

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зарсио, 30 млн. ЕД/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

Зарсио, 48 млн. ЕД/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: филграстим*.

Для Зарсио, 30 млн. ЕД/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения:

Каждый шприц (номинальный объем 0,5 мл) содержит 30 млн. ЕД (0,300 мг) филграстима.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрий (см. раздел 4.4.).

Для Зарсио, 48 млн. ЕД/0,5 мл, раствор для внутривенного и подкожного введения:

Каждый шприц (номинальный объем 0,5 мл) содержит 48 млн. ЕД (0,480 мг) филграстима.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрий (см. раздел 4.4.).

*Филграстим – рекомбинантный метионилированный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Филграстим получают из клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Раствор для внутривенного и подкожного введения.

От бесцветного до слегка желтоватого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Зарсио показан к применению у взрослых и детей.

- нейтропения, фебрильная нейтропения у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома), с целью снижения длительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении;
- нейтропения у пациентов, получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга, с повышенным риском развития продолжительной и тяжелой нейтропении, с целью снижения длительности нейтропении;

- мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК);
- мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК;
- тяжелая врожденная, циклическая или идиопатическая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов ((АЧН) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе с целью увеличения числа нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений;
- стойкая нейтропения ((АЧН) $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции, с целью снижения риска бактериальных инфекций при невозможности использования других способов коррекции нейтропении.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 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).

Режим дозирования

Цитотоксическая химиотерапия

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 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 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.

Пациенты, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного

мозга

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 титруется в соответствии с ответом нейтрофилов следующим образом.

Таблица 1. Подбор дозы препарата Зарсио в ответ на достижение надира

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
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.	

Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови (КПГ ПК) у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)

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 лейкофереза: одной или двух процедур лейкофереза в 5-й и 6-й дни обычно достаточно. В других условиях может потребоваться проведение дополнительных процедур лейкофереза. Терапию препаратом Зарсио необходимо продолжать до последней процедуры лейкофереза.

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 лейкофереза. В других ситуациях рекомендуется проведение дополнительных процедур лейкофереза.

Мобилизация КПГ ПК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК

Для мобилизации КПГ ПК у здоровых доноров препарат Зарсио должен вводиться в дозе 1,0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут в течение 4–5 последовательных дней. Лейкаферез должен быть начат на пятый день продолжаться до шестого дня, при необходимости, до забора $4 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ клеток/кг массы тела реципиента.

Пациенты с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией

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.

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 в дозах ≤ 24 мкг/кг/сут. Безопасность длительной терапии препаратом Зарсио в дозах выше 24 мкг/кг/сут у пациентов с ТХН не установлена.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

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 ($\text{АЧН} > 2,0 \times 10^9/\text{л}$). В клинических исследованиях у > 90 % пациентов отмечался ответ при применении препарата в указанных дозах, что позволяло корректировать нейтропению в течение 2 дней (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 препарата, составившей 3 раза в неделю. Длительная терапия может потребоваться для поддержания значений на уровне $\text{АЧН} > 2,0 \times 10^9/\text{л}$.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

В исследованиях филграстима у пациентов с тяжелым нарушением 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.

Дети

Дети с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) и злокачественными опухолями

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 с ТХН, не зафиксировано. Результаты клинических исследований филграстима у детей 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.

Способ применения

Цитотоксическая химиотерапия

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 может укорачивать длительность его эффекта. Клиническая значимость этих данных применительно к многократному введению препарата неясна. Выбор способа введения препарата зависит от индивидуальных клинических обстоятельств.

Пациенты, получающие миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга

Препарат Зарсио может вводиться посредством внутривенной инфузии длительностью 30 мин или 24 ч либо посредством длительной подкожной инфузии в течение 24 ч. Препарат Зарсио необходимо развести 20 мл 5 % раствора декстрозы (см. «Особые инструкции по применению и обращению»).

