения более высоких доз химиопрепаратов (в частности, стандартных режимов в полной дозе) пациенты могут находиться в группе повышенного риска развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярный мониторинг количества тромбоцитов и гематокрита. Следует соблюдать особую осторожность при моно- или комбинированной химиотерапии, которая, как известно, способна вызывать тяжелую тромбоцитопению. Было показано, что применение филграстима с целью мобилизации КПК ПК снижает глубину и длительность

Старая редакция	Новая редакция
тромбоцитопении после миелоаблативной химиотерапии. <i>Миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз при применении у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы и легкого</i> В пострегистрационном наблюдательном исследовании была выявлена связь между развитием миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза с применением пэгфилграса, альтернативного Г- КСФ, при применении у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы и легкого в сочетании с химиотерапией и/или лучевой терапией. Подобной связи между применением филграса и развитием МДС и ОМЛ выявлено не было. Тем не менее следует осуществлять тщательный мониторинг за пациентами со злокачественными	тромбоцитопении после миелоаблативной химиотерапии. <i>Миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз при применении у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы и легкого</i> В пострегистрационном наблюдательном исследовании была выявлена связь между развитием миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза с применением пэгфилграса, альтернативного Г- КСФ, при применении у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы и легкого в сочетании с химиотерапией и/или лучевой терапией. Подобной связи между применением филграса и развитием МДС и ОМЛ выявлено не было. Тем не менее следует осуществлять тщательный мониторинг за пациентами со злокачественными

Старая редакция	Новая редакция
новообразованиями молочной железы и легкого на предмет наличия признаков и симптомов МДС и ОМЛ. <u>Прочие особые указания</u> Действие препарата Зарсио® у пациентов со значительным снижением резерва миелоидных клеток-предшественников не исследовалось. При реализации терапевтического эффекта, заключающегося в повышении числа нейтрофилов, препарат Зарсио® преимущественно воздействует на предшественники нейтрофилов. Поэтому у пациентов со сниженным резервом клеток-предшественников нейтрофилов (в частности, получавших интенсивную лучевую или химиотерапию, а также с наличием опухолевой инфильтрации костного мозга), ответ на терапию препаратом Зарсио® может быть уменьшен. Имеются данные о развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и летальных	новообразованиями молочной железы и легкого на предмет наличия признаков и симптомов МДС и ОМЛ. <u>Прочие особые указания</u> Действие препарата Зарсио® у пациентов со значительным снижением резерва миелоидных клеток-предшественников не исследовалось. При реализации терапевтического эффекта, заключающегося в повышении числа нейтрофилов, препарат Зарсио® преимущественно воздействует на предшественники нейтрофилов. Поэтому у пациентов со сниженным резервом клеток-предшественников нейтрофилов (в частности, получавших интенсивную лучевую или химиотерапию, а также с наличием опухолевой инфильтрации костного мозга), ответ на терапию препаратом Зарсио® может быть уменьшен. Имеются данные о развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и летальных

Старая редакция	Новая редакция
исходах у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга. Нарушения со стороны сосудистой системы, в том числе веноокклюзионные состояния и расстройства водного баланса, отмечались в некоторых случаях у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией. Также отмечались случаи развития реакций «трансплантат против хозяина» и летальных исходов у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»). Повышение гематопозитической активности костного мозга в ответ на терапию факторами роста ассоциировалось с транзиторными патологическими изменениями при остеосцинтиграфии. Это необходимо принимать во внимание при	исходах у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга. Нарушения со стороны сосудистой системы, в том числе веноокклюзионные состояния и расстройства водного баланса, отмечались в некоторых случаях у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией. Также отмечались случаи развития реакций «трансплантат против хозяина» и летальных исходов у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»). Повышение гематопозитической активности костного мозга в ответ на терапию факторами роста ассоциировалось с транзиторными патологическими изменениями при остеосцинтиграфии. Это необходимо принимать во внимание при

