

## Частина VI: Резюме Плану управління ризиками<sup>1</sup>

### Резюме Плану управління ризиками для ТЕВАГРАСТИМ\* (ФІЛГРАСТИМ)

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для ТЕВАГРАСТИМ\* (надалі – Філграстим). ПУР описує важливі ризики філграстиму та заходи з їх мінімізації, а також шляхи отримання більшої кількості інформації про ризики і невизначені питання (відсутньої інформації) щодо лікарського засобу.

Коротка характеристика лікарського засобу (SmPC)\*\* та листок-вкладка\*\*, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗ)\*\* Філограстим надає важливу інформацію медичним працівникам і пацієнтам стосовно того, як необхідно застосовувати Філграстим.

Це резюме ПУР для філграстиму слід читати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку та його короткий опис написаний простою мовою, що є частиною Європейського публічного експертного звіту (EPAR).

Важливі нові проблеми з безпеки або зміни до наявних будуть включені при оновленні ПУР для Філграстиму.

### I. Лікарський засіб і показання для його застосування

ТЕВАГРАСТИМ призначений для продукування білих кров'яних тілець у наступних ситуаціях:

- скорочення тривалості нейтропенії (низький рівень нейтрофілів, тип білих кров'яних клітин) і зменшення частоти фебрильної нейтропенії (нейтропенія з лихоманкою) у пацієнтів, які отримують хіміотерапію (протиракове лікування), яке є цитотоксичним (вбиває клітини) приводу злоякісних захворювань (за винятком хронічного мієлолейкозу і мієлодиспластичного синдрому);
- зменшити тривалість нейтропенії у пацієнтів, які перебувають на лікуванні з метою знищення клітин кісткового мозку перед трансплантацією кісткового мозку (наприклад, у деяких хворих на лейкемію), якщо у них є ризик розвитку тривалої, важкої нейтропенії;
- підвищити рівень нейтрофілів та зменшити ризик зараження у пацієнтів з нейтропенією, які мали в анамнезі важкі, повторні інфекції;
- для лікування стійкої нейтропенії у пацієнтів з розгорнутою стадією розвитку вірусу імунодефіциту (ВІЛ), щоб зменшити ризик бактеріальних інфекцій, коли інші методи лікування неефективні.

Він також може застосовуватися у пацієнтів, які збираються стати донорами стовбурових клітин крові для трансплантації, щоб допомогти звільнити ці клітини з кісткового мозку.

<sup>1</sup> Дана частина надається у вигляді *адаптованого перекладу* з урахуванням вимог чинного законодавства України та торгової назви препарату філграстиму, зареєстрованого в Україні.

Препарат містить діючу речовину філграстим та застосовується у вигляді ін'єкції або інфузії.

Додаткову інформацію про оцінку користі Tevagrastim можна знайти в EPAR Ratiograstim / Tevagrastim, включаючи його резюме, складене простою мовою та доступне на веб-сайті ЕМА, на веб-сторінках препарату: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ratiograstim>  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevagrastim>

## **II. Ризики, асоційовані із цим препаратом і заходи для мінімізації або подальшої характеристики цих ризиків**

Нижче наведено важливі ризики Філграстиму, а також заходи для їх мінімізації і запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть бути наступними:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування препарату, викладені в листку-вкладці\*\* та короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC)\*\*, в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗ)\*\* і призначені для пацієнтів та медичних спеціалістів;
- Важливі рекомендації на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обирається для забезпечення правильного застосування лікарського засобу;
- Порядок відпуску лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб відпускається пацієнтам (тобто, без рецепту або за рецептом) може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Окрім цих заходів постійно збирається і проводиться аналіз інформації про побічні реакції, в тому числі оцінювання РОЗБ (регулярно оновлюваного звіту з безпеки), таким чином, щоб у разі необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи відносяться до *рутинна діяльність з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування ТЕВАГРАСТИМ, ще недоступна, вона зазначена в розділі „відсутні інформація” нижче.