Мобилизация клеток-предшественников гемопоэза периферической крови (КПГ ПК) у пациентов, получающих миелосупрессивную или миелоаблативную терапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)

Применение препарата Зарсио для мобилизации КПГ 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 КПГ ПК после миелосупрессивной химиотерапии: препарат Зарсио должен вводиться посредством подкожной инъекции.

Мобилизация КПГ ПК у здоровых доноров перед аллогенной трансплантацией ГСК

Препарат Зарсио должен вводиться посредством подкожной инъекции.

Пациенты с тяжелой врожденной, циклической или идиопатической нейтропенией

Врожденная, идиопатическая или циклическая нейтропения: препарат Зарсио должен вводиться подкожно.

Пациенты с ВИЧ-инфекцией

Коррекция нейтропении или поддержание числа нейтрофилов на нормальном уровне: препарат Зарсио должен вводиться посредством подкожных инъекций.

Особые инструкции по применению и обращению, инструкции по введению инъекций см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к филграстиму, пэгфилграстиму или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания и меры предосторожности для всех показаний

Гиперчувствительность

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.

Нежелательные реакции со стороны легких

При применении Г-КСФ регистрировались нежелательные эффекты со стороны легких, в 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.

Гломерулонефрит

Случаи гломерулонефрита отмечались у пациентов, получавших филграстим и пэгфилграстим. Обычно гломерулонефрит разрешался после снижения дозы или отмены терапии филграстимом и пэгфилграстимом. Рекомендуются мониторинг показателей мочи.

Синдром повышенной проницаемости капилляров

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 4.8.).

Спленомегалия и разрыв селезенки

У пациентов и здоровых доноров после введения препарата Зарсио отмечались случаи обычно бессимптомной спленомегалии и разрыва селезенки. В ряде случаев 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.

Рост злокачественных клеток

Г-КСФ способен стимулировать рост миелоидных клеток *in vitro*, аналогичные эффекты могут отмечаться в отношении ряда немиелоидных клеток *in vitro*.

Миелодиспластический синдром или хронический миелолейкоз

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.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

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 *de novo*, у пациентов с ОМЛ в возрасте < 55 лет с благоприятной цитогенетикой [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)] не установлены.

Тромбоцитопения

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 x 10⁹/л).

Лейкоцитоз

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 x 10⁹/л. При этом не регистрировали нежелательных эффектов, которые 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 x 10⁹/л после ожидаемого периода минимального их снижения, необходимо немедленно отменить терапию препаратом Зарсио. При применении с целью мобилизации КПП ПК необходимо отменить терапию препаратом Зарсио либо снизить его дозу при повышении количества лейкоцитов до > 70 x 10⁹/л.

Иммуногенность

При применении всех терапевтических белков имеется риск иммуногенности. Частота продукции антител к филграстиму обычно низкая. Продукция связывающих антител ожидается при применении всех биологических препаратов; однако данный феномен не ассоциировался с нейтрализующей активностью.

Аортит

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 4.8.).

Особые указания и меры предосторожности, ассоциированные с сопутствующей патологией

Особые указания при гетерозиготной форме гемоглобинопатии S и серповидноклеточной анемии

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.

Остеопороз

Пациентам с остеопорозом, получающим длительную терапию препаратом Зарсио в течение более 6 месяцев, может быть показан мониторинг минеральной плотности костной ткани.

Особые указания для пациентов со злокачественными новообразованиями

Препарат Зарсио не должен применяться с целью повышения дозы цитотоксической химиотерапии по сравнению с установленными режимами дозирования.

Риски, ассоциированные с повышением дозы химиотерапии

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).

Влияние химиотерапии на эритроциты и тромбоциты

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 КППГ ПК снижает глубину и длительность тромбоцитопении после миелоаблативной химиотерапии.