Старая редакция	Новая редакция
интерпретации результатов данного лучевого исследования. <i>Особые указания для пациентов, которым проводится мобилизация КПГ ПК</i> <u>Мобилизация</u> К настоящему времени не проводились проспективные рандомизированные сравнительные исследования двух рекомендуемых методов мобилизации (применение филграстима в монотерапии или в комбинации с миелосупрессивной химиотерапией) в рамках одной и той же популяции пациентов. Вариабельность индивидуальных характеристик пациентов и лабораторных анализов CD34⁺ клеток затрудняет выполнение прямых сравнений данных различных исследований. Поэтому трудно рекомендовать оптимальный метод мобилизации, и его выбор должен соотноситься с целями терапии у конкретного пациента.	интерпретации результатов данного лучевого исследования. <i>Особые указания для пациентов, которым проводится мобилизация КПГ ПК</i> <u>Мобилизация</u> К настоящему времени не проводились проспективные рандомизированные сравнительные исследования двух рекомендуемых методов мобилизации (применение филграстима в монотерапии или в комбинации с миелосупрессивной химиотерапией) в рамках одной и той же популяции пациентов. Вариабельность индивидуальных характеристик пациентов и лабораторных анализов CD34⁺ клеток затрудняет выполнение прямых сравнений данных различных исследований. Поэтому трудно рекомендовать оптимальный метод мобилизации, и его выбор должен соотноситься с целями терапии у конкретного пациента.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Предшествующее лечение</u> <u>цитотоксическими средствами</u> У пациентов, которым ранее проводилась интенсивная миелосупрессивная терапия, на фоне применения препарата Зарсио® для мобилизации КПГ ПК может не происходить увеличения числа КПГ ПК, достаточного до рекомендуемой минимальной концентрации ($> 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг) или повышения скорости восстановления тромбоцитов. Некоторые цитотоксические средства обладают особой токсичностью в отношении клеток-предшественников гемопоэза и могут оказывать отрицательное воздействие на их мобилизацию. Длительное применение таких препаратов как мелфалан, карбоплатин или кармустин перед мобилизацией клеток-предшественников может привести к ухудшению результатов. Однако одновременное применение	<u>Предшествующее лечение</u> <u>цитотоксическими средствами</u> У пациентов, которым ранее проводилась интенсивная миелосупрессивная терапия, на фоне применения препарата Зарсио® для мобилизации КПГ ПК может не происходить увеличения числа КПГ ПК, достаточного до рекомендуемой минимальной концентрации ($> 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг) или повышения скорости восстановления тромбоцитов. Некоторые цитотоксические средства обладают особой токсичностью в отношении клеток-предшественников гемопоэза и могут оказывать отрицательное воздействие на их мобилизацию. Длительное применение таких препаратов как мелфалан, карбоплатин или кармустин перед мобилизацией клеток-предшественников может привести к ухудшению результатов. Однако одновременное применение

Старая редакция	Новая редакция
мелфалана, карбоплатина или кармустина с филграстимом эффективно при мобилизации КПГ ПК. Если планируется трансплантация КПГ ПК, рекомендуется провести мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии лечения пациента. Особое внимание следует обратить на количество клеток-предшественников, активированных у таких пациентов до применения препаратов химиотерапии в высоких дозах. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть применение альтернативных методов лечения, не требующих применения клеток-предшественников.	мелфалана, карбоплатина или кармустина с филграстимом эффективно при мобилизации КПГ ПК. Если планируется трансплантация КПГ ПК, рекомендуется провести мобилизацию стволовых клеток на ранней стадии лечения пациента. Особое внимание следует обратить на количество клеток-предшественников, активированных у таких пациентов до применения препаратов химиотерапии в высоких дозах. Если результаты мобилизации в соответствии с вышеприведенными критериями недостаточны, следует рассмотреть применение альтернативных методов лечения, не требующих применения клеток-предшественников.
<u>Оценка количества КПГ ПК</u> При оценке числа КПГ ПК, мобилизованных у пациентов на фоне применения препарата Зарсио®, особое внимание следует уделить	<u>Оценка количества КПГ ПК</u> При оценке числа КПГ ПК, мобилизованных у пациентов на фоне применения препарата Зарсио®, особое внимание следует уделить