### **II.A Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації**

Важливі ризики для Філграстиму – це ризики, що вимагають особливих заходів з управління ними для подальшого дослідження або мінімізації ризику, так, щоб лікарський засіб застосовувався безпечно. Важливі ризики можна розділити на ідентифіковані та потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких існує достатньо доказів зв'язку із застосуванням Філграстиму. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього препарату на основі доступних даних можливий, проте його ще не встановлено, і він потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація про безпеку лікарського засобу, яка у даний час відсутня і має бути зібрана (наприклад, при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Таблиця 7: Зведена таблиця проблем безпеки

| Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації |  |  |
|---|--|--|
| <b>Важливі ідентифіковані ризики</b>              |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розрив селезінки</li> <li>- Шкірний васкуліт</li> <li>- Побічні реакції з боку дихальної системи</li> <li>- Синдром Світа</li> <li>- Зниження щільності кісткової тканини та остеопороз у дітей із тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН), що отримують постійне лікування</li> <li>- Анафілактична реакція</li> <li>- Синдром системного капілярного витоку</li> <li>- Серповидноклітинний криз у пацієнтів із серповидноклітинною анемією</li> <li>- Симптоми, пов'язані з м'язово-скелетним болем</li> <li>- Лейкоцитоз</li> <li>- Тромбоцитопенія</li> <li>- Перехід в мієлодиспластичний синдром чи лейкемію в пацієнтів з ТХН</li> <li>- Реакція трансплантат-проти-хазяїна в реципієнтів алогенного трансплантату кісткового мозку або трансплантату клітин-попередників гемопоезу</li> </ul> |
| <b>Важливі потенційні ризики</b>                  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ)/мієлодиспластичний синдром (МДС), пов'язані з лікуванням, у пацієнтів із мієлоїдними злоякісними новоутвореннями та нейтропенією внаслідок хіміотерапії</li> <li>- Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ)/мієлодиспластичний синдром (МДС) у здорових донорів клітин-попередників гемопоезу (КПП)</li> <li>- Цитогенетичні порушення та розвиток вторинних гематологічних злоякісних новоутворень</li> <li>- Синдром вивільнення цитокінів</li> <li>- Медичні помилки, включаючи передозування</li> <li>- Взаємодія з препаратами літію</li> <li>- Застосування за незареєстрованим показанням</li> <li>- Імуногенність (захворювання та наслідки дії антитіл до антигранулоцитарного колонієстимулюючого фактору)</li> <li>- Позакістковомозковий гемопоез</li> </ul>   |

| Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації |  |
|---|--|
| Відсутня інформація                               | - Ризик під час вагітності та грудного вигодовування |

## II.B Резюме важливих ризиків

**Таблиця 8: Зведена таблиця діяльності з фармаконагляду та мінімізації ризиків щодо проблем безпеки**

| Важливий ідентифікований ризик: Розрив селезінки                       |  |
|--|--|
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу | Як правило, у пацієнтів та здорових донорів після прийому філграстиму повідомлялося про безсимптомні випадки спленомегаїї та випадки розриву селезінки. Декілька випадків розриву селезінки мали летальний наслідок.   |
| Фактори та групи ризику  | <p>Розрив селезінки:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Здорові донори, які проходять мобілізацію клітин-попередників периферичної крові.</li> </ul> <p>Спленомегаїя:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Здорові донори, які проходять мобілізацію клітин-попередників периферичної крові.</li> <li>- Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН).</li> <li>- Хворі на ВІЛ</li> </ul> |
| Заходи мінімізації ризику  | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції»</p> <p>Текст у Розділах 2 і 4 листка-вкладки**</p> <p>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Відсутні.</p>   |
| Важливий ідентифікований ризик: Шкірний васкуліт                       |  |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу | У пацієнтів, які отримували філграстим повідомлялося про шкірний васкуліт. Механізм васкуліту у пацієнтів, які отримують філграстим, невідомий. Під час тривалого застосування шкірний васкуліт був зареєстрований у 2% хворих на ТХН.   |
| Фактори та групи ризику  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Онкологічні хворі.</li> <li>- Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН)</li> </ul>   |
| Заходи мінімізації ризику  | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.8 «Побічні реакції»</p> <p>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**</p> <p>Відпускається тільки за рецептом</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b></p>   |