Миелодиспластический синдром и острый миелолейкоз при применении у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы и легкого

В пострегистрационном наблюдательном исследовании была выявлена связь между развитием миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза с применением пэгфилграстима, 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 филграстима и развитием МДС и ОМЛ выявлено не было. Тем не менее следует осуществлять тщательный мониторинг за пациентами со злокачественными новообразованиями молочной железы и легкого на предмет наличия признаков и симптомов МДС и ОМЛ.

Прочие особые указания

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 предшественников 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 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 4.8. и 5.1.). Повышение гематопоетической активности костного мозга в ответ на терапию факторами роста ассоциировалось с транзиторными патологическими изменениями при остеосцинтиграфии. Это необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов данного лучевого исследования.

Особые указания для пациентов, которым проводится мобилизация КПП ПК

Мобилизация

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.

Предшествующее лечение цитотоксическими средствами

У пациентов, которым ранее проводилась интенсивная миелосупрессивная терапия, на фоне применения препарата Зарсио для мобилизации КПП ПК может не происходить увеличения числа КПП 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 мелфалана, карбоплатина или кармустина с филграстимом эффективно при мобилизации КПП ПК.

Если планируется трансплантация КПП 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.

Оценка количества КПП ПК

При оценке числа КПП ПК, мобилизованных у пациентов на фоне применения препарата Зарсио, особое внимание следует уделить 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, сопровождается более быстрой нормализацией; если количество клеток не достигает данной концентрации, восстановление показателей крови происходит медленнее.

Особые указания для здоровых доноров, проходящих процедуру мобилизации КПП ПК

Мобилизация КПП ПК не имеет клинических преимуществ для здоровых доноров и должна рассматриваться только в целях проведения аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Возможность мобилизации КПП 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.

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 $< 100 \times 10^9/\text{л}$) после введения филграстима и лейкафереза отмечалась у 35 % доноров. Из них два случая снижения количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, как было зафиксировано, были связаны с процедурой лейкафереза. При необходимости выполнения нескольких процедур лейкафереза следует уделять особое внимание донорам, у которых количество тромбоцитов составляет $< 100 \times 10^9/\text{л}$ до лейкафереза; процедура афереза не выполняется, если количество тромбоцитов составляет $< 75 \times 10^9/\text{л}$.

Кроме того, лейкаферез не должен выполняться донорам, получающим антикоагулянтную терапию или с 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 КПП ПК, должны наблюдаться до нормализации гематологических показателей.

Особые указания для реципиентов аллогенных КПП ПК, полученных с помощью препарата Зарсио

Современные данные свидетельствуют о том, что иммунологические взаимодействия между аллогенным трансплантатом КПП ПК и реципиентом могут ассоциироваться с повышением риска острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» по сравнению с трансплантацией костного мозга.

Особые указания для пациентов с ТХН

Препарат Зарсио не должен применяться у пациентов с тяжелой врожденной нейтропенией, у которых отмечается развитие лейкоза либо признаков лейкозной трансформации.

Мониторинг показателей периферической крови

Возможно развитие других изменений клеточного состава крови, в том числе анемии и транзиторного повышения миелоидных клеток-предшественников, которые требуют тщательного контроля.

Трансформация в лейкоз или миелодиспластический синдром

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении препарата у пациентов с ТХН, что обусловлено необходимостью дифференцировать данное состояние от других нарушений кроветворения, 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 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).

Прочие особые указания

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.

Особые указания для пациентов с ВИЧ-инфекцией

Мониторинг показателей периферической крови

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 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.

Риски, ассоциированные с повышением дозы миелосупрессивной терапии

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).

Инфекции и злокачественные новообразования, вызывающие миелосупрессию

Нейтропения может быть обусловлена инфильтрацией костного мозга при оппортунистических инфекциях, например, комплексом *Mycobacterium avium*, или злокачественными новообразованиями, например, при 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 нейтропии. Влияние препарата Зарсио на выраженность нейтропии, обусловленной инфильтрацией костного мозга вследствие инфекции или злокачественного новообразования, не установлено.