Старая редакция	Новая редакция
методу количественного определения. Результаты проточно-цитометрического анализа по количеству CD34⁺ клеток различаются в зависимости от выбранного метода, поэтому нужно с осторожностью интерпретировать результаты, полученные при проведении исследований в разных лабораториях. Статистический анализ показал, что существует сложная, но устойчивая взаимосвязь между количеством введенных в реинфузию CD34⁺ клеток и скоростью восстановления числа тромбоцитов после применения высоких доз препаратов химиотерапии. Минимальное количество $> 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей и рекомендовано на основании опубликованных данных. Количество CD34⁺ клеток, превосходящее указанное значение,	методу количественного определения. Результаты проточно-цитометрического анализа по количеству CD34⁺ клеток различаются в зависимости от выбранного метода, поэтому нужно с осторожностью интерпретировать результаты, полученные при проведении исследований в разных лабораториях. Статистический анализ показал, что существует сложная, но устойчивая взаимосвязь между количеством введенных в реинфузию CD34⁺ клеток и скоростью восстановления числа тромбоцитов после применения высоких доз препаратов химиотерапии. Минимальное количество $> 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг приводит к достаточному восстановлению гематологических показателей и рекомендовано на основании опубликованных данных. Количество CD34⁺ клеток, превосходящее указанное значение,

Старая редакция	Новая редакция
сопровождается более быстрой нормализацией; если количество клеток не достигает данной концентрации, восстановление показателей крови происходит медленнее.	сопровождается более быстрой нормализацией; если количество клеток не достигает данной концентрации, восстановление показателей крови происходит медленнее.
<u>Особые указания для здоровых доноров, проходящих процедуру мобилизации КПК ПК</u>	<u>Особые указания для здоровых доноров, проходящих процедуру мобилизации КПК ПК</u>
Мобилизация КПК ПК не имеет клинических преимуществ для здоровых доноров и должна рассматриваться только в целях проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток.	Мобилизация КПК ПК не имеет клинических преимуществ для здоровых доноров и должна рассматриваться только в целях проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток.
Возможность мобилизации КПК ПК должна рассматриваться только у доноров, соответствующих клиническим и лабораторным критериям отбора для донорства стволовых клеток, уделяя особое внимание гематологическим показателям и наличию инфекционных заболеваний.	Возможность мобилизации КПК ПК должна рассматриваться только у доноров, соответствующих клиническим и лабораторным критериям отбора для донорства стволовых клеток, уделяя особое внимание гематологическим показателям и наличию инфекционных заболеваний.

Старая редакция	Новая редакция
Безопасность и эффективность применения филграстима не оценивались у здоровых доноров в возрасте < 16 лет и > 60 лет. Сообщалось об очень частых случаях развития тромбоцитопении у здоровых доноров. Необходимо строго контролировать количество тромбоцитов. Транзиторная тромбоцитопения (со снижением количества тромбоцитов < 100 x 10⁹/л) после введения филграстима и лейкофереза отмечалась у 35 % доноров. Из них два случая снижения количества тромбоцитов < 50 x 10⁹/л, как было зафиксировано, были связаны с процедурой лейкофереза. При необходимости выполнения нескольких процедур лейкофереза следует уделять особое внимание донорам, у которых количество тромбоцитов составляет < 100 x 10⁹/л до лейкофереза; процедура афереза не выполняется, если количество тромбоцитов составляет < 75 x 10⁹/л.	Безопасность и эффективность применения филграстима не оценивались у здоровых доноров в возрасте < 16 лет и > 60 лет. Сообщалось об очень частых случаях развития тромбоцитопении у здоровых доноров. Необходимо строго контролировать количество тромбоцитов. Транзиторная тромбоцитопения (со снижением количества тромбоцитов < 100 x 10⁹/л) после введения филграстима и лейкофереза отмечалась у 35 % доноров. Из них два случая снижения количества тромбоцитов < 50 x 10⁹/л, как было зафиксировано, были связаны с процедурой лейкофереза. При необходимости выполнения нескольких процедур лейкофереза следует уделять особое внимание донорам, у которых количество тромбоцитов составляет < 100 x 10⁹/л до лейкофереза; процедура афереза не выполняется, если количество тромбоцитов составляет < 75 x 10⁹/л.