|   |   |
|---|---|
|   | Відсутні.   |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Побічні реакції з боку дихальної системи</b>   |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу  | Повідомлялося про побічні реакції з боку легень, зокрема інтерстиціальну пневмонію, при застосуванні Г-КСФ.   |
| Фактори та групи ризику   | Онкологічні хворі.  |
| Заходи мінімізації ризику   | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції».<br>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні. |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Синдром Світа</b>  |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу  | Відмічалися випадки синдрому Світа (гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз) у пацієнтів, які лікувалися філграстимом.  |
| Фактори та групи ризику   | Онкологічні хворі.  |
| Заходи мінімізації ризику   | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.8 «Побічні реакції»<br>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.                                     |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Зниження щільності кісткової тканини та остеопороз у дітей із тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН), що отримують постійне лікування</b> |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу  | Повідомлялося про випадки зниження щільності кісткової тканини та остеопорозу у педіатричних пацієнтів із ТХН, які отримували тривале лікування філграстимом.   |
| Фактори та групи ризику   | Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН)  |
| Заходи мінімізації ризику   | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.8 «Побічні реакції»<br>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.                                     |

| <b>Важливий ідентифікований ризик: Анафілактична реакція</b>   |  |
|--|--|
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу                                     | Повідомлялося про гіперчутливість, включаючи анафілактичні реакції, що виникають на початку лікування або при подальшому лікуванні у пацієнтів, які отримували філграстим.   |
| Фактори та групи ризику  | - Пацієнти з онкологічними захворюваннями: частіше такі випадки траплялися після внутрішньовенного введення.<br><br>- Здорові донори, які проходять мобілізацію клітин-попередників периферичної крові   |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.3 «Протипоказання», 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції».<br>Текст у Розділах 2 і 4 листка-вкладки**<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні. |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Синдром системного капілярного витoku</b>                               |  |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу                                     | Повідомлялось про випадки синдрому підвищеної проникності капілярів після застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора людини.  |
| Фактори та групи ризику  | Невідомі.  |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції».<br>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.                            |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Серповидноклітинний криз у пацієнтів із серповидноклітинною анемією</b> |  |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу                                     | Повідомлялося про серповидноклітинний криз, у деяких випадках із летальним наслідком, при застосуванні філграстиму у пацієнтів із серповидно-клітинною ознакою або серповидно-клітинною хворобою.  |
| Фактори та групи ризику  | Онкологічні хворі з серповидноклітинною анемією.   |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції».<br>Текст у Розділах 2 і 4 листка-вкладки**   |

|  |   |
|--|---|
|  | Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.  |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Симптоми, пов'язані з м'язово скелетним болем</b> |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу               | М'язово-скелетний – це побічна реакція, про яку часто повідомляється.   |
| Фактори та групи ризику  | Біль у кістках при застосуванні філграстиму пов'язаний з молодшим віком, типом пухлини (НМРЛ> молочна залоза> неходжкінська лімфома) та схемою хіміотерапії (частіше у пацієнтів, які отримують таксан).  |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.8 «Побічні реакції».<br>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.                                    |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Лейкоцитоз</b>                                    |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу               | Кількість білих кров'яних клітин $100 \times 10^9 / \text{л}$ або більше спостерігали менш ніж у 5% пацієнтів, які отримували філграстим у дозах вище 0,3 МОЕ/кг/добу (3 мкг / кг / добу).  |
| Фактори та групи ризику  | Невідомі.   |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції».<br>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні. |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Тромбоцитопенія</b>                               |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу               | Транзиторна тромбоцитопенія після прийому філграстиму та лейкоферезу спостерігалася у 35% досліджуваних.  |
| Фактори та групи ризику  | Багато ліків, включаючи хіміотерапевтичні засоби, можуть викликати тромбоцитопенію.   |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції».   |