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Данный лекарственный препарат содержит 25 мг сорбитола в каждом шприце (номинальный объем 0,5 мл) для 30 млн. ЕД/0,5 мл и 48 млн. ЕД/0,5 мл. В отсутствие абсолютной необходимости данный лекарственный препарат нельзя давать пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы (ННФ).

Диагноз ННФ может быть еще не выставлен младенцам и маленьким детям (младше 2 лет). Лекарственные препараты, содержащие фруктозу, вводимые внутривенно, могут угрожать жизни и должны быть противопоказаны к применению у данной группы, если только не имеет место непреодолимая клиническая необходимость и отсутствуют альтернативные лекарственные препараты.

Перед введением данного лекарственного препарата у каждого пациента необходимо собрать детальный анамнез относительно симптомов ННФ.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Безопасность и эффективность введения филграстима в один и тот же день с миелосупрессивной цитотоксической химиотерапией подробно не изучены. Ввиду чувствительности быстроделющихся миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии не рекомендуется вводить препарат Зарсио в период, начинающийся за 24 ч до химиотерапии и заканчивающийся через 24 ч после нее. Предварительные результаты применения филграстима в комбинации с 5-фторурацилом у небольшой группы пациентов показывают, что в этом случае тяжесть нейтропии может увеличиваться.

Возможное взаимодействие других гемopoэтических факторов роста и цитокинов в клинических исследованиях не изучено.

Поскольку препараты лития стимулируют высвобождение нейтрофилов, они, вероятно, способны потенцировать эффект препарата Зарсио. Хотя данное взаимодействие формально не исследовалось, отсутствуют доказательства того, что оно может быть неблагоприятным.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении филграстима у беременных ограничены или отсутствуют.

В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность филграстима. У кроликов отмечалось повышение частоты случаев потери эмбриона при применении филграстима в дозах, обеспечивающих значение экспозиции, во много раз превышавших таковые, создающиеся при клиническом применении, и вызывавших проявления токсичности у самок. В литературе имеются данные о возможности трансплацентарного проникновения филграстима у беременных. Применение филграстима при беременности не рекомендуется.

Лактация

Нет сведений о способности филграстима или его метаболитов экскретироваться в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Необходимо прекратить грудное вскармливание либо прекратить терапию филграстимом на основании оценки потенциальной пользы грудного вскармливания для ребенка и потенциальной пользы терапии для матери.

Фертильность

Филграстим не оказывал влияния на репродуктивный потенциал и фертильность самцов и самок крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты препарата Зарсио (головокружение, утомляемость), в период лечения пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые могут отмечаться в процессе терапии филграстимом, являются: анафилактическая реакция, серьезные нежелательные явления со стороны легких, в том числе интерстициальная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром повышенной проницаемости капилляров, тяжелая спленомегалия или разрыв селезенки, трансформация в миелодиспластический синдром или лейкоз у пациентов с ТХН, реакция «трансплантат против хозяина» у пациентов, получающих аллогенную трансплантацию костного мозга или трансплантацию клеток-предшественников гемопоэза периферической крови, и серповидноклеточный криз у пациентов с серповидноклеточной анемией.

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными явлениями являются: пирексия, скелетно-мышечная боль, которая включает боли в костях, боли в спине, артралгию, миалгию, боли в

конечностях, скелетно-мышечную боль в грудной клетке, (боль в шее, анемия, рвота и тошнота)

В клинических исследованиях у пациентов со злокачественными новообразованиями скелетно-мышечная боль имела легкую или среднюю степень тяжести у 10 % пациентов, и была тяжелой у 3 % пациентов.

Табличное резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Перечисленные нежелательные реакции зарегистрированы в рамках клинических исследований и фигурировали в спонтанных сообщениях. В рамках каждой категории частоты встречаемости нежелательные явления перечислены в порядке убывания степени серьезности.