Старая редакция	Новая редакция
Кроме того, лейкофerez не должен выполняться донорам, получающим антикоагулянтную терапию или страдающим известными нарушениями гемостаза. Следует отменить или снизить применяемую дозу препарата Зарсио[®], если количество лейкоцитов увеличивается $> 70 \times 10^9/\text{л}$. Доноры, получающие Г-КСФ с целью мобилизации КПК ПК, должны наблюдаться до нормализации гематологических показателей. <u>Особые указания для реципиентов аллогенных КПК ПК, полученных с помощью препарата Зарсио[®]</u> Современные данные свидетельствуют о том, что иммунологические взаимодействия между аллогенным трансплантатом КПК ПК и реципиентом могут ассоциироваться с повышением риска острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» по	Кроме того, лейкофerez не должен выполняться донорам, получающим антикоагулянтную терапию или страдающим известными нарушениями гемостаза. Следует отменить или снизить применяемую дозу препарата Зарсио[®], если количество лейкоцитов увеличивается $> 70 \times 10^9/\text{л}$. Доноры, получающие Г-КСФ с целью мобилизации КПК ПК, должны наблюдаться до нормализации гематологических показателей. <u>Особые указания для реципиентов аллогенных КПК ПК, полученных с помощью препарата Зарсио[®]</u> Современные данные свидетельствуют о том, что иммунологические взаимодействия между аллогенным трансплантатом КПК ПК и реципиентом могут ассоциироваться с повышением риска острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» по

Старая редакция	Новая редакция
сравнению с трансплантацией костного мозга.	сравнению с трансплантацией костного мозга.
<u>Особые указания для пациентов с ТХН</u>	<u>Особые указания для пациентов с ТХН</u>
Препарат Зарсио® не должен применяться у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией, у которых отмечается развитие лейкоза либо признаков лейкозной трансформации.	Препарат Зарсио® не должен применяться у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией, у которых отмечается развитие лейкоза либо признаков лейкозной трансформации.
<i>Мониторинг показателей периферической крови</i>	<i>Мониторинг показателей периферической крови</i>
Возможно развитие других изменений клеточного состава крови, в том числе анемии и транзиторного повышения миелоидных клеток-предшественников, которые требуют тщательного контроля.	Возможно развитие других изменений клеточного состава крови, в том числе анемии и транзиторного повышения миелоидных клеток-предшественников, которые требуют тщательного контроля.
<u>Трансформация в лейкоз или миелодиспластический синдром</u>	<u>Трансформация в лейкоз или миелодиспластический синдром</u>
Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с ТХН, что обусловлено необходимостью дифференцировать данное состояние от других нарушений кроветворения,	Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с ТХН, что обусловлено необходимостью дифференцировать данное состояние от других нарушений кроветворения,