|   |   |
|---|---|
|   | <p>Текст у Розділах 2 і 4 листка-вкладки**</p> <p>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Відсутні.</p>  |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Перехід в мієлодиспластичний синдром чи лейкемію в пацієнтів з ТХН</b>   |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу  | Мієлодиспластичні синдроми або лейкемія у пацієнтів із ТХН, які отримували філграстим в ході клінічних досліджень, повідомлялися з незначною частотою (приблизно 3%).   |
| Фактори та групи ризику   | Пацієнти з вродженою нейтропенією мають надмірно високу схильність до спонтанного розвитку мієлодиспластичного синдрому та/або гострого мієлоїдного лейкозу.  |
| Заходи мінімізації ризику   | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування» та 4.8 «Побічні реакції».</p> <p>Текст у Розділі 2 листка-вкладки**</p> <p>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Відсутні.</p>                      |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: Реакція трансплантат-проти-хазяїна в реципієнтів алогенного трансплантату кісткового мозку або трансплантату клітин-попередників гемопоєзу</b> |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу  | Повідомлялося про реакції «трансплантат проти хазяїна» (GvHD) та летальні випадки у пацієнтів, які приймали Г-КСФ після алогенної трансплантації кісткового мозку.  |
| Фактори та групи ризику   | Реципієнти алогенних клітин-попередників периферичної крові, мобілізованих за допомогою Філграстим  |
| Заходи мінімізації ризику   | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Розділи SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування», 4.8 «Побічні реакції», 5.1 «Фармакодинаміка».</p> <p>Текст у Розділі 4 листка-вкладки**</p> <p>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b></p> <p>Відсутні.</p> |