Класс систем органов MedDRA	Нежелательные реакции			
	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)
Инфекции и инвазии		Сепсис, бронхит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения, анемия ^c	Спленомегалия ^a , снижение уровня гемоглобина ^c	Лейкоцитоз ^a	Разрыв селезенки ^a , серповидно-клеточный криз, экстрамедуллярный гемопоэз
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность, гиперчувствительность к препарату ^a , реакция «трансплантат против хозяина» ^b	Анафилактическая реакция
Нарушения		Снижение	Гиперурикемия	Снижение

метаболизма и питания		аппетита ^с , повышение активности лактатдегидрогеназы в крови		концентрации глюкозы в крови, псевдоподагра ^а , (пирофосфатный хондрокальциноз), нарушения баланса жидкости
Психические нарушения		Бессонница		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ^а	Головокружение, гипестезия, парестезия		
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия, гипотензия	Веноокклюзионная болезнь ^д	Синдром повышенной проницаемости капилляров ^а , аортит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кровохарканье, одышка, кашель ^а , боль в ротоглотке ^{а,с} , носовое кровотечение	Острый респираторный дистресс-синдром ^а , дыхательная недостаточность ^а , отек легких ^а , легочное кровотечение, интерстициальная болезнь легких ^а , инфильтрация легкого ^а , гипоксия	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея ^{а,с} , рвота ^{а,с} , тошнота ^а	Боли в полости рта, запор ^с		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Гепатомегалия, повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы	
Нарушения со	Алопеция ^а	Кожные	Кожные	Кожный

стороны кожи и подкожных тканей		высыпания ^а , эритема	высыпания макулопапулезные	васкулит ^а синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Скелетно-мышечная боль ^с	Мышечные спазмы	Остеопороз	Снижение минеральной плотности кости, обострение ревматоидного артрита
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия, гематурия	Протеинурия	Гломерулонефрит, патологические изменения состава мочи
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость ^а , воспаление слизистых ^а , пирексия	Боли в грудной клетке ^а , боль ^а , астения ^а , недомогание ^с , периферические отеки ^с	Реакции в месте введения	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		Трансфузионная реакция ^с		

^а см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»;

^б отмечались случаи реакции «трансплантат против хозяина» и случаи с летальным исходом у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга;

^с в том числе боли в костях, боли в спине, артралгия, миалгия, боли в конечности, скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная боль в грудной клетке, боль в шее;

^д данные случаи отмечались в процессе пострегистрационного применения препарата у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга или мобилизацию КПК ПК;

^е нежелательные явления, наблюдавшиеся с более высокой частотой у пациентов, получавших филграстим, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, и ассоциировавшиеся с остаточными явлениями злокачественного новообразования или эффектами цитотоксической химиотерапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гиперчувствительность

Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, кожные высыпания, крапивница, ангионевротический отек, одышка и гипотензия, отмечались в начальном или последующем периоде терапии в клинических исследованиях и пострегистрационном опыте применения. В целом, данные случаи чаще регистрировались после внутривенного введения препарата. В некоторых случаях симптомы рецидивировали при повторном введении препарата, что свидетельствует о причинно-следственной связи. Необходима полная отмена терапии филграстима без последующего возобновления его применения у пациентов, у которых отмечались серьезные аллергические реакции.

Нежелательные явления со стороны легких

В клинических исследованиях и в пострегистрационном опыте применения отмечались нежелательные явления со стороны легких, в том числе интерстициальная болезнь легких, отек легких и инфильтраты легкого, которые в некоторых случаях приводили к дыхательной недостаточности или острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.4.).

Спленомегалия и разрыв селезенки

После введения филграстима регистрировались случаи спленомегалии и разрыва селезенки. В некоторых случаях разрыв селезенки приводил к летальному исходу (см. раздел 4.4.).

Синдром повышенной проницаемости капилляров

При применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора отмечались случаи синдрома повышенной проницаемости капилляров. Данное осложнение обычно регистрировалось у пациентов с распространенными злокачественными опухолями, сепсисом, получавших большое количество химиопрепаратов или аферез (см. раздел 4.4.).