Старая редакция	Новая редакция
в частности, апластической анемии, миелодисплазии и миелолейкоза. Перед началом терапии необходимо выполнить развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, оценку морфологических характеристик костного мозга и кариотип. У небольшого числа (приблизительно 3 %) пациентов с ТХН, получавших филграстим, наблюдался миелодиспластический синдром (МДС) или лейкоз. Эти данные были получены у пациентов с врожденной нейтропенией. МДС и лейкозы являются естественным осложнением данного патологического состояния, и их связь с применением филграстима неясна. Примерно у 12 % пациентов, у которых отмечались нормальные результаты цитогенетического исследования на момент исходной оценки, в последствии при рутинном	в частности, апластической анемии, миелодисплазии и миелолейкоза. Перед началом терапии необходимо выполнить развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов, оценку морфологических характеристик костного мозга и кариотип. У небольшого числа (приблизительно 3 %) пациентов с ТХН, получавших филграстим, наблюдался миелодиспластический синдром (МДС) или лейкоз. Эти данные были получены у пациентов с врожденной нейтропенией. МДС и лейкозы являются естественным осложнением данного патологического состояния, и их связь с применением филграстима неясна. Примерно у 12 % пациентов, у которых отмечались нормальные результаты цитогенетического исследования на момент исходной оценки, в последствии при рутинном

Старая редакция	Новая редакция
контрольном исследовании были выявлены патологические изменения, в частности, моносомия по седьмой хромосоме. Если у пациента с ТХН проявляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить соотношение польза-риск от продолжения терапии препаратом Зарсио®, прием препарата следует отменить в случае развития МДС или лейкоза. В настоящее время неизвестно, предрасполагает ли длительная терапия пациентов с ТХН к развитию цитогенетических патологических изменений, МДС или лейкозной трансформации. Рекомендуются регулярное выполнение морфологических и цитогенетических исследований костного мозга у данных пациентов (приблизительно каждые 12 месяцев). <u>Прочие особые указания</u>	контрольном исследовании были выявлены патологические изменения, в частности, моносомия по седьмой хромосоме. Если у пациента с ТХН проявляются цитогенетические нарушения, необходимо тщательно оценить соотношение польза-риск от продолжения терапии препаратом Зарсио®, прием препарата следует отменить в случае развития МДС или лейкоза. В настоящее время неизвестно, предрасполагает ли длительная терапия пациентов с ТХН к развитию цитогенетических патологических изменений, МДС или лейкозной трансформации. Рекомендуются регулярное выполнение морфологических и цитогенетических исследований костного мозга у данных пациентов (приблизительно каждые 12 месяцев). <u>Прочие особые указания</u>

Старая редакция	Новая редакция
Необходимо исключить причины транзиторной нейтропении, в частности, вирусные инфекции. Часто отмечается гематурия, у небольшого количества пациентов – протеинурия. Для контроля указанных нарушений необходимы регулярные анализы мочи. Безопасность и эффективность применения препарата у новорожденных и пациентов с аутоиммунной нейтропенией не установлены. <u>Особые указания для пациентов с ВИЧ-инфекцией</u> <u>Мониторинг показателей периферической крови</u> Необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), особенно в течение первых нескольких недель терапии препаратом Зарсио®. У ряда пациентов может отмечаться очень быстрый ответ со значительным повышением числа нейтрофилов после введения первой дозы	Необходимо исключить причины транзиторной нейтропении, в частности, вирусные инфекции. Часто отмечается гематурия, у небольшого количества пациентов – протеинурия. Для контроля указанных нарушений необходимы регулярные анализы мочи. Безопасность и эффективность применения препарата у новорожденных и пациентов с аутоиммунной нейтропенией не установлены. <u>Особые указания для пациентов с ВИЧ-инфекцией</u> <u>Мониторинг показателей периферической крови</u> Необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), особенно в течение первых нескольких недель терапии препаратом Зарсио®. У ряда пациентов может отмечаться очень быстрый ответ со значительным повышением числа нейтрофилов после введения первой дозы