|  |   |
|--|---|
| <b>Важливий потенційний ризик: Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ)/мієлодиспластичний синдром (МДС), пов'язані з лікуванням, у пацієнтів із мієлоїдними злоякісними новоутвореннями та нейтропенією внаслідок хіміотерапії</b> |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу   | В ході клінічних досліджень у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, які отримували філграстим, мієлодиспластичні синдроми (МДС) або лейкемія спостерігалися з низькою частотою. Однак це спостереження було зроблено лише у пацієнтів із вродженою нейтропенією. .   |
| Фактори та групи ризику  | Невідомі.   |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.  |
| <b>Важливий потенційний ризик: Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ)/мієлодиспластичний синдром (МДС) у здорових донорів клітин-попередників гемопоєзу (КПГ)</b>   |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу   | Тимчасові цитогенетичні відхилення спостерігались у здорових донорів після використання Г-КСФ. Значимість цих змін невідома. Проте не можна виключати ризик просування злоякісного мієлоїдного клону.   |
| Фактори та групи ризику  | Здорові донори, які проходять мобілізацію клітин-попередників периферичної крові.   |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування».<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.   |
| <b>Важливий потенційний ризик: Цитогенетичні порушення та розвиток вторинних гематологічних злоякісних новоутворень</b>  |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу   | Г-КСФ здійснює свою біологічну активність завдяки зв'язуванню з рецепторами Г-КСФ, які присутні на плюрипотентних та мієлоїдних-клітинах попередниках, а також на диференційованих мієлоїдних клітинах. Г-КСФ можуть стимулювати проліферацію та дозрівання in vitro. Таким чином, існує теоретичний ризик того, що Г-КСФ може потенційно брати участь у розвитку ГМЛ та МДС.     |
| Фактори та групи ризику  | ГМЛ<br><br>У родичів хворих на лейкемію є підвищений ризик зараження ГМЛ (приблизно в 2–7 разів) (Hemminki and Jiang, 2002; Rauscher et al, 2002; Goldgar et al, 1994; Shpilberg et al, 1994; Pottern et al, 1991; Bortin et al, 1987; Gunz et al 1975). Є дані про те, що у брата чи сестри пацієнта з ГМЛ, який стає донором кісткового мозку або клітин-попередників гемопоєзу |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>периферичної крові, може розвинути ГМЛ в подальшому житті, незалежно від лікарських засобів або методів, що використовуються для полегшення донорства (Pabst et al, 2001; Preudhomme et al, 2000).</p> <p>Хіміотерапія та / або променеве лікування первинної злоякісної пухлини асоціюється з ризиком вторинної ГМЛ (Travis et al, 2008; Mauritzson et al, 2002). Алкілюючі агенти та інгібітори топоізомерази II вважаються лейкемогенними (Travis et al, 2008; Leone et al, 2007; Pedersen-Bjergaard, 2005; Pedersen-Bjergaard et al, 2002b).</p> <p>Факторами ризику ГМЛ, пов'язанні з навколишнім середовищем, можуть бути іонізуюче випромінювання, неіонізуюче випромінювання, бензол, пестициди, куріння, дієта, діагностична радіологія, ліки (наприклад, хлорамфенікол), віруси та інші види професійної діяльності, такі як шкіряна та поліграфічна промисловість (Боуен, 2006; Pedersen-Bjergaard et al, 2002; Zeeb and Blettner, 1998).</p> <p>МДС</p> <p>Родичі першого ступеня дорослого з МДС мають в 15 разів підвищений ризик розвитку МДС (Lucas et al, 1989). Хіміотерапія та / або променеве лікування первинної злоякісної пухлини також є фактором ризику розвитку МДС.</p> <p>Інші фактори ризику включають апластичну анемію, пароксизмальну нічну гемоглобінурію, іонізуюче випромінювання, алкілюючі речовини, професійні та екологічні канцерогени (наприклад, галогеновані органічні речовини, метали, мідь, випари дугового зварювання, вихлопні гази, пестициди, куріння, фарба для волосся, бензол, поліароматичні вуглеводні забрудненого повітря) (Strom et al, 2008; Pedersen-Bjergaard et al, 2002b; Aul et al, 1998).</p> |
| Заходи мінімізації ризику   | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.4 «Особливості застосування».<br/>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відсутні.</p>   |
| <b>Важливий потенційний ризик: Синдром вивільнення цитокінів</b>            |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу      | <p>У клінічних випробуваннях з філграстимом зареєстровано 4 випадки, які характерні синдрому витікання капілярів, серед 2460 суб'єктів (0,16%).</p> <p>Під час рутинних заходів з виявлення сигналів ЕМА у 2012 році виявила сигнал про непропорційні повідомлення щодо синдрому системного капілярного витоку (SCLS) та синдрому вивільнення цитокінів (CRS) на підставі 15 випадків, отриманих з EudraVigilance щодо філграстиму та пегфілграстиму.</p>   |
| Фактори та групи ризику   | Невідомі.   |
| Заходи мінімізації ризику   | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відсутні.</p>   |
| <b>Важливий потенційний ризик: Медичні помилки, включаючи передозування</b> |   |