Кожный васкулит

У пациентов, получавших филграстим, регистрировались случаи кожного васкулита. Механизм данного васкулита у пациентов, получающих филграстим, неизвестен. При длительной терапии кожный васкулит отмечался у 2 % пациентов с ТХН.

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз (повышение количества лейкоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$) отмечался у 41 % здоровых доноров, а транзиторная тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$) после терапии филграстимом и лейкофереза – у 35 % доноров (см. раздел 4.4.).

Синдром Свита

Случаи синдрома Свита (острого фебрильного нейтрофильного дерматоза) отмечались у пациентов, получавших филграстим.

Псевдоподагра (пирофосфатный хондрокальциноз)

Случаи псевдоподагры (пирофосфатного хондрокальциноза) отмечались у пациентов со злокачественными опухолями, получавших филграстим.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)

Отмечались случаи РТПХ и летальные исходы у пациентов, получавших Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга (см. разделы 4.4. и 5.1.).

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

Различий в безопасности или эффективности у пациентов в возрасте старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами (в возрасте > 18 лет), получавшими цитотоксическую химиотерапию, не отмечалось; при клиническом применении препарата также не зафиксировано различий ответа между пожилыми и более молодыми взрослыми пациентами. Данные для оценки применения филграстима у пациентов пожилого возраста по другим зарегистрированным показаниям недостаточны.

Дети

Частота, вид и тяжесть нежелательных реакций у детей и взрослых одинаковы.

Данные клинических исследований у детей свидетельствуют о том, что безопасность и эффективность филграстима у взрослых и детей, получающих цитотоксическую химиотерапию, аналогичны, что свидетельствует об отсутствии связанных с возрастом различий в параметрах фармакокинетики филграстима. Стабильно отмечавшимся нежелательным явлением была скелетно-мышечная боль, характеристика которой не отличалась от таковых во взрослой популяции. Для дальнейшей оценки применения филграстима у детей данных недостаточно.

Дети с ТХН

У детей с ТХН и получавших длительную терапию филграстимом, отмечались случаи снижения плотности костной ткани и остеопороза.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Последствия передозировки филграстимом не установлены. Прекращение применения препарата филграстим приводило к снижению числа циркулирующих нейтрофилов на 50 % через 1–2 дня после отмены терапии препаратом, которое возвращалось к норме через 1–7 дней.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммуностимуляторы; колониестимулирующие факторы.

Код АТХ: L03AA02

Зарсио является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Фармакодинамические эффекты

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) представляет собой гликопротеин, регулирующий продукцию и высвобождение функциональных нейтрофилов из костного мозга. Препарат Зарсио содержит рекомбинантный метионилированный человеческий Г-КСФ (филграстим), вызывающий значительное повышение числа нейтрофилов в периферической крови в течение 24 часов, сопровождающееся незначительным повышением количества моноцитов. У ряда пациентов с тяжелой хронической нейтропенией (ТХН) филграстим способен также индуцировать незначительное повышение количества циркулирующих эозинофилов и базофилов по сравнению с исходным уровнем; у некоторых из