Старая редакция	Новая редакция
препарата Зарсио®. Рекомендуется ежедневная оценка АЧН в течение первых 2-3 дней терапии препаратом Зарсио®. Затем оценку АЧН рекомендуется проводить не менее 2 раз в неделю – в течение первых 2 недель, и 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели – в процессе поддерживающей терапии. В процессе интермиттирующей терапии препаратом Зарсио® в дозе 30 млн. ЕД/день (300 мкг/сутки) могут регистрироваться широкие колебания значений АЧН в отдельных временных точках. Для определения минимального значения АЧН у пациента рекомендуется забор образцов крови для измерения АЧН непосредственно перед введением каждой запланированной дозы препарата Зарсио®. <i>Риски, ассоциированные с повышением дозы миелосупрессивной терапии</i>	препарата Зарсио®. Рекомендуется ежедневная оценка АЧН в течение первых 2-3 дней терапии препаратом Зарсио®. Затем оценку АЧН рекомендуется проводить не менее 2 раз в неделю – в течение первых 2 недель, и 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели – в процессе поддерживающей терапии. В процессе интермиттирующей терапии препаратом Зарсио® в дозе 30 млн. ЕД/день (300 мкг/сутки) могут регистрироваться широкие колебания значений АЧН в отдельных временных точках. Для определения минимального значения АЧН у пациента рекомендуется забор образцов крови для измерения АЧН непосредственно перед введением каждой запланированной дозы препарата Зарсио®. <i>Риски, ассоциированные с повышением дозы миелосупрессивной терапии</i>

Старая редакция	Новая редакция
Монотерапия препаратом Зарсио® не устраняет риска развития тромбоцитопении и анемии, обусловленных применением миелосупрессивной терапии. В результате потенциального использования более высоких доз или большего количества данных препаратов на фоне терапии препаратом Зарсио® пациенты могут характеризоваться более высоким риском развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярный контроль показателей крови (см. выше). <i>Инфекции и злокачественные новообразования, вызывающие миелосупрессию</i> Нейтропения может быть обусловлена инфильтрацией костного мозга при оппортунистических инфекциях, например, комплексом <i>Mycobacterium avium</i>, или злокачественными новообразованиями, например, при	Монотерапия препаратом Зарсио® не устраняет риска развития тромбоцитопении и анемии, обусловленных применением миелосупрессивной терапии. В результате потенциального использования более высоких доз или большего количества данных препаратов на фоне терапии препаратом Зарсио® пациенты могут характеризоваться более высоким риском развития тромбоцитопении и анемии. Рекомендуется регулярный контроль показателей крови (см. выше). <i>Инфекции и злокачественные новообразования, вызывающие миелосупрессию</i> Нейтропения может быть обусловлена инфильтрацией костного мозга при оппортунистических инфекциях, например, комплексом <i>Mycobacterium avium</i>, или злокачественными новообразованиями, например, при

Старая редакция	Новая редакция
лимфомах. У пациентов с известной инфильтрацией костного мозга, обусловленной инфекционным процессом или злокачественным новообразованием, необходимо рассмотреть вопрос о проведении соответствующей терапии основного заболевания, помимо введения препарата Зарсио® с целью лечения нейтропении. Влияние препарата Зарсио® на выраженность нейтропении, обусловленной инфильтрацией костного мозга вследствие инфекции или злокачественного новообразования, не установлено. <i>Вспомогательные вещества</i> Препарат Зарсио® содержит сорбитол. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять данный лекарственный препарат.	лимфомах. У пациентов с известной инфильтрацией костного мозга, обусловленной инфекционным процессом или злокачественным новообразованием, необходимо рассмотреть вопрос о проведении соответствующей терапии основного заболевания, помимо введения препарата Зарсио® с целью лечения нейтропении. Влияние препарата Зарсио® на выраженность нейтропении, обусловленной инфильтрацией костного мозга вследствие инфекции или злокачественного новообразования, не установлено. <i>Вспомогательные вещества</i> Препарат Зарсио® содержит сорбитол. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять данный лекарственный препарат. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, таким

Старая редакция	Новая редакция
	образом, фактически не содержит натрия.
Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Примечание: Возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 72 часов. По истечении 72 часов препарат использовать не рекомендуется, и он должен быть утилизирован.	Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Примечание: Возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25 °С) в течение 8 дней. По истечении 8 дней препарат использовать не рекомендуется, и он должен быть утилизирован.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
АО «Сандоз»

Припорова А.А.