|  |   |
|--|---|
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу         | Більшість випадків медичних помилок, про які повідомлялось у постмаркетинговий період, були пов'язанні з неправильним дозуванням (передозування, недостатня доза або неправильний графік прийому доз), неправильним способом введення або випадками неправильного зберігання. Також надходили повідомлення про помилки, пов'язані із вживанням не тих ліків, зокрема застосуванням філграстиму замість пегфілграстиму або навпаки.  |
| Фактори та групи ризику  | Жодні фактори ризику невідомі.  |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділ SmPC** та відповідні розділи ІМЗ** 4.9 «Передозування», 6.6 «Особливі заходи з безпеки».<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.   |
| <b>Важливий потенційний ризик: Взаємодія з препаратами літію</b>               |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу         | Оскільки літій сприяє вивільненню нейтрофілів, він, ймовірно, посилює ефект філграстиму. Хоча формально така взаємодія не досліджувалась, і немає жодних доказів того, що така взаємодія є шкідливою.   |
| Фактори та групи ризику  | Терапевтичне застосування літію при гематологічних станах включає: ідіопатичну нейтропенію, синдром Фелті, кілька дитячих нейтропенічних розладів, інфекційну та ятрогенну нейтропенію, індуковану клозапіном та карбамазепіном гранулоцитопенію, апластичну анемію та постхіміо- / радіотерапію (Focosi et al, 2009). Хоча прийом літію часто асоціюється з лейкоцитозом, кількість білих кров'яних тілець (WCC) > 100 L-9 представляє клінічну невідкладність через ризик інфаркту мозку та кровотечі, «але» індуковані WCC не перевищують в 1-5 разів верхньої межі нормального діапазону» і є «боротним при відміні препарату [літію]» (Flanagan and Dunk, 2008). |
| Заходи мінімізації ризику  | <b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.5 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії».<br>Відпускається тільки за рецептом.<br><br><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br>Відсутні.   |
| <b>Важливий потенційний ризик: Застосування за незареєстрованим показанням</b> |   |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу         | Неможливо повністю виключити можливість застосування Філграстиму не за показаннями.   |

|   |  |
|---|--|
| Фактори та групи ризику   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пацієнти з інсультом / церебральною ішемією</li> <li>- Пацієнти з ІХС / інфарктом міокарда / хронічною серцевою недостатністю</li> <li>- Пацієнти з хворобою Крона</li> <li>- Терапевтичне застосування Філграстиму</li> <li>- Фіксоване введення дози</li> </ul> |
| Заходи мінімізації ризику   | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.1 «Показання».<br/>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відсутні.</p>   |
| <b>Важливий потенційний ризик: Імуногенність (захворювання та наслідки дії антитіл до антигранулоцитарного колонієстимулюючого фактору)</b> |  |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу  | Як і у всіх терапевтичних білків, існує потенціал імуногенності. Швидкість вироблення антитіл проти філграстиму, як правило, низька.   |
| Фактори та групи ризику   | Не виявлено специфічних груп ризику  |
| Заходи мінімізації ризику   | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відсутні.</p>  |
| <b>Важливий потенційний ризик: Позакістковомозковий гемопоєз</b>  |  |
| Свідчення наявності зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу  | Специфічні клінічні стани (пухлинна інвазія кісткового мозку та мієлосупресивна хімотерапія [Wang and Darvishian, 2006]) призводять до вироблення клітин крові поза кісткового мозку без стимуляції екзогенного Г-КСФ, і, схоже, введення Г-КСФ може посилити цей ефект.                                   |
| Фактори та групи ризику   | Позакістковомозкове кровотворення є частим ускладненням хронічних гематологічних розладів, таких як таласемія, лейкемія, лімфома та мієлофіброз.   |
| Заходи мінімізації ризику   | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/>Відсутні.</p>  |

**Відсутня інформація: Ризик під час вагітності та грудного вигодовування**

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Заходи мінімізації ризику | <p><b><u>Рутинні Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/> Розділ SmPC** та відповідний розділ ІМЗ** 4.6 «Застосування в період вагітності та годування груддю».<br/> Текст у Розділі 2 листка-вкладки**<br/> Відпускається тільки за рецептом.</p> <p><b><u>Додаткові Заходи мінімізації ризику:</u></b><br/> Відсутні.</p> |
|---------------------------|--|

**II.C План післяреєстраційного розвитку****II.C.1 Дослідження, що є умовою для реєстраційного посвідчення**

Відсутні дослідження, які є умовою видачі реєстраційного посвідчення або особливі зобов'язання щодо ТЕВАГРАСТИМ (Філграстим).

**II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку**

Для Філграстим не вимагається жодних досліджень.