этих пациентов эозинофилия или базофилия может присутствовать до начала терапии. Повышение количества нейтрофилов является дозозависимым при применении препарата в рекомендуемых дозах. Нейтрофилы, продуцирующиеся в ответ на введение филграстима, характеризуются нормальной или повышенной функциональной активностью, что было продемонстрировано в тестах хемотаксической и фагоцитарной функции. После окончания терапии филграстимом количество циркулирующих нейтрофилов снижается на 50 % в течение 1–2 дней и достигает нормального значения в течение 1–7 дней. Применение филграстима у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию, приводит к значительному снижению частоты, степени тяжести и продолжительности нейтропении и фебрильной нейтропении. Терапия филграстимом значительно снижает продолжительность фебрильной нейтропении, использование антибиотиков и частоту госпитализации после индукционной химиотерапии по поводу острого миелолейкоза или миелоаблативной терапии с последующей трансплантацией костного мозга. Частота повышения температуры тела и документированных инфекций не снижалась в обеих ситуациях. Продолжительность периода повышения температуры тела не снижалась у пациентов, получавших миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга. Применение филграстима как самостоятельно, так и после химиотерапии, мобилизует гемопоэтические клетки-предшественники в периферическую кровь. Возможен забор мобилизованных таким образом аутологичных гемопоэтических клеток-предшественников из периферической крови (КПГ ПК) с последующей инфузией их после завершения высокодозной цитотоксической терапии вместо или в дополнение к трансплантации костного мозга. Инфузия КПГ ПК ускоряет восстановление гемопоэза, снижает продолжительность периода риска развития геморрагических осложнений и необходимость переливания тромбоцитарной массы. У реципиентов аллогенных КПГ ПК, мобилизованных филграстимом, отмечалось значительно более быстрое гематологическое восстановление, приводившее к значительному сокращению времени до восстановления количества тромбоцитов без соответствующей поддерживающей терапии, по сравнению с аллогенной трансплантацией костного мозга. В проводимом в Европе ретроспективном исследовании оценивали использование Г-КСФ после аллогенной трансплантации костного мозга у пациентов с острыми лейкозами, в результате было зафиксировано повышение риска реакции «трансплантат против хозяина», летальности, связанной с трансплантацией (посттрансплантационная летальность), и общей летальности при применении Г-КСФ. В отдельном ретроспективном международном исследовании у пациентов с острыми и хроническими миелолейкозами не было продемонстрировано влияния подобной терапии на риск реакции «трансплантат против хозяина», посттрансплантационную летальность и общую летальность. Мета-анализ исследований при аллогенной трансплантации, в том числе девяти проспективных рандомизированных исследований, восьми ретроспективных исследований и одного исследования типа «случай-контроль», не выявил влияния данной терапии на риск острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» или ранней, связанной с терапией, летальности (Таблица 2).

Таблица 2. Относительный риск (95 % ДИ) реакции «трансплантат против хозяина» и посттрансплантационная летальность при использовании Г-КСФ после трансплантации костного мозга

Публикация	Период исследования	Номер	Острая реакция «трансплантат против хозяина» II-IV степени	Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»	Посттрансплантационная летальность
Мета-анализ	1986-	1198	1,08	1,02	0,70

(2003)	2001 ^a		(0,87; 1,33)	(0,82; 1,26)	(0,38; 1,31)
Европейское ретроспективное исследование (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международное ретроспективное исследование (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a В анализ включены исследования, в рамках которых производилась трансплантация костного мозга в течение данного периода; в ряде исследований применялся гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

^b В анализ включены пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга в течение данного периода.

Клиническая эффективность и безопасность

У здоровых доноров применение препарата в дозе 10 мкг/кг/сут (подкожно) в течение последовательных 4–5 дней обеспечивало возможность забора $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг массы тела реципиента у большинства доноров после двух процедур лейкафереза.

Применение филграстима у пациентов (детей или взрослых) с ТХН приводило к стойкому повышению абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови и снижению частоты инфекций и связанных с ними явлений. Применение филграстима у пациентов с ВИЧ-инфекцией поддерживало нормальное число нейтрофилов, что обеспечивало возможность проведения противовирусной и/или другой миелосупрессивной терапии в запланированных режимах дозирования. Данных о том, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией применение филграстима повышает репликацию ВИЧ, получено не было. Как и другие гемопоэтические факторы роста, Г-КСФ демонстрировал стимулирующее воздействие на клетки эндотелия человека *in vitro*.

Применение препарата Зарсио у пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами, получающих миелосупрессивную терапию с развитием нейтропении IV степени при введении препарата Зарсио подкожно в разовой дозе 5 мкг/кг/сутки время восстановления количества нейтрофилов составило $3,6 \pm 3,0$ (минимально 1 – максимально 18 дней).

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Объем распределения препарата в крови составляет приблизительно 150 мл/кг.

Элиминация

Клиренс филграстима после его подкожного и внутривенного введения, как было показано, описывается фармакокинетической моделью первого порядка. Период полувыведения филграстима из сыворотки крови составлял приблизительно 3,5 часа, скорость элиминации составляет приблизительно 0,6 мл/мин/кг. Длительная инфузия филграстима в течение до 28 дней у пациентов, находящихся в периоде восстановления после аутологичной трансплантации костного мозга, не приводила к кумуляции препарата и характеризовалась сравнимыми значениями периода полувыведения.

Линейность

Имеется положительная линейная корреляция между дозой и концентрацией филграстима в сыворотке крови как при внутривенном, так и подкожном введении. После подкожного введения

в рекомендуемых дозах концентрация препарата в сыворотке крови поддерживалась на уровне > 10 нг/мл в течение 8–16 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- глутаминовая кислота,
- сорбитол,
- полисорбат 80,
- натрия гидроксид,
- вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6. Вследствие фармацевтической несовместимости препарат Зарсио нельзя смешивать с раствором натрия хлорида 0,9 %.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Примечание: возможно однократное хранение препарата при комнатной температуре (не выше 25 °C) в течение 8 дней. По истечении 8 дней применение препарата не рекомендуется, и препарат должен быть утилизирован.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 0,5 мл препарата (30 млн. ЕД и 48 млн. ЕД) в одноразовом градуированном (с ценой деления 0,1 мл) шприце из прозрачного бесцветного боросиликатного стекла типа I (Евр. Ф.) вместимостью 1 мл, снабженном шток-поршнем из полипропилена или поликарбоната с бромбутилкаучуковым ограничителем хода поршня, покрытым фторполимером, и инъекционной иглой из нержавеющей стали 27 G × ½ с резиновым защитным колпачком и внешним колпачком из полипропилена (для предотвращения затупления иглы), а также специальным устройством защиты иглы после проведенной инъекции (для предупреждения травматизации вследствие укола иглой по неосторожности) или без такового.

Вторичная упаковка

По 1 шприцу в блистер.

По 1 или 5 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон пачки картонной допускается наличие прозрачных наклеек.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.

Особые инструкции по применению и обращению

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.

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 пластиков, в том числе поливинилхлоридом, полиолефином (сополимером полипропилена и полиэтилена) и полипропиленом.

Инструкции по введению инъекции

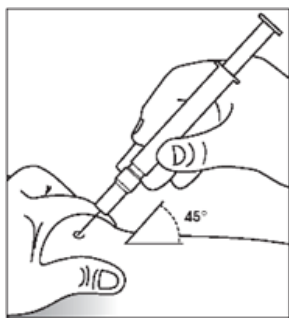
В этом разделе содержится информация о том, как сделать инъекцию препарата Зарсио. Шприц с препаратом Зарсио может предоставляться со специальным устройством защиты иглы или без него.

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 Зарсио.

Предварительно наполненный шприц без специального устройства защиты иглы

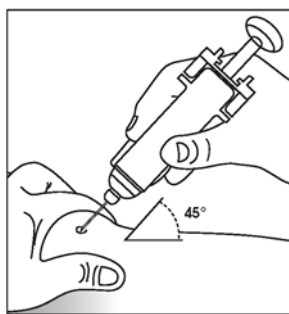
6. Удерживая кожу зажатой, медленно и равномерно нажимайте на поршень.



7. После введения жидкости извлеките иглу и отпустите кожу.
8. Поместите использованный шприц в контейнер для утилизации. Каждый шприц может использоваться только для одной инъекции.

Предварительно наполненный шприц со специальным устройством защиты иглы

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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д.

Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008577)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Зарсио доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